

1

LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA ES EFECTIVA PARA ASEGURAR UNA INGESTA CÁLCICA ADECUADA

M. Romera¹, C. Gómez Vaquero², A. Rozadilla¹, I. Cintero¹ y J.M. Nolla²
 Reumatología, ¹C.A.P. Just Oliveras. ²Hospital Universitari de Bellvitge.

Objetivo: Analizar el efecto de un programa de intervención dietética sobre la ingesta diaria de calcio en mujeres posmenopáusicas afectadas de osteoporosis.

Pacientes y métodos: Estudio de intervención controlado de 4 años de duración realizado en una Unidad de Reumatología de Atención Primaria. Los sujetos de estudio fueron todas las mujeres posmenopáusicas diagnosticadas recientemente de osteoporosis que iniciaban tratamiento antirresorptivo y proporcionaban su consentimiento oral para participar en el estudio. El período de inclusión fue de mayo de 1994 a julio de 1998. A todas las pacientes se les realizó una intervención dietética consistente en la administración de consejos dietéticos generales sobre la importancia de la ingesta de productos lácteos y de formación acerca de los contenidos en calcio de los alimentos; esta información se reforzó trimestralmente durante los 4 años de duración del estudio. Al inicio y cada año, se determinó la ingesta diaria de calcio mediante la administración de una encuesta de frecuencia semicuantitativa de consumo de alimentos (27 ítems) previamente validada mediante comparación con un registro de la ingesta de calcio durante 7 días. La intervención se consideró efectiva si se conseguía una ingesta diaria de calcio superior a 1.000 mg/día. Las pacientes se seleccionaron de forma aleatoria en 2 grupos: uno recibió suplementos diarios de calcio y vitamina D (grupo A) y otro recibió únicamente la intervención dietética (grupo B).

Resultados: El estudio incluyó 148 pacientes, 71 en el grupo A y 77 en el grupo B. Al inicio del estudio, la ingesta diaria media de calcio era de 734 + 459 mg/día sin diferencias significativas entre los dos grupos (657 + 381 mg/día en el grupo A vs 805 + 514 mg/día en el grupo B). La evolución de la ingesta diaria de calcio fue la siguiente:

| | Grupo A | Grupo B | p |
|---------|------------|------------|---------|
| Basal | 657 + 381 | 805 + 514 | ns |
| 1er año | 863 + 568 | 1310 + 642 | < 0,001 |
| 2º año | 954 + 462 | 1390 + 629 | < 0,001 |
| 3er año | 1097 + 487 | 1227 + 583 | ns |
| 4º año | 1173 + 521 | 1402 + 659 | ns |

Conclusiones: La ingesta diaria de calcio de las mujeres posmenopáusicas afectadas de osteoporosis incluidas en el estudio es insuficiente. La intervención dietética es efectiva para asegurar una ingesta diaria de calcio adecuada. En las pacientes a las que se prescribe suplementos de calcio y vitamina D, aunque inicialmente no modifican sus hábitos alimentarios, la intervención realizada de forma prolongada también es efectiva.

Palabras clave: ingesta de calcio, intervención dietética.

2

FRECUENCIA DE OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS SEGÚN EL DIAGNÓSTICO APLICADO

C. Gómez Vaquero¹, D. Martínez Aguilá¹, M. Romera², N. Busquets¹, M. Jordana¹ y J.M. Nolla²

¹Hospital Universitari de Bellvitge. ²C.A.P. Just Oliveras

Las categorías de clasificación de las mujeres posmenopáusicas propuestas en el documento de consenso emitido por la OMS en el año 1994 se han adoptado en la práctica clínica como criterios de diagnóstico de osteoporosis hasta la actualidad.

Recientemente, la Intentional Society for Clinical Densitometry (ISCD) ha publicado unos criterios diagnósticos de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y varones: el diagnóstico de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas se establece si el T-score es igual o inferior a -2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o fémur total (el peor de las 3 localizaciones).

Objetivo: Describir la frecuencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados.

Pacientes y método: Se incluyeron en el análisis 987 mujeres posmenopáusicas a las que se practicó una densitometría ósea de columna lumbar (L2-L4) y fémur proximal durante los 3 años de inclusión del estudio y habían sido remitidas desde las Unidades de Atención a la Mujer. Se excluyeron las mujeres afectadas de patología o con tratamientos en curso que pudieran interferir en el resultado de la densitometría. El T-score se calculó tomando como población de referencia la del GTO. Se ha calculado la frecuencia de osteoporosis (T-score < 2,5 DE): a) en cada vértebra lumbar por separado y la media de L2-L4, b) en cuello femoral y fémur total, c) en cualquier vértebra, d) en cuello femoral o fémur total, e) en cualquiera de las localizaciones, e) según los criterios de la ISCD.

Resultados: Se incluyeron 987 pacientes con una edad media de 53,8 + 5,5 años (intervalo 40-69) y un índice de masa corporal medio de 27,4 + 3,9 kg/m² (intervalo: 17-47). Las frecuencias de osteoporosis son las siguientes: a) L2: 15%, L3: 14%, L4: 12%, L2-L4: 15%. b) Cuello femoral: 4%, fémur total: 3%. c) Cualquier vértebra: 21%. d) Cuello femoral o fémur total: 5%. e) Cualquiera de las localizaciones: 22%. f) Criterios de la ISCD: 16%.

Conclusiones: La frecuencia de osteoporosis si aplican los criterios diagnósticos de la ISCD es inferior a la frecuencia si se valora la presencia de un T-score < -2,5 DE en cualquiera de las localizaciones. La diferencia fundamental estriba en la valoración de L2-L4 de forma global o individual.

Palabras clave: diagnóstico, osteoporosis, densitometría.

3

PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR COMO MEDIADOR DE LOS EFECTOS PROINFLAMATORIOS Y PROFIBROGÉNICOS DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA

J.A. Ardura, D. Rámila, R. Berruguete, M.V. Álvarez-Arroyo y P. Esbrí
 Fundación Jiménez Díaz (Grupo Capio). Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo.

La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) ejerce efectos proinflamatorios en distintos tipos celulares, incluyendo los osteoblastos. Además, datos recientes de nuestro grupo indican que la PTHrP induce la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un importante factor angiogénico, en estas células. En el presente estudio, hemos analizado el papel del VEGF como un posible mediador de los efectos proinflamatorios/profibrogénicos de la PTHrP en un modelo de inflamación in vivo, la obstrucción ureteral unilateral (OUU) en ratones. Observamos una regulación negativa del VEGF y de su receptor VEGFR2 (por PCR cuantitativa) entre 2-12 días tras la OUU en ratones controles y transgénicos que sobreexpresan la PTHrP en el túbulo proximal. Por el contrario, se encontró una respuesta positiva del receptor VEGFR1 en el riñón obstruido, transitoria (≤ 2 días) en los ratones controles, pero mantenida al menos hasta los 12 días en los animales que sobreexpresan la PTHrP. Además, a los 4-6 días tras la obstrucción, se observó un aumento significativo ($p < 0,01$) de la expresión génica del receptor CCR2 de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y de la fibronectina en el riñón obstruido de ambos tipos de ratones, que fue 2-3 veces mayor en los que sobreexpresan PTHrP ($p < 0,01$). Esta estimulación de ambas proteínas disminuyó (alrededor de un 60%; $p < 0,01$) tras la administración de un anticuerpo bloqueante del VEGF (α -VEGF) en ambos tipos de ratones. Este anticuerpo también disminuyó significativamente la inmunotinción de F4/80, un marcador de macrófagos; de α -SMA, un marcador de fibroblastos activados; y de la quinaasa ligada a integrina (ILK), un marcador de transición epitelio-mesénquima, aumentadas significativamente tras la OUU en los ratones que sobreexpresan la PTHrP. Estos efectos del α -VEGF se asociaron al aumento de apoptosis intersticial en el riñón obstruido en ambos tipos ratones (TUNEL).

Conclusión: Nuestros hallazgos sugieren que el sistema VEGF/VEGFR1, podría ser un mediador importante de los efectos proinflamatorios y profibrogénicos de la PTHrP.

Palabras clave: PTHrP, VEGF.

4

FACTORES GENÉTICOS CONDICIONANTES DEL RIESGO DE FRACTURA DE CADERA

C. Valero¹, J.L. Pérez Castrillón², J. del Pino³, M.A. Alonso⁴, N. Peña⁵, C. Viadero¹, M.T. Zarrabeitia⁶, J. González Macías¹ y J.A. Riancho¹

¹Medicina Interna, ²Traumatología, ³Medicina Legal, Hospital U. M. Valdecilla, Universidad de Cantabria. ⁴Medicina Interna, Hospital Río Hortega, Universidad de Valladolid. ⁵Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Salamanca. ⁶Medicina Legal, Centro de Mayores Cueto, Santander.

En varios estudios se ha demostrado una relación directa entre los niveles séricos de estradiol y la densidad mineral ósea (DMO), tanto en mujeres posmenopáusicas como en varones de edad avanzada. En esos grupos de población la mayor parte de los estrógenos provienen de la aromatización de los precursores androgénicos en los tejidos periféricos. Nuestro grupo ha demostrado previamente que algunos polimorfismos del gen de la aromataza y del receptor de estrógenos influyen sobre la DMO en ambos sexos. En este estudio nos hemos planteado analizar la posible relación de esos polimorfismos con las fracturas de cadera, que constituyen la consecuencia más grave de la osteoporosis.

Hemos estudiado 282 pacientes con fractura de cadera (242 mujeres y 40 varones, media de edad 81 años) y 316 controles (192 mujeres y 124 varones) de edad superior a 60 años (media 73), sin historia de fracturas clínicas a partir de los 50 años. Se aisló el ADN de sangre periférica y se determinaron los alelos de un polimorfismo C/T del receptor de estrógenos alfa y un polimorfismo C/G de la región 5' de la aromataza. En ambos casos se utilizó un método basado en la actividad exonucleasa de la Taq polimerasa y sondas Taqman-MGB alelo-específicas. Sobre la base de los resultados previos, se analizaron los resultados de acuerdo a modelos recesivos. En el caso del receptor de estrógenos, se comparó el genotipo TT con los genotipos CT/CC combinados, puesto que los alelos T parecen tener menor actividad transcripcional. En el caso de la aromataza, se comparó el genotipo CC con los genotipos CG/GG combinados, pues los alelos C se asocian a menor DMO.

Analizados aisladamente, ninguno de los genotipos mostró una asociación significativa con las fracturas de cadera. Sin embargo, en presencia de alelos hipovalentes del receptor estrógeno, el genotipo CC de la aromataza se asoció a un aumento del riesgo de fractura de cadera, tanto en el análisis no ajustado (odds ratio 2,0; intervalo de confianza al 95% 1,1-3,9; $p = 0,028$), como tras el ajuste por edad y sexo en modelos de regresión logística múltiple (odds ratio 3,1; IC95% 1,4-6,6; $p = 0,004$). En comparación con el resto del grupo estudiado, la odds ratio de fractura de cadera en los individuos con genotipos desfavorables de ambos polimorfismos (receptor de estrógenos TT y aromataza CC) era de 1,9 (IC95% 1,1-3,2; $p = 0,02$).

En conclusión la interacción entre estos polimorfismos de los genes del receptor de estrógenos y de la aromataza se asocia a diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el riesgo de fractura de cadera.

Palabras clave: osteoporosis, polimorfismos, estrógenos, genética.

Financiado por FIS 040028

5

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE FÉMUR

J. Malouf, A. Marin, V. Longobardi, A. Laiz, I. Gich y J. Farrerons

Departamento de Medicina Interna, Unidad de Metabolismo Mineral. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Antecedentes: La fractura osteoporótica de fémur continúa siendo una importante causa de mortalidad y discapacidad en nuestro medio. 1-4 A nivel mundial, en el año 1990, hubo alrededor de 1,31 millones de fracturas de fémur nuevas y la prevalencia de discapacidad por fractura ascendía a 4,48 millones de personas. 5 Según algunos autores, más del 50% de las muertes relacionadas a la fractura de fémur podría haberse prevenido.6

Objetivos: Evaluar la mortalidad intrahospitalaria y después de 1, 2 y 3 años en los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de fémur, en el Hospital de Sant Pau. Comparar la mortalidad al primer año con la mortalidad general de Cataluña de 2003.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 387 pacientes ingresados por fractura osteoporótica de fémur en el año 2002. Estos pacientes fueron localizados y se realizó un seguimiento telefónico durante los próximos 3 años. Los datos de mortalidad se analizaron por decenios. Los datos al primer año se compararon con los datos de mortalidad general. Los pacientes que posteriormente no pudieron ser localizados no forman parte del análisis.

Resultados: Veintisiete pacientes (7,0%) murieron durante el ingreso. Al año, un total de 81 pacientes (53,78%) habían muerto. Los datos de mortalidad por decenios y el seguimiento de los 3 años se detallan en la tabla 1. Además se compara la mortalidad entre grupos al año.

Conclusiones: La mortalidad por fractura osteoporótica de fémur es mayor durante primer año. La comparación de la mortalidad al primer año fue claramente mayor y significativa en el grupo de estudio que la mortalidad general del área metropolitana.

Palabras clave: fractura, fémur, mortalidad.

6

ESTUDIO DE VALIDACIÓN EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS, DE UNA TÉCNICA POR SECUENCIACIÓN FRENTE AL ANÁLISIS POR "ARRAY EN TUBO" PARA UN PANEL DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON IMPLICACIÓN EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

M.L. Villabermosa³, J. Espinoza Pineda¹, P. Llamas², A. García Raso², A. Drozdowskyj⁴, M. Andrade¹ y M. Díaz Curriel¹

¹Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. *Cátedra Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma.* ²Servicio de Hematología, Sección Biología molecular. Fundación Jiménez Díaz. ³GENOMICA S.A.U. ⁴Departamento de Bioestadística, PIVOTAL SL. Madrid.

Introducción: Metabone CLINICAL ARRAYS® contempla la amplificación simultánea de los cinco fragmentos genéticos que contienen los polimorfismos COL1A1-SPI, CTR-ALUI, VDRF-FOKI, VDRB-BSMI, ESR1X-XBAI, ESR1P-PVUII en un tubo de amplificación. Durante esta amplificación los productos se marcan con biotina, y se hibridan con sus respectivas sondas que están inmovilizadas en zonas concretas de un array de baja densidad situado en la base de un tubo "AT" (Array in Tube). La detección posterior a la hibridación incluye una fase química y un análisis mediante un software específico.

Objetivos: Comparar dos sistemas de detección de polimorfismos, diseñados específicamente para caracterizar genotipos de los polimorfismos COL1A1-SPI, CTR-ALUI, VDRF-FOKI, VDRB-BSMI, ESR1X-XBAI Y ESR1P-PVUII que están relacionados con la osteoporosis. Uno está basado en la metodología de ADN chips (Metabone CLINICAL ARRAYS®), otro es la secuenciación de los fragmentos del genoma que contienen estos posibles polimorfismos previamente amplificados.

Materiales y métodos: 80 muestras de pacientes diagnosticadas con osteoporosis (DMO <2.5 DE) y presencia de al menos una fractura osteoporótica fueron estudiadas. Se han caracterizado los genotipos de los polimorfismos COL1A1-SPI (alelo S, alelo s), CTR-ALUI (alelo A, alelo a), VDR-FOKI (alelo F, alelo f), VDR-BSMI (alelo B, alelo b), ESR1-XBAI (alelo X, alelo x), y ESR1-PVUII (alelo P, alelo p) por Metabone CLINICAL ARRAYS®. Cada chip se compone de sondas específicas de tal forma que se detecta simultáneamente la presencia del alelo mutado, del sensible o de ambos, siendo los 18 genotipos posibles que contempla la técnica los siguientes: SS, ss, Ss; AA, aa, Aa; FF, ff, Ff; BB, bb, Bb; XX, xx, Xx; PP, pp, Pp. El desarrollo del Metabone Clinical Arrays® que incluye la Multiplex-PCR, el diseño de sondas del array, las condiciones de hibridación y detección ha sido desarrollado por la empresa GENOMICA S.A.U. Para confirmar la sensibilidad de la técnica se analizaron todas las muestras con técnica de secuenciación (ABI 310).

Resultados: La correlación del array (Metabone CLINICAL ARRAYS®) es de un 99,52% con la secuenciación para el total de los genotipos. Si desglosamos la sensibilidad en relación a cada gen determinado obtenemos un 100% de correlación en todos los genotipos a excepción del colágeno que es de un 97,14%.

Conclusión: Este método de detección tiene alta sensibilidad y presenta la gran ventaja de que se puede visualizar fácilmente mediante un sistema óptico sencillo (Lector de Clinical Arrays®) e incluye un software específico que analiza directamente el resultado

Palabras clave: polimorfismos genéticos

1

IDENTIFICACIÓN DE PROCESOS ASOCIADOS A OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSMENOPÁUSICA. RESULTADOS PRELIMINARES

D. Cerdà¹, P. Peris², A. Monegal², C. Albaladejo³, M.A. Martínez², F. Pons², M.J. Martínez de Osaba², Suris¹ y N. Guañabens²

Unidad de Patología Metabólica Ósea. ¹Hospital General Granollers, ²Hospital Clínic, ³CAP Manso Barcelona.

En la osteoporosis posmenopáusica pueden coexistir procesos asociados que contribuyan a la pérdida de masa ósea.

Objetivo: Analizar la prevalencia de alteraciones subyacentes del metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, las características clínicas y el impacto de estos procesos en la gravedad de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo transversal realizado en una consulta externa de Reumatología. Se incluyeron 86 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, edad 64,6 ± 9,4 años (rango 44-85), sin causa secundaria evidente de osteoporosis. Se les realizó una anamnesis completa con especial referencia a factores de riesgo de osteoporosis, DXA, Rx de columna dorsal y lumbar, analítica básica, estudio hormonal que incluía determinación de PTH, 25-OHD, hormonas tiroideas y cortisol, NTx en orina y calciuria en orina de 24 h.

Resultados: La edad media de menopausia fue de 47,6 ± 5,4 años (rango 29-59), 22% refería una menopausia precoz (edad 39,9 ± 4,5 años); el IMC medio fue de 22,2 ± 3,5 Kg/m²; 53,7% tenían antecedentes de fracturas por fragilidad; 34,2% fracturas vertebrales; 40,3% tenían antecedentes familiares de fracturas; 48,8% presentaron valores bajos de vitamina D (< 20 mg/dl); 37,8% tenían un aumento de los valores de PTH (> 65 pg/ml); 28,7% tenían una hipercalcemia (> 250 mg/24 h) y 36,6% tenían un aumento de los valores de NTx en orina (> 65 nM/M).

Los valores de PTH no se relacionaron con ninguna de las variables analizadas (25-OH vitamina D, creat, edad, DMO). Los valores de DMO fueron similares en las pacientes con y sin procesos metabólicos asociados. Cuando se analizaron las pacientes con alteraciones del metabolismo mineral y del recambio óseo de forma aislada (pacientes con aumento de PTH, disminución de 25-OHD, hipercalcemia o aumento de NTX) no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, a excepción de las pacientes con valores bajos de 25-OHD que tenían una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad (63,4% vs 38,7%, p = 0,038).

Conclusión: Las alteraciones metabólicas asociadas, como el déficit de vitamina D, el aumento de PTH y la hipercalcemia, son muy frecuentes en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Las pacientes con déficit de vitamina D presentan una mayor prevalencia de fracturas. Se desconoce el efecto de estos trastornos en la eficacia del tratamiento específico en estas pacientes.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica.

2

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES CONTRIBUYENTES A LA MASA ÓSEA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVOSA EN COMPARACIÓN CON DELGADEZ CONSTITUCIONAL

D. Fernández-García, F. Tinabones, F. Cardona, J. García Alemán y J.M. García Almeida

Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.

La pérdida de masa ósea es una complicación frecuente en las pacientes con anorexia nervosa (AN). Esta complicación afecta tanto a hueso trabecular como cortical. La etiopatogenia de esta complicación es multifactorial y la contribución específica de cada uno de los factores de riesgo no está del todo clarificada.

Objetivos: Evaluar la masa ósea en pacientes con AN en comparación con pacientes con delgadez constitucional (DC).

Pacientes y métodos: Se estudiaron 48 pacientes con AN (criterios DSM-IV) con menos de 2 años de evolución sin tratamiento para la osteoporosis. En el momento del estudio todas las pacientes estaban en amenorrea (19 meses de media). El grupo control fueron 22 mujeres con DC con ciclos menstruales normales. Se determinó: Variables antropométricas y bioquímicas, entre las que se encontraban: parámetros nutricionales, leptina, GH, insulina. Se realizó densitometría (LUNAR) determinándose masa magra, masa grasa y masa ósea total y densidad mineral ósea (DMO) total, columna lumbar y cuello femoral.

Resultados: Entre los dos grupos no existieron diferencias en IMC: (16,1 AN vs 16,6 DC), resto de parámetros antropométricos ni en la edad (18,7 AN vs 19,6 DC años). Dentro de los hallazgos densitométricos, existieron diferencias en el porcentaje de masa grasa. (15,8 AN vs 21,1 DC; p: 0,04). No existieron diferencias significativas en la masa ósea corporal total ni en la DMO total, CL, ni CF. No existieron diferencias significativas en los niveles de masa ósea comparando AN restrictiva (n: 25) frente a AN purgativa (n: 23). En el modelo de regresión múltiple las variables que se asociaron a la masa ósea (variable dependiente) en el grupo de AN fue: el peso mínimo de las pacientes en su evolución (p < 0,001), no entraron en el modelo: leptina, masa grasa, GH, insulina, IMC, meses de amenorrea, edad, edad de inicio de enfermedad. En el grupo de DC las variables que explicaron la masa ósea fueron IMC, (p: 0,003) y niveles de insulina (p: 0,03).

Conclusiones: Las pacientes con AN con menos de 2 años de evolución presentan los mismos niveles de DMO que mujeres con delgadez constitucional. Son las variables antropométricas y más concretamente el peso mínimo a lo largo de la enfermedad las que cobran un punto crítico en la consecución de la masa ósea. Las pacientes con DC presentan un riesgo similar de presentar una masa ósea baja que las pacientes con AN.

Palabras clave: anorexia nervosa, delgadez constitucional.

3

RELACIÓN ENTRE LOS ÁNGULOS DE INCLINACIÓN Y TORSIÓN DE LA PORCIÓN PROXIMAL DEL FÉMUR Y LA ARQUITECTURA TRABECULAR CARACTERIZADA MEDIANTE GEOMETRÍA FRACTAL

J. Ríos Díaz¹, M.A. Palomino Cortés¹, M.E. del Baño Aledo¹, J.J. Martínez Payá¹ y M. Pérez Hernández²

¹Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Católica San Antonio de Murcia. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Objetivos: Estudiar la relación entre los ángulos de la porción proximal del fémur y la arquitectura trabecular de la cabeza, cuello y zona intertrocanterea femorales.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal con un tamaño muestral de 32 fémures desecados (13 hombres y 9 mujeres). La medición de los ángulos de inclinación y torsión se realizó a través de fotografía digital; la dimensión fractal (DF) se calculó sobre radiografía digital de la porción proximal del fémur en la cabeza, cuello y región intertrocanterea tras el adecuado procesamiento de la imagen. Se aplicó la prueba de los rangos de Wilcoxon para el estudio de la DF según la zona de interés; y la prueba de Mann-Whitney para el estudio de las variables según el sexo y lateralidad. También se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para analizar la correlación lineal entre las distintas variables estudiadas. El intervalo de confianza para todas las pruebas fue del 95%.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas en el valor de la DF de la cabeza y región intertrocanterea respecto al valor de la DF del cuello, pero no entre la cabeza y la región intertrocanterea. No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables respecto del sexo y sólo se encuentran diferencias significativas en el valor de la DF del cuello respecto a la lateralidad (mayor en la submuestra derecha). Por último, se encontraron correlaciones significativas entre el valor de la DF del cuello y el ángulo de inclinación (p = 0,03 y r = 0,47) y entre la DF del cuello y el ángulo de torsión (p = 0,01 y r = -0,53).

Conclusiones: Aunque la disposición trabecular está relacionada con la morfología externa del hueso, y en ella influyen variables como el sexo, en la muestra analizada no ha quedado clara esa relación y el valor de la dimensión fractal. Sería interesante realizar estudios similares con hueso fresco que no haya sufrido deterioros tras el enterramiento. Por otra parte parece que la región del cuello femoral es la que presenta mayores diferencias en cuanto a su complejidad trabecular respecto a las otras zonas analizadas.

4

¿INFLUYE LA DEGRADACIÓN DEL COLÁGENO Y NO SÓLO SU SÍNTESIS EN LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA?

P. Román García^{1,2}, C. Gómez Alonso¹, D. Álvarez Hernández², M. Rodríguez García¹, M. Muñoz², N. Guañabens³ y J.B. Cannata Andía¹

¹Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral/Instituto Reina Sofía de Investigación. ²Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. ³Servicio de Endocrinología. Hospital San Cecilio, Granada. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad ósea hereditaria, caracterizada por extrema fragilidad ósea, elevado número de fracturas y diversas manifestaciones clínicas extra-ósicas. Hasta la fecha la presencia de la enfermedad se ha asociado únicamente con mutaciones en el gen del colágeno, aunque estas no se han localizado en todos los casos. La OI se clasifica clínicamente en siete tipos según el grado de afectación y patrón histológico. La gran variabilidad fenotípica de la OI lleva a pensar en la existencia de otros factores además de la síntesis del colágeno que colaboren a explicar la heterogeneidad clínica incluso dentro de la misma familia. El objetivo de este estudio fue investigar si posibles defectos en la MMP-1 o colagenasa-1, encargada de metabolizar el colágeno, pueden estar vinculados con la enfermedad.

Material y métodos: Se estudió el nuevo polimorfismo T/T > T/- localizado en el exón 5, en la posición 1519 (Gene-bank: rs 17879749) del gen de la MMP-1 en pacientes con OI y en controles sanos. Se analizó el genotipo de 27 pacientes diagnosticados de OI (Tipos I y III) y 464 controles mediante las técnicas de PCR y SSCA, basada esta última en la separación diferencial del DNA según su conformación en un gel de poliácridamida desnaturizante.

Resultados: Se encontró una mayor frecuencia, de la variante T/- del polimorfismo +1519 de la MMP-1 en la OI (11,1%) respecto a controles sanos (3%) (tabla).

| | Variante T/T | Variante T/- | Total |
|-----------|--------------|--------------|-------|
| OI | 24 (88,9%) | 3 (11,1%)* | 27 |
| Controles | 450 (97,0%) | 14 (3,0%) | 464 |

*p < 0,05 comparado con el grupo control.

La variante T/- implica un cambio en la pauta de lectura del gen y la creación de un codón de parada que daría lugar a una proteína truncada de 276 aminoácidos en lugar de los 469 totales. Esta proteína carecería del dominio que reconoce el colágeno y de parte del centro activo; hechos que impedirían metabolizar adecuadamente el colágeno.

Conclusiones: Existe una fuerte asociación estadística entre la presencia del alelo T/- y la OI, lo que sugiere un papel relevante de las MMPs en el desarrollo de la enfermedad. Defectos en las colagenasas como el tratado en este estudio podrían explicar formas de expresión clínica que hasta ahora, habían sido atribuidas únicamente a defectos en el colágeno y en las que pueden estar influyendo otros factores. Estos hallazgos podrían contribuir a un mejor conocimiento, diagnóstico y clasificación de la enfermedad e incluso condicionar la intervención terapéutica.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, MMP-1.

5

CAMBIOS EVOLUTIVOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN ANOREXIA NERVIOSA

*S. Di Gregorio, L. Del Río, C. Solè, E. Bonell, M. García y J. Rosales
Densitometría Ósea. CETIR Centre Mèdic. Barcelona.*

Una de las complicaciones asociadas con los trastornos de la conducta alimentaria es el compromiso de la densidad mineral ósea con la aparición de distintos grados de desmineralización. Las causas de la afectación ósea son multifactoriales. Uno de los factores responsables es el cambio de peso. Diversos trabajos han demostrado que la recuperación del peso participa, en grado variable, en la recuperación de la masa ósea. Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente el papel de los distintos componentes de la composición corporal en la evolución de la enfermedad. El objetivo del presente estudio fue valorar los cambios en el resto de tejidos del cuerpo (masa grasa, y masa magra) y su relación con la masa ósea, durante el seguimiento en pacientes con diagnóstico de trastornos de la conducta alimentaria.

Se estudiaron 36 pacientes (edad: $18,5 \pm 4$ años) con antecedentes de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria, en 14 de las cuales se realizaron al menos dos exploraciones DXA de control (basal y post-) con un intervalo de 10,7 meses \pm meses. Se realizaron mediciones de cuerpo entero, con análisis de la composición corporal total y regional (distribución de grasa en abdomen y en sector de caderas) con un equipo Lunar Prodigy (GE Healthcare).

Resultados: De las 36 pacientes, 27 tuvieron antecedentes de amenorrea desde el diagnóstico hasta la evaluación en nuestro centro. En las pacientes con seguimiento evolutivo la presencia de amenorrea persistió en 6 de ellas. En el seguimiento todos los parámetros aumentaron a excepción del de la densidad mineral ósea (DMO). En las mediciones basales se observó una correlación significativa entre el contenido mineral (CMO) y la masa magra total ($R = 0,613$; $R_2 = 0,376$). En el seguimiento se apreciaba una correlación positiva significativa entre CMO, la diferencia de peso y la masa grasa ($R = 0,801$; $R_2 = 0,619$; $R = 0,876$; $R_2 = 0,677$ respectivamente). En el análisis de los cambios de la grasa regional (grasa abdominal y grasa sector de caderas), existía una correlación positiva entre el CMO y la distribución de grasa abdominal ($R = 0,759$; $R_2 = 0,591$).

Conclusiones: El incremento de peso es considerado como factor favorable en la evolución de la anorexia nerviosa, si bien el impacto de la recuperación del peso sobre la DMO es discreto, se advierten cambios evolutivos en la CMO, que se ve fundamentalmente modificado por los cambios en la masa magra.

Palabras clave: masa ósea, anorexia nerviosa, composición corporal.

6

MASA ÓSEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPT) MEDIDA POR ULTRASONIDO (US) DE CALCÁNEO Y MEDIANTE DENSITOMETRÍA ÓSEA POR ENERGÍA DUAL (DXA)

*M.J. Moro Álvarez¹, M. Díaz-Curiel¹, J. Espinoza Pineda¹, A. Drozdowskyj² y M. Andrade¹
¹Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Cátedra Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. ²Departamento de Biostatística, PIVOTAL SL, Madrid.*

Introducción: El HPT puede producir afectación ósea, predominantemente a nivel cortical, hueso apendicular y en menor intensidad al hueso trabecular, especialmente en columna lumbar. Uno de los criterios establecidos en el consenso de Bethesda para indicación quirúrgica es la existencia de una masa ósea reducida. La DXA es el método estándar para evaluar la masa ósea, pero poco es conocido acerca de los cambios en las variables del ultrasonido en pacientes con HPT.

Objetivos: Evaluar los efectos del HPT sobre las variables del US y DMO medidas en calcáneo y compararlas con los datos obtenidos con la determinación convencional por DXA a nivel lumbar, femoral y radio.

Métodos: 20 pacientes con diagnóstico de HPT han sido estudiados (15 mujeres posmenopáusicas, y 5 varones), edad media 65,5 años ($r = 33-85$). El BUA (atenuación ultrasónica de banda ancha, dB/MHz), SOS (velocidad del sonido, m/s), QUI Stiffness (Índice de Stiffness, combinación de ambos parámetros BUA y SOS), y con ello la DMO estimada del calcáneo fueron medidas mediante ultrasonografía cuantitativa de calcáneo (QUS) [Sahara Hologic® (Hologic Inc, MA, USA)]. La DMO fue medida mediante DXA (densitómetro Hologic® QDR4500 (Hologic Inc, MA, USA)), analizándose en todos los casos la columna lumbar (CL) (L2-L4), el cuello femoral derecho (CF), cadera total derecha (FT) y radio total (RT). Los T-scores de DEXA y de QUS se obtuvieron a partir de los valores de normalidad española.

Resultados: La media \pm DE de SOS, BUA y stiffness fueron: $1251,93 \pm 56$ m/seg, $61 \pm 20,72$ dB/MHz, y $79,75 \pm 17,38\%$, respectivamente. La DMO por BUA era de: $0,430 \pm 0,110$ y la T-score ($-1,41 \pm 1,97$). Los valores de DMO (g/cm^3) en CL, CF, FT, radio total y distal por DXA fueron: $0,810 \pm 0,120$; $0,635 \pm 0,100$; $0,730 \pm 0,090$, $0,445 \pm 0,074$, respectivamente. La media del T-score de la DMO fue: en CL ($-2,21 \pm 1,54$ $p < 0,022$), CF ($-1,86 \pm 1,73$ $p < 0,1153$), FT ($-2,15 \pm 0,70$ $p < 0,025$) y radio total ($-3,02 \pm 1,19$). La prevalencia de osteoporosis por DXA fue de 45% en hueso trabecular (CL y/o CF), 80% en hueso cortical (RT) y 55% en calcáneo por BUA. Encontramos una diferencia significativa en la media de los valores del T-score por BUA comparado con los correspondientes valores del T-score $p < 0,010$.

Conclusión: En pacientes con HPT, la estructura ósea evaluada por BUA parece estar menos comprometida que la DMO medida por DXA a nivel de CL, CF, FT y RT; siendo la afectación más intensa a nivel del radio total, compuesto fundamentalmente por hueso cortical.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, ultrasonido, DXA.

1

AROMATASA Y HUESO: UN ESTUDIO DE GENÓMICA FUNCIONAL

J.A. Riancho¹, C. Sañudo¹, D. Casanova², M.A. García-Polavieja², J. Arozamena¹ y M.T. Zarrabeitia¹

¹Medicina Interna, ²Cirugía General, ³Medicina Legal, Hospital U.M. Valdecilla, Universidad de Cantabria.

La aromatización de los precursores androgénicos en tejidos periféricos como la grasa es la fuente principal de estrógenos tras la menopausia. Nuestro grupo ha demostrado previamente que un polimorfismo CT del gen de la aromatasa situado en las proximidades del exón I.2 se asocia a diferencias en la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres posmenopáusicas (Zarrabeitia et al, Eur J Endocrinol 150:699-704). A fin de identificar los mecanismos responsables de esa asociación, y puesto que el polimorfismo no se asocia a cambios en la secuencia de aminoácidos, hemos investigado si influye en la expresión de aromatasa en el tejido adiposo. Se obtuvieron muestras de grasa de la pared abdominal de 50 individuos sometidos a cirugía electiva, que se congelaron en nitrógeno líquido y se trituraron en un molino de bolas. Después se extrajeron el ADN y el ARN y éste se purificó con un kit comercial (Qiagen). Tras comprobar la integridad del mismo, se sintetizó el ADN complementario con transcriptasa inversa (Invitrogen) y se cuantificó mediante PCR en tiempo real utilizando cebadores y sondas específicos para los exones finales comunes de la aromatasa y para el exón I.2. Los resultados se normalizaron según la expresión de un gen constitutivo (TBP) y se expresaron en unidades arbitrarias ajustadas a la cantidad presente en una pool de ARN humano. No encontramos diferencias en la expresión de aromatasa entre hombres y mujeres ($p = 0,6$), ni entre pacientes intervenidos por problemas benignos o por enfermedades neoplásicas ($p = 0,9$). Pero los niveles de ARN de aromatasa sí estaban relacionados con el genotipo del individuo, de manera que la expresión génica era significativamente menor en los portadores de alelos C que en los portadores de alelos T ($p = 0,007$). La cantidad total de ARN de aromatasa en las muestras procedentes de individuos CC era 4 veces inferior a la de las muestras de individuos TT. Al cuantificar la presencia de moléculas de ARN con la variante específica I.2 del primer exón I, observamos resultados similares. En conclusión, los alelos C de este polimorfismo del gen de la aromatasa, que se asocian a una menor DMO, se acompañan también de una menor expresión génica que los alelos alternativos T. Estos resultados constituyen, pues, una base funcional para explicar la relación de este polimorfismo no codificante con la DMO. Cabe pensar que es precisamente a través de su influencia en la actividad transcripcional, y consecuentemente en la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo, como las variaciones alélicas de la aromatasa influyen en la masa ósea.

Palabras clave: aromatasa, osteoporosis, expresión génica.
Financiado por FIS 040028

2

EL FRAGMENTO C-TERMINAL DE LA PTHrP PROTEGE DE LA APOPTOSIS EN CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS HUMANAS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR 2 DEL VEGF (VEGFR2)

V. Alonso, A. Rodríguez de Gortázar, M.V. Álvarez-Arroyo y P. Esbrit
Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Fundación Jiménez Díaz (grupo Capio).

Recientemente, se ha demostrado un incremento de apoptosis osteoblástica en la osteoporosis primaria y secundaria a la administración de glucocorticoides. La proteína relacionada con la parat-hormona (PTHrP) es un factor producido por los osteoblastos, cuyo fragmento N-terminal similar a la PTH ejerce acciones anabólicas en el hueso in vivo. En el presente estudio, hemos analizado los efectos del fragmento C-terminal de la PTHrP, no relacionado con la PTH, sobre la apoptosis inducida por la dexametasona (DXA) o el etopósido (ET) en osteoblastos primarios humanos (hOBs) y en células MG-63 de osteosarcoma humano de fenotipo osteoblástico (analizada por tinción con yoduro de propidio, azul de tripan y actividad de caspasa-3). Además, evaluamos el mecanismo asociado a estos efectos de la PTHrP C-terminal y el posible papel del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un factor de supervivencia en distintos tipos celulares. La pre-incubación con la PTHrP (107-139), a 100 nM, durante 1-24 h previas a la DXA o el ET inhibió la apoptosis en ambas líneas celulares. Un efecto protector similar se observó pre-incubando con la PTHrP (1-36), a 100 nM, en estas células. Estos efectos de ambos péptidos se abrieron al preincubar las células con los inhibidores de proteína-quinasa dependientes de mitógeno (MAPK), PD098059 y U0126, a 10 μ M y 20 μ M, respectivamente. Por otro lado, el inhibidor específico de la actividad tirosina-quinasa asociada al receptor 2 del VEGF (VEGFR-2), SU5614, a 1 μ M, neutralizó la acción de la PTHrP (107-139) en los hOBs y en las MG-63; mientras que no afectó al efecto anti-apoptótico de la PTHrP (1-36) en estas células. Además, la transfección con un RNA de interferencia para el VEGFR-2 disminuyó significativamente la acción anti-apoptótica de la PTHrP (107-139), pero no la de la PTHrP (1-36). Así mismo, utilizando inmunoprecipitación y transferencia western, observamos que la PTHrP (107-139) activó la fosforilación del VEGFR2 de forma rápida (10 min) en estas células.

Conclusiones: Estos resultados demuestran un efecto protector de ambos fragmentos N- y C-terminal de la PTHrP sobre la viabilidad celular, a través de mecanismos distintos, en las células osteoblásticas humanas. Nuestro hallazgo de que este efecto asociado a la PTHrP (107-139) depende de la activación del VEGFR2, pone de manifiesto una nueva vía de señalización de esta proteína asociada a su acción osteogénica.

Palabras clave: PTHrP, VEGF, apoptosis, osteoblasto.

3

SECRECIÓN DE OPG Y EXPRESIÓN DE OPG Y RANKL EN CULTIVOS PRIMARIOS DE OSTEOBLASTOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS. INFLUENCIA DEL ESTRADIOL Y A VITAMINA D

M.J. Ríos Moreno, M. Giner García, M.J. Montoya García, L. Naji, M.A. Vázquez Gámez, R. Moruno García, M.J. Miranda García y R. Pérez Cano

Unidad de Osteoporosis. Departamento de Medicina. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción: El RANKL es un potente inductor fisiológico de la osteoclastogénesis. Su acción es inhibida por la osteoprotegerina (OPG). El tratamiento con OPG disminuye la resorción ósea en mujeres posmenopáusicas.

Objetivos: Analizar la secreción de OPG y la expresión génica de OPG y RANKL en cultivos primarios de osteoblastos humanos (hOB) de pacientes con osteoporosis (OP) y comparar los resultados con personas sin osteoporosis. Evaluar la influencia de los estímulos hormonales 17- β -estradiol (E2) y 1 α 25(OH)2D3 (VD) sobre la secreción y expresión de estas proteínas en cultivos de hOB de ambos grupos de estudio.

Material y métodos: Hemos realizado 17 cultivos de hOB, obtenidos de 8 pacientes con OP y 9 controles (OA), sometidos a una artrodesis de cadera o rodilla. Tras la confluencia celular de los cultivos se cuantifica la secreción de OPG (ELISA) y la expresión génica de OPG y RANKL (RT-PCR) en condiciones basales y tras estímulos de estrógenos [E2] = 10-7M, 1 α 25(OH)2D3 [VD]=10-8 M y la combinación de ambos, durante 24 horas. Los resultados fueron analizados estadísticamente con U-Mann-Whitney, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y coeficiente de correlación de Spearman, considerando como nivel de significación $p < 0,005$.

Resultados: La edad media de pacientes OP fue superior al grupo control (82 \pm 2 vs 73 \pm 2 años, $p = 0,024$). El tiempo medio para llegar a la confluencia celular fue más prolongado en pacientes OP, y si bien éste se correlacionó positivamente con la edad ($r = 0,502$, $p = 0,04$), tras el ajuste por esta variable permaneció siendo más extenso en OP que en el grupo OA (34 \pm 2 vs 19 \pm 2 días, respectivamente, $p = 0,002$). En pacientes OP la secreción de OPG fue superior a la del grupo OA en todas las situaciones ($p < 0,05$). La expresión de OPG fue comparable entre ambos grupos, salvo tras estímulo con VD que llegó a ser mayor en OA vs. OP ($p = 0,017$). La expresión de RANKL y la ratio de RANKL/OPG presentó una tendencia a ser más elevada en OP vs. OA, llegando a ser significativa tras estímulo E2+VD ($p = 0,009$ y $p = 0,021$, respectivamente). Los estímulos hormonales no modificaron de forma significativa, la secreción ni expresión proteica en ninguno de los grupos analizados. En conclusión, los pacientes OP presentan un crecimiento de osteoblastos en cultivo más lento, con una mayor secreción de OPG y una tendencia a un incremento en la ratio RANKL/OPG que puede justificar, al menos en parte, el mayor remodelado óseo descrito en estos pacientes.

Palabras clave: cultivo, osteoblastos, OPG, RANKL.

4

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y EL GEN DE LA OSTEOPROTEGERINA

S. Jurado¹, L. Águeda², N. García-Giralt¹, X. Nogué³, L. Mellibovsky³, A. Supervia³, M.A. Cbeca⁴, L. Pérez-Edo⁶, J.C. Monllau⁵, D. Grinberg², S. Balcells² y A. Díez-Pérez³

¹Institut Municipal d'Investigació Mèdica, ²Departament de Genètica (UB), ³Medicina Interna, ⁴Ginecologia, ⁵C.O.T., ⁶Rumatologia, Hospital del Mar.

Introducción: Una forma de estudiar enfermedades complejas como la osteoporosis es a partir de los estudios de asociación mediante los cuales se seleccionan genes candidatos que están implicados en la fisiopatología del hueso. La osteoprotegerina (OPG) ha demostrado ser uno de los factores reguladores de la resorción ósea dentro del sistema OPG/RANK/RANKL. Es por ello que estudiar el gen de la OPG parece un objetivo relevante.

Material y métodos: Se han genotipado 964 muestras de mujeres posmenopáusicas del Hospital del Mar de Barcelona. Se consideraron como variables la edad, IMC, edad de menarquia, edad de menopausia y densidad mineral ósea (DMO) medida mediante Hologic QDR 4500 SL en columna y cuello de fémur, y antecedente de fractura osteoporótica. Los SNPs se seleccionaron a partir de los bloques haplotípicos obtenidos de la base de datos HapMap (www.hapmap.org). La genotipación se realizó mediante SNPlex (CeGen Barcelona).

El análisis estadístico se realizó mediante una ANCOVA para DMO y un análisis de regresión logística binaria para fractura, todo ello considerando el modelo aditivo, recesivo y dominante.

Resultados: Se genotiparon 24 SNPs seleccionados a partir de HapMap de los cuales se obtuvieron 9 SNPs con diferencias significativas ($p < 0,05$) para DMO de columna y/o fémur y un SNP relacionado con fractura osteoporótica. Estos SNPs se concentran en la zona del promotor, exón 1 e intrón 1. De estos 9 SNPs sólo dos han sido descritos anteriormente en la literatura en asociación con DMO en antebrazo, columna, calcáneo y para fractura.

Conclusiones: Las variantes genéticas del gen de la OPG podrían explicar parte de la variabilidad de la DMO y/o fractura en mujeres posmenopáusicas. El siguiente paso tras la obtención de estos resultados será la reconstrucción de los haplotipos para analizar la asociación de estos con los diferentes fenotipos óseos y la realización de estudios funcionales mediante EMSA y ensayos luciférasa para determinar la repercusión real sobre la transcripción proteica de la OPG.

Palabras clave: OPG, genética y SNPs.

5

OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES A PARTIR DE CÉLULAS MONONUCLEADAS CRIOPRESERVADAS DERIVADAS DE MÉDULA ÓSEA

A. Casado¹, G. Dorado², I. Herrera³, A. Torres³ y J.M. Quesada^{1,4}¹Sanyres (Grupo PRASA). ²Hematología. ³Endocrinología. Unidad de Metabolismo Mineral, Hospital Universitario Reina Sofía. ⁴Dpto. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Córdoba.

Las células madre mesenquimáticas (MSC) son células pluripotenciales que constituyen una valiosa herramienta tanto para el estudio de los procesos de diferenciación celular como por su potencialidad terapéutica. Estas células se encuentran en diversos tejidos, habiéndose aislado con éxito en médula ósea, en sangre de cordón umbilical y en sangre periférica. Se caracterizan por su capacidad de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos entre otros tipos celulares. En el presente trabajo, hemos aislado MSC a partir de la población de células mononucleadas de médula ósea, que han sido obtenidas por separación en gradiente de ficoll y criopreservadas a partir de médula ósea fresca. Tras la descongelación de esas células, por siembra en frascos de cultivo con medio γ -MEM, 15% SFB y 1 ng/ml de FGF, se aislaron colonias de células adherentes con una alta capacidad de división. El número de colonias obtenidas fue entre un 70 y un 50% menos, comparando con los cultivos control, obtenidas por un método desarrollado por nuestro grupo, en el que se siembra directamente en el medio anterior médula fresca y por cambios sucesivos del medio se obtienen colonias de MSC. Cuando se estudió la capacidad de proliferación de las células obtenidas por ambos métodos, se observó que en los primeros pases, se obtenía entre un 10 y un 50% más de células control. Sin embargo, a partir del tercer pase se observó que las células obtenidas a partir de la población criopreservada mantenían una mayor capacidad de proliferación que las controles. Estas células se han inducido para diferenciarse a osteoblastos y adipocitos. Comparándolas con las controles, se ha observado la aparición de marcadores osteoblásticos y adipocíticos, según el estímulo, como actividad fosfatasa alcalina, expresión de genes (Runx II, colágeno tipo I, PPAR- γ , etc.) y tinción ¹⁹oil-red \pm para grasa. Estos resultados muestran que es viable el aislamiento de MSC a partir de las células mononucleadas criopreservadas, procedentes de médula ósea. Ello permite que no sea necesario aislar inmediatamente las MSC de médula ósea fresca, por lo que tras una simple separación en gradiente de ficoll, se pueden almacenar células congeladas de las que podemos obtener MSC, que pueden ser utilizadas tanto para estudios de investigación como para fines terapéuticos.

Palabras clave: células madre mesenquimales, diferenciación.

Financiado por Sanyres (Grupo PRASA, Córdoba) y por Proyecto FIS 05/2226.

6

IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS MULTILOCUS EN ENFERMEDADES DE NATURALEZA COMPLEJA Y MULTIGÉNICA COMO LA OSTEOPOROSIS.

N. Mendoza Ladrón de Guevara¹, F.J. Morón Civanto², A. Gallego Lucena², F. Quereda Seguí², A. Salinas Villegas³, I. Lete Las⁴, E. Molero Casado⁵, T. Martínez-Astorquiza³, L.M. Real Navarrete⁵, R. Sánchez-Borrego⁶, J.L. Gallo Vallejo¹, A. Ruiz Laza² y F. Vázquez Fernández⁷

Ginecología, ¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Departamento de Genómica Estructural. Neocodex. Sevilla. ³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Juan de Alicante. Alicante. ⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. ⁵Servicio de Ginecología. Clínica Sanatorio Billaín. Bilbao. ⁶Clínica Diatros. Gavá. Barcelona. ⁷CEOGA. Clínica de Ginecología. Lugo.

Objetivos: Usando análisis "marcador a marcador" y multilocus, queremos comprobar en mujeres posmenopáusicas españolas, el papel de algunos genes implicados en la ruta de los estrógenos.

Material y método: Mediante genotipación y usando la tecnología "pyrosequencing", analizamos cuatro SNPs, localizados en los genes FSHR (Ser680Asn), ESR1 (PvuII), ESR2 (*39A>G) y NRIP (Gly75Gly) en 437 mujeres posmenopáusicas.

Resultados: De los cuatro marcadores, solamente ESR2*39A>G, mostró una frecuencia alélica y una distribución genotípica ligeramente diferentes entre las pacientes con osteoporosis y el grupo control ($p = 0,045$; OR = 1,80 (1,01 < OR < 3,20)). Sin embargo, el análisis multilocus usando el programa Sumstat, predijo una interacción epistática entre los loci ESR1, ESR2 y NRIP1 y su implicación en osteoporosis posmenopáusica ($P_{min} = 0,003$). Nosotros detectamos dos patrones digénicos asociados con el riesgo a osteoporosis. El formado por los genes ESR2-NRIP1 (AG-A+), que se encuentra en un 48,9% de las mujeres con osteoporosis frente al 25,4% del resto de mujeres ($p = 0,0001$; OR = 2,8 (1,6 < OR < 5,0)) y el formado por los genes ESR2-ESR1 (AG-TT) con un 45% en mujeres con osteoporosis frente al 29% del resto ($p = 0,02$; OR = 2,0 (1,1 < OR < 3,5)). Además, observamos que el alelo T del gen ESR1, aparentemente modula la penetrancia del patrón ESR2-NRIP1.

Comentarios: La mayoría de los estudios ignoran la naturaleza compleja y multigénica de la osteoporosis y por ello, mediante el empleo de análisis multilocus, podemos observar la implicación de ciertos genes que de otra manera serían descartados en el estudio de marcadores individuales.

Conclusión: Nuestros resultados reafirman la naturaleza poligénica y la complejidad genética de los rasgos osteoporóticos y añaden un nuevo gen candidato (NRIP1) a los futuros estudios.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica.

1

PATRÓN CLÍNICO Y BIOQUÍMICO DE LOS PACIENTES CON ELEVACIÓN DE LA HORMONA PARATIROIDEA (PTH) EN UNA COHORTE DE 103 CASOS DE OSTEOPOROSIS

L.M. Alcoba García¹, B. Cabeza Martín¹, C. Castaño Milla¹, C. Castaño de la Mota¹, M.J. Matías García¹, O. Sánchez Pernaute² y C. de la Piedra³

¹Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina. ²Servicio de Reumatología. ³Laboratorio de Bioquímica, Laboratorio Fundación Jiménez Díaz-Unilabs. Fundación Jiménez Díaz.

Las alteraciones de la PTH en los pacientes con osteoporosis podrían tener relevancia, ya que su elevación anormal puede incidir directamente sobre el aumento de la resorción ósea. Sin embargo no se ha prestado especial interés a la determinación de sus niveles en la práctica clínica. Nuestro objetivo fue estudiar el porcentaje de pacientes que presentan niveles elevados de PTH en una cohorte de pacientes con osteoporosis y evaluar las diferencias clínicas y bioquímicas entre la población con PTH normal y elevada.

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas en una cohorte de 103 pacientes consecutivos diagnosticados de osteoporosis, sin insuficiencia renal ni hiperparatiroidismo primario, que acudieron a la Unidad de Reumatología de la FJD desde julio 2005 hasta marzo 2006. Se recogieron datos epidemiológicos, densitometría, niveles de PTH (umbral 65 pg/ml), niveles de Ca, P y creatinina en suero y orina, marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina, propeptido aminoterminal del procolágeno D) y de resorción ósea (fosfatasa ácida tartrato resistente en suero, hidroxiprolina en orina y telopeptido carboxiterminal del colágeno I en suero), y los niveles séricos de 25(OH)- y 1,25(OH)₂vitD. Análisis estadístico: t-Student o U Mann-Whitney (si distribución no normal).

Resultados: 35% de pacientes con niveles de PTH > 65 pg/ml. T-Score de -3,12 ± 0,09 en columna lumbar y -2 ± 0,14 en cuello femoral. Un 36% presentaba alguna fractura previa. La edad y el nivel de osteopenia en condiciones basales fueron superiores en el grupo con PTH > 65. Los niveles de fosfato sérico y reabsorción tubular fueron inferiores en el grupo con PTH alta. Los niveles de 25(OH)vit D fueron menores (casi significativo) en el grupo de PTH elevada.

Conclusiones: La existencia de niveles anormalmente elevados de PTH en esta cohorte de pacientes con osteoporosis primaria fue muy elevada: 35%. Este subgrupo de pacientes presentó datos metabólicos compatibles con un hiperparatiroidismo secundario por déficit de calcio debido a una disminución de 25(OH)D₃. El análisis detallado de los resultados parece mostrar, en los pacientes con osteoporosis, un umbral de PTH (51 pg/ml) que indica la presencia de un mecanismo compensatorio para mantener los niveles de calcio. Sugerimos que en este subgrupo (PTH>51) debe implementarse el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D y la exposición al sol.

Palabras clave: osteoporosis, hiperparatiroidismo secundario.

2

EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA SOMETIDOS A SUPRESIÓN ANDROGÉNICA

G. Encabo, J. Morote, S. Agudé, S. Rossi, M. Boronat y J. Sánchez

Servicio de Medicina Nuclear. Unidad de Densitometría Ósea. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Introducción y objetivos: La supresión androgénica (SA) produce pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) incrementándose el riesgo de fractura. La cinética de esta pérdida y la prevalencia de osteoporosis durante la SA no esta documentada. El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de osteoporosis, la cinética de la pérdida de DMO durante el tiempo de la SA.

Materiales y métodos: Durante tres años se estudiaron 124 pacientes afectados de CAP no sometidos a SA y 266 sometidos a SA (tiempo medio del t^o de 41,8 meses), mediante un equipo LUNAR modelo DXP IQ, se estudió la DMO en columna lumbar y fémur (cuello femoral, Wards y trocánter). El diagnóstico de osteoporosis (en cada región) se realizó según los criterios de la OMS (T-score: < - 2,5). Los pacientes se agruparon según el tiempo de SA en: grupo 0: sin SA (124 casos), grupo 2: 6- 24 meses (112 casos), grupo 4: 25-48 meses (61 casos), grupo 6: 49-72 meses (37 casos), grupo 8: 73 -96 meses (35 casos) y grupo 10: más de 96 meses (21 casos).

Resultados: En todas las localizaciones se detectó una pérdida de DMO, aunque no de forma constante. La prevalencia de osteoporosis en las diferentes regiones y grupos fue: Columna lumbar: 16,4%, 18%, 23,8%, 37,8%, 45,2% y 48,5% (p < 0,001). Cuello femoral: 19,4%, 28,0%, 30,2%, 48,6%, 51,6%, y 64,0% (p < 0,001). T. de Ward: 27,6%, 38,0%, 46,5%, 59,5%, 71%, 78,0% (p < 0,001). Trocánter: 11,9%, 13,5%, 17,0%, 24,2%, 29,0% y 32,0% (p < 0,001). Fémur completo: 9,0%, 14,0%, 15,9%, 21,6%, 24,6% y 36,0% (p < 0,001).

Conclusiones: Al inicio de la SA el 35% de los pacientes presentaron osteoporosis y la prevalencia aumentó durante SA hasta más del 80% a los diez años de tratamiento. En pacientes sin SA la tasa fue del 20% y se reduce hasta el 0% a los diez años de tratamiento. La pérdida de DMO durante la SA fue continua aunque de diferente intensidad según la zona de medición. La mayor pérdida de DMO y mayor prevalencia de osteoporosis antes y durante la SA se detecta en el triángulo de Ward.

Palabras clave: SA, osteoporosis en cáncer de próstata.

3

¿HA CAMBIADO LA ETIOLOGÍA Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

M.A. Martínez Ferrer, P. Peris, A. Monegal, M.J. Martínez de Osada, F. Pons, L. Álvarez y N. Guañabens

Servicio de Reumatología, Unidad de Patología Metabólica Ósea. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

La osteoporosis en el varón se asocia a causas secundarias que justifican la pérdida de masa ósea. El mejor conocimiento de este proceso se asocia a un aumento en su diagnóstico en los últimos años.

Objetivo: Analizar las características clínicas y etiología de la osteoporosis del varón en pacientes que acuden a consultas externas de Reumatología durante 10 años y compararla con la observada previamente (1).

Pacientes y métodos: 194 varones con osteoporosis, edad media 55,8 ± 14,5 años, sin enfermedad inflamatoria articular. Se realizó anamnesis con especial referencia a factores de riesgo de osteoporosis, densitometría ósea de columna lumbar y fémur, radiografía de columna dorso-lumbar, analítica, estudio hormonal que incluía PTH, 25-OH vitamina D (25-OHD), hormonas tiroideas, eje gonadal, cortisol, NTx y calciuria en orina 24h. En pacientes con osteoporosis idiopática se determinaron valores de 1,25-OHD₂ vitamina D (1-25 OHD).

Resultados: El 64% de pacientes tenía antecedentes de fracturas por fragilidad, 52,2% tenían fracturas vertebrales. El 61% de los pacientes tenía osteoporosis idiopática y el 39% osteoporosis secundaria. Las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria fueron los glucocorticoides, seguido por el hipogonadismo y el alcohol. 34% de los pacientes con osteoporosis idiopática tenían hipercalcemia. Los pacientes con osteoporosis secundaria eran mayores, tenían menor DMO en cuello de fémur, valores más bajos de 25-OHD y de testosterona y más altos de FSH/LH que los pacientes con osteoporosis idiopática, mientras que los pacientes con osteoporosis idiopática tenían calciuria más alta y mayor frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis. Cuando se compararon los pacientes con osteoporosis idiopática con y sin hipercalcemia se observó que los pacientes con hipercalcemia eran más jóvenes, tenían menor DMO en columna y valores más altos de 25-OHD, 1-25-OHD, NTx que los pacientes sin hipercalcemia.

Conclusión: La causa más frecuente de osteoporosis del varón ha cambiado. Un 60% tienen osteoporosis idiopática, en ellos son frecuentes la hipercalcemia y los antecedentes familiares. Los varones con hipercalcemia son más jóvenes y tienen aumento del recambio óseo. Las principales causas de osteoporosis secundaria son las previamente descritas, el tratamiento con glucocorticoides, hipogonadismo y alcohol.

1. Peris P et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Br J Rheumatol 1995;34: 936-41.

Palabras clave: osteoporosis en varón.

4

IMPORTANCIA DE LOS VALORES DE 25 HIDROXI-VITAMINA D [25(OH)D₃] EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO MINERAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

M. Rodríguez-García¹, C. Gómez-Alonso¹, M. Naves¹, C. Díaz-Cortés¹, M.T. Fernández-Coto¹, A. Rodríguez-Rebollar¹ y J.B. Cannata-Andía¹

¹Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. ²Servicio de Nefrología. ³Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España.

Las alteraciones en el metabolismo óseo y mineral son problemas comunes en pacientes en diálisis y podrían persistir después del trasplante renal (Tx). Los niveles de 25(OH)D₃ son el mejor indicador del estatus de vitamina D en el organismo y "los niveles adecuados" han sido redefinidos recientemente tanto para población general como pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, estudios recientes han demostrado la importancia del 25(OH)D₃ en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario (HPT).

El objetivo del estudio fue determinar los niveles de vitamina D existentes en pacientes con Tx y su relación con HPT persistente.

Se estudiaron 138 pacientes con Tx funcionante, 86 mujeres, 52 hombres, edad media 52,8 ± 12,9 años, tiempo Tx 4,6 ± 4,4 años que fueron remitidos a nuestro Servicio para evaluación del metabolismo óseo. Se compararon con una población aleatorizada de la misma edad, sexo y región (n = 326, 162 mujeres y 164 hombres). La evaluación incluyó niveles séricos de 25(OH)D₃ (IDS Ltd), 1,25(OH)₂D₃ (IDS Ltd), iPTH (Nichols Institute), Ca, P, y otros marcadores.

El nivel de 25 (OH)D₃ en Tx fue 20 ± 11 ng/ml (similar a la población control 19 ± 10 ng/ml). Se observaron valores adecuados de 25 (OH) D₃ (> 30 ng/ml) en el 15,6% de los pacientes y déficit severo (< 10 ng/ml) en el 13,9% de los pacientes (21,5% de los controles). En el análisis de regresión múltiple la PTHi se correlacionó de manera independiente con Ca, P, Cr, 25 (OH)D₃, 1,25 (OH)₂D₃ y sexo en pacientes con Tx. Incrementos de Ca sérico y de 1,25 (OH)₂D₃ y descensos de P sérico se asociaron con incrementos de PTHi (de forma opuesta a la regulación fisiológica), reflejando la importancia del HPT residual (terciario).

En resumen, el estatus de vitamina D en pacientes con Tx es similar a la población general permaneciendo en niveles subóptimos en el 85% de los pacientes. La relación positiva del Ca sérico y 1,25 (OH)₂D₃ en los niveles de PTHi y descensos en el P refleja la magnitud y la importancia del HPT terciario.

Palabras clave: trasplante renal, vitamina D, hiperparatiroidismo.

5

POLIMORFISMOS DEL GEN DEL VDR E HIPERCALCIURIA EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL CÁLCICA

M.J. Gómez de Tejada Romero¹, M.J. Moyano Franco², R. García Lozano⁴, R. Moruno García¹, M.J. Miranda García¹, R. Pérez Temprano³ y R. Pérez Cano^{1,3}
¹Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. ²Nefrología, ³Medicina Interna, Hospital U. Virgen Macarena de Sevilla. ⁴Inmunología, Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla.

Introducción: Varios estudios han concluido que los genotipos del receptor de la vitamina D tienen influencia en la absorción intestinal de calcio. Esto podría tener interés en la litiasis renal (LR), de manera que constituyera un factor a considerar en su etiopatogenia, especialmente en aquellas que cursan con hipercalciuria (HC) absorbiva. Así mismo, hay estudios que apuntan la importancia de dichos polimorfismos en el efecto que la ingesta de calcio ejerce sobre la DMO.

Objetivo: Estudiar la relación entre los polimorfismos del gen del VDR y la presencia de HC idiopática y sus tipos (absorbiva y renal), así como los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico en los distintos alelos. Observar el efecto de la dieta láctea en la DMO en función de los polimorfismos del VDR.

Material y métodos: Hemos estudiado a 50 pacientes con LR cálcica, de los cuales 27 tenían HC idiopática, y a un grupo de 22 sujetos sin LR y sin HC. A los pacientes litiasicos con HC se les realizó una sobrecarga cálcica tras restricción para clasificarla en absorbiva (HCA) o renal (HCR). A todos los sujetos estudiados se les determinó los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico (calcemia, calciuria, fosfatemia, fosfatúria, 1,25[OH]₂ vit D₃ y PTH). Se les midió la DMO por DXA, y se les encuestó sobre la ingesta de lácteos. Por último, se determinó los polimorfismos del gen VDR (ApaI, BsmI y Tqal) en todos.

Resultados: No hubo diferencia significativa en la frecuencia de aparición de ninguno de los alelos del gen VDR estudiados (ApaI, BsmI y Tqal) entre los pacientes con LR y los sujetos controles. Tampoco entre los HC y los no HC, ni, dentro de los primeros, los que tenían HCA e HCR. Al estudiar los valores de las variables obtenidos en los sujetos con los distintos alelos, comprobamos que, en general, no hubo diferencias significativas en edad, peso y talla, así como en los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico, entre los alelos del mismo locus. Sólo resultaron ser ligeramente significativos unos valores más bajos de calcio sérico en los sujetos con alelo bb (p = 0,013), y de PTH en los sujetos con el alelo Aa (p = 0,023). No hubo influencia de la dieta en la DMO al considerar los distintos polimorfismos.

Conclusiones: Aunque el número de sujetos estudiados es pequeño, no parece que exista influencia de los polimorfismos del gen VDR en la LR ni en la presencia de HC o sus tipos; tampoco mostraron efecto sobre el metabolismo fosfo-cálcico o la acción de la dieta cálcica en la DMO.

Palabras clave: polimorfismos VDR, hipercalciuria, litiasis renal.

6

ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS G>A Y DELECIÓN DE 6-ALANINAS EN EL EXÓN 1 DEL GEN RUNX2 Y DEL POLIMORFISMO C>G (ASN19LYS) EN EL GEN CLEC2D CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

B. Pineda, A. Cano, R.M. Aliaga, E. Calaf, y M.A. García-Pérez
 Unidad de Investigación. Fundación para la Investigación, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Objetivo: Evaluar si polimorfismos en el gen del factor de transcripción osteoblástico Runx2 (runt-related transcription factor-2) y en el gen CLEC2D (C-type lectin domain family-2, member-D) también conocido como OCIL (osteoclast inhibitory lectin) se asocian a un riesgo aumentado de osteoporosis (OTP) posmenopáusica.

Material y métodos: Se han genotipado 230 mujeres posmenopáusicas aunque a fecha de hoy únicamente disponemos de 140 estudios densitométricos (DMO). Del gen Runx2 se eligieron dos polimorfismos del exón-1; una delección de 6-alaninas (6-Ala) y un SNP sinónimo (G>A) dentro de la repetición de alaninas. Para el genotipado se amplificó el exón-1 del gen Runx2 mediante PCR generando dos fragmentos, uno de 336-pb (alelo salvaje) y otro de 318-pb (6-Ala). Para genotipar el SNP (G>A), el producto de la misma amplificación se digirió con la enzima de restricción MspA1I (corte para alelo A). Para el polimorfismo del gen CLEC2D (C>G; Asn19Lys) se ha usado la técnica ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System-PCR). Es un sistema que utiliza 4 oligonucleótidos; 2 internos alelo-específicos y 2 externos y que rinde 3 tipos de bandas; una de 274-pb (banda constante), una de 179-pb (alelo C) y una de 151-pb (alelo G).

Resultados: La delección 6-Ala, aunque cambia la estructura de Runx2, no parece estar asociada ni a DMO ni a riesgo de OTP. Por el contrario, estudios de regresión lineal muestran que el alelo A del SNP MspA1I está asociado a una mayor DMO de cadera. Por su parte, el alelo G del polimorfismo del gen CLEC2D mostró una diferente distribución en los grupos OTP y no-OTP (frecuencia genotipo CC en grupo OTP 60% y grupo no-OTP 81%; frecuencia genotipo CG o GG en OTP de 40% y en no-OTP del 19%, P < 0,05), lo que representa un riesgo relativo para el genotipo CG o GG de 2,18 (IC 95%, 1,13-4,21).

Conclusiones: Al alelo A del SNP de Runx2 está asociado a mayor DMO de cadera. El alelo G del polimorfismo CLEC2D, el cual codifica para una proteína que inhibe la formación de osteoclastos, está asociado a un riesgo aumentado de OTP posmenopáusica.

Palabras clave: polimorfismos, osteoporosis, densidad mineral ósea.
Trabajo patrocinado por la Generalitat Valenciana (proyecto GVA05/141)

1

CAMBIOS EN NIVELES SÉRICOS DE CAPEPSINA K, CTX Y DMO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS TRATADAS CON ALENDRONATO: RESULTADOS A 12 MESES PON

R. Reyes García¹, P. Mezquita-Raya¹, D. Fernández-García¹, P. Rozas Moreno¹, A. Sebastián Ochoa¹, M.E. Ruiz Requena³, J.D. Luna⁴ y M. Muñoz Torres¹

¹Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología. ²Departamento de Bioquímica. ³Departamento de bioestadística. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ⁴Servicio de Endocrinología. Hospital Torrecárdenas, Almería.

La catepsina K es la principal enzima proteolítica del osteoclasto activo y su función es degradar el componente proteico más abundante de la matriz ósea, el colágeno tipo I. En la osteoporosis posmenopáusica existe un aumento de la resorción que puede ser detectado a través de la medida de marcadores bioquímicos de remodelado óseo. El tratamiento con alendronato produce reducciones importantes en estos marcadores, pero hasta el momento existen escasos datos sobre los cambios en catepsina K tras esta intervención. Nuestro objetivo fue evaluar los cambios en los niveles séricos de catepsina K y CTX en mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con alendronato a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento y su relación con los cambios en densidad mineral ósea (DMO).

Seleccionamos 46 pacientes (64 ± 7 años) con criterios densitométricos de osteoporosis (T-score < 2,5 SD) que iniciaron tratamiento con alendronato 70 mg/semana. Se obtuvieron muestras de suero para la determinación de parámetros bioquímicos básicos y marcadores de remodelado en la visita basal y a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. Se realizó densitometría al año de tratamiento. Los niveles séricos de catepsina K se determinaron mediante ELISA (Biomedica Mediziprodukte GbH & Co KG Wien, Austria), al igual que los de CTX (Elecys β CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, Spain).

El tratamiento con alendronato durante un año produjo un incremento de la DMO del 5,6% en columna lumbar y 1,6% en cuello femoral. Los niveles séricos de catepsina K disminuyeron de forma estadísticamente significativa (16% a los 3 meses, 22% a los 6 meses, 42% a los 12 meses, p < 0,05). La reducción de los niveles séricos de CTX fue de 63% a los 3 meses, 64% a los 6 meses y 59% a los 12 meses (p < 0,05). No existió correlación entre los cambios en catepsina K y CTX. Los cambios en los niveles séricos de CTX tras tratamiento se correlacionaron de forma negativa con los cambios en masa ósea a nivel lumbar (p < 0,05). Nuestros datos indican la validez de la determinación sérica de catepsina K como marcador de remodelado en la evaluación de mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con antiresorptivos, así como la utilidad de la determinación de CTX como posible marcador de respuesta al tratamiento. La información suministrada por estos marcadores puede ser complementaria.

Palabras clave: catepsina K, osteoporosis posmenopáusica.

2

EFFECTOS DEL IBANDRONATO ADMINISTRADO DIARIA O MENSUALMENTE SOBRE LA CALIDAD Y EL REMODELADO ÓSEO EN RATAS ORQUIDECTOMIZADAS

I. Quiroga¹, M. Montero², S. Dapia³, J.R. Caeiro⁴, J. Moreno Rubio⁵, M. Díaz Curriel⁶ y C. de la Piedra²

¹Endocrinología, Hospital Puerta de Hierro. ²Laboratorio de Fisiopatología Ósea. ³Laboratorio de Patología Osteoarticular. ⁴Medicina interna, Fundación Jiménez Díaz. ⁵Novaria S.L. Edificio CEI, Parque Tecnológico de Galicia. ⁶Cirugía ortopédica y traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

El ibandronato (IB) es un nuevo bifosfonato que ha sido utilizado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y en la producida por corticoides, pero existen pocos datos sobre su utilidad en la prevención y tratamiento de la osteoporosis debida a la falta de andrógenos. Por otra parte, la posibilidad de su administración mensual en lugar de diaria constituye una ventaja añadida.

El objetivo de este trabajo es el estudio de las variaciones producidas por la falta de andrógenos sobre diversos factores determinantes de la calidad ósea en ratas macho, así como la capacidad del IB, administrado por vía subcutánea, diaria (d) o mensualmente (m), para prevenir el efecto producido por la orquidectomía. Se han estudiado 40 ratas Wistar macho de 9 meses de edad, que se distribuyeron en los siguientes grupos: un grupo control (SHAM) y tres grupos orquidectomizados (OQX). Los animales fueron tratados con vehículo (SHAM y OQX), con IB diario, 1 µg/Kg/día (OQX+IBd) o con IB mensual, 28 µg/Kg/mes (OQX+IBm) durante 20 semanas. Se determinaron: densidad mineral ósea (DMO) en columna y fémur por DEXA, microtomografía computerizada (µCT) en fémur distal utilizando un equipo Skyscan 1172, y los marcadores de remodelado óseo fosfatasa ácida tartrato resistente 5b (resorción ósea) y osteocalcina (formación ósea) en suero. El grupo OQX presentaba valores de DMO en fémur y columna menores que el grupo SHAM, siendo sólo significativos en fémur. El tratamiento con IBd e IBm evitó la pérdida de masa ósea debida a la orquidectomía manteniendo los valores de DMO similares al grupo SHAM tanto en fémur como en columna lumbar.

De los resultados obtenidos a partir de la µCT se dedujo en el grupo OQX una disminución del BV/TV, número de trabéculas, conectividad trabecular y grado de anisotropía; un aumento de la separación entre trabéculas, sin variar su espesor y una redistribución del modelo estructural óseo de "platos" a "barras", factores que muestran una pérdida de calidad ósea. El tratamiento con IB a esta dosis, tanto diario como mensual, es capaz de paliar la aparición de estos efectos, sin evitarlos totalmente. De modo paralelo a los resultados anteriores, el aumento general del remodelado óseo producido por la orquidectomía disminuyó con el tratamiento con IB.

Palabras clave: ibandronato, orquidectomía, osteopenia.

3

EL POLIMORFISMO DEL GEN CYP 2D6 ESTÁ ASOCIADO A LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

J. García Aparicio¹, L. Corral Gudino¹, E. Corral¹, C.A. Montilla², S. Gómez Castro², R. González Sarmiento³ y J. del Pino Montes²

¹Medicina Interna. - Los Montalvos, ²Reumatología, ³Laboratorio de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca.

La enfermedad ósea de Paget (EOP) se considera el resultado de la interacción de un factor pre-disponible genético (poligénico) aún no definido y un factor exógeno no bien conocido. El citocromo P450 (CYP) es una familia de monoxigenasas hepáticas que catalizan muchas reacciones metabólicas de fármacos y síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Uno de los enzimas mejor estudiados es el codificado por el gen CYP 2D6, gen altamente polimórfico en la población, con alelos responsables de un fenotipo metabolizador lento. A pesar de que puede influir en la eliminación hepática de numerosos factores exógenos, no ha sido estudiado en la EOP.

Objetivo: Analizar la posible relación entre el polimorfismo del CYP 2D6 con la EOP.

Material y métodos: Estudiamos 175 casos de EOP y 228 controles. Se determinaron los alelos de un polimorfismo G/A del CYP 2D6. Los genotipos fueron valorados por su asociación a la EOP, así como a variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio. Se calculó la frecuencia de los distintos haplotipos y se calculó el test de desequilibrio de ligamiento de Hardy-Weinberg. Para la comparación de las distintas proporciones se utilizó el test χ^2 .

Resultados: Nuestros datos demuestran una asociación entre la presencia del genotipo GG y la enfermedad ósea de Paget (6% en los pacientes con EOP frente al 2% en los controles; p = 0,03). Este genotipo se asoció al riesgo de sufrir EOP (odds ratio 2,7; intervalo de confianza 95% 0,91 - 8,06). El genotipo GG se asoció a una mayor actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico (Fosfatasa alcalina elevada por 10 ± 12 vs 4 ± 8 veces el valor superior de la normalidad p = 0,05).

Conclusión: Existe una asociación no descrita entre EOP y el genotipo GG de la CYP 2D6. Su asociación con la actividad de la enfermedad refuerza estos resultados. Estos hallazgos son congruentes con la hipótesis etiopatogénica actual de la EOP.

Palabras clave: enfermedad ósea de Paget.

4

AUMENTO DE PARATHORMONA EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS

J. Pérez Silvestre¹, J.L. Valero Sanz², C. Sánchez Juan³, J. Calvo Catalá¹, J.J. García-Borrás², C. Campos Fdez¹, M.L. Muñoz Guillén², M.I. Glez.-Cruz¹, R. Neguerol², A. Baixauli Rubio¹ y D. Pastor Cubillo¹

¹Reumatología y Metabolismo Óseo, Hospital General Universitario. Valencia. ²Reumatología y Metabolismo Óseo, Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³Endocrinología.

El estudio habitual de los pacientes con osteoporosis (OP), conlleva la determinación de una serie de parámetros para descartar secundarismos de la misma, valorando entre otras etiologías, la posibilidad de un hiperparatiroidismo (HPT).

El tratamiento de la OP, actuará sobre el metabolismo óseo, pudiendo alterar algunos valores de los datos de laboratorio, y así, constatamos que en algunos pacientes tratados con bifosfonatos (BF), se producía un incremento de PTH, sin existir criterios de hiperparatiroidismo.

Objetivo: Valorar el posible incremento de PTH en pacientes tratados con bifosfonatos y sin hiperparatiroidismo.

Material y métodos: Hemos revisado aleatoriamente 400 historias clínicas de pacientes con OP tratados con F en las unidades de Reumatología y Metabolismo Óseo de los Hospitales General Universitario (150) y Universitario La Fe (250) de Valencia, para constatar la existencia de esta elevación de PTH. Todos los pacientes incluidos deberían tener determinada PTH y en los casos en que se encontraba elevada, realizamos un despistaje de HPT (estudio clínico, analítico y pruebas de imagen).

Resultados: En 38 pacientes (9,5%), existía una elevación de PTH, siendo todos mujeres y con una edad media de 63,7 años (52-80). De los 38 pacientes, 23 se trataban con alendronato (60,5) y 15 con risedronato (39,5), si bien, estos porcentajes coinciden con los correspondientes al total de enfermos tratados con uno u otro BF. El valor medio de la PTH fue de 95,5 pg/ml en el H. La Fe (N: 16-87) y de 128 pg/ml en el H. General (N: 15-65). Un paciente tenía antecedente de litiasis renal no estudiada. No existían más datos clínicos que sugirieran un HPT. Solo cuatro pacientes presentaron hipercalcemia asintomática, con normalidad en el resto de parámetros bioquímicos. Las pruebas de imagen realizadas (eco / RMN / gammagrafía MIBI), fueron normales en todos los casos.

Conclusiones: La elevación de PTH en pacientes tratados con BF, puede estar en relación con dicho tratamiento, por lo que en ausencia de datos clínicos y analíticos, quizá resulte innecesaria la realización de otras pruebas diagnósticas a los pacientes.

Palabras clave: bifosfonatos, parathormona.

5

ESTUDIO DE MASA ÓSEA EN ADULTOS CON ENFERMEDAD CELÍACA

A. Baixauli¹, J.M. Huguet², A.B. Durá², L. Ruiz², J. Calvo Catalá¹, C. Campos¹, J. Pérez Silvestre¹, M.I. Glez.-Cruz², P. Suarez², G. Vidal², A. Herrera¹ y E. Medina²
¹Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Patología Digestiva. Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción: La enfermedad celíaca es una enteropatía de origen autoinmune ocasionada por una intolerancia permanente al gluten. La osteoporosis (OP) se considera "un trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura". La OP es responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Las causas secundarias de osteoporosis están a menudo infradiagnosticadas, siendo la celiacía una de ellas.

Objetivo: Conocer la prevalencia en nuestro medio de osteoporosis densitométrica en la enfermedad celíaca del adulto.

Material y métodos: Estudio descriptivo prospectivo, de enfermos diagnosticados de enfermedad celíaca en el Hospital General de Valencia. Se han incluido 42 pacientes visitados desde enero 2005 hasta junio 2006, siendo 13 varones (31%) y 29 mujeres (69%), con una edad media 44 años (rango 16-80). El diagnóstico de enfermedad celíaca se estableció mediante serología y biopsia duodenal y/o yeyunal. El estudio densitométrico se realizó mediante densitometría DEXA en columna lumbar y cuello femoral, siguiendo los criterios de la OMS (osteopenia -1,0 a -2,5 T-Score, osteoporosis < -2,5 T-Score).

Resultados: Los resultados densitométricos obtenidos fueron: Masa ósea normal: 13 pacientes (31%); 3 varones (23%), de edad media 37 años; 10 mujeres (77%) con edad media 36,8 años. Osteopenia (Op): 20 pacientes (47,6%), 7 varones (35%), de edad media 39,4 años; 13 mujeres (65%), con edad media 41,2 años. Osteoporosis (Op): 9 pacientes (21,4%), 3 varones (53,3%), de edad media 44,6 años; 6 mujeres (66,7%) con edad media 70,5 años.

Conclusiones: 1. Existe una alta prevalencia de alteraciones en la masa ósea (69%) en los pacientes celíacos de nuestra área, en relación con la población general del mismo sexo y edad. 2. Llama la atención la existencia de Op / Op en 10 varones de los 13 estudiados (76,9%), sin existir factores de riesgo constatados en ninguno de ellos. 3. No se detectaron más factores de riesgo, salvo menopausia en tres pacientes del grupo de osteoporosis, lo que confirma la relación entre enfermedad celíaca y alteración de masa ósea. 4. Controlada la clínica, la masa ósea de los pacientes que se han controlado densitométricamente, ha mejorado, incluso sin tratamiento antirresortivo (algunos de ellos, solo con Ca y Vitamina D). 5. Aconsejamos incluir en el estudio de pacientes con alteración de masa ósea, la determinación serológica de anticuerpos para realizar el despistaje de celiacía, incluso sin sintomatología digestiva

Palabras clave: celiacía, masa ósea.

6

ELEVADA PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES INGRESADAS POR FRACTURA DE CADERA

M. Sosa¹, P. Saavedra² y el Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la SEMI (GTO-SEMI)
¹Medicina Interna y Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria. ²Departamento de Matemáticas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción: Las fracturas constituyen la complicación clínica de la osteoporosis. Entre ellas, la fractura de cadera (FC) es potencialmente la más grave, mientras que la fractura vertebral (FV), aun siendo la más frecuente, a menudo no es diagnosticada. Se ha indicado que la FV es un factor de riesgo para la FC, pero existen pocos trabajos que hayan estudiado la prevalencia de FV en pacientes que ingresan por una FC.

Material y método: Estudio cooperativo, multicéntrico, transversal, de casos y controles, siendo los casos mujeres ingresadas en un hospital afectadas de FC (n = 143), y las controles, mujeres de la misma edad e ingresadas en el mismo hospital por otra enfermedad sin relación con la FC (n = 138). A todas las pacientes se les realizó un cuestionario dirigido a valorar los factores de riesgo para la osteoporosis, y se les realizó una Rx lateral de columna dorsal y lumbar. Para el diagnóstico de la FV se aplicaron los criterios de Genant. Dado que las pacientes afectadas de FC tenían más edad y mayor Índice de Masa Corporal (IMC) que las controles, los cálculos estadísticos se realizaron ajustando por estas dos variables, aplicando una regresión logística binaria. En todos los casos se consideró el nivel de significación en el 5% (p < 0,05).

Resultados: La edad media de las pacientes con FC fue de 79,8 ± 6,9 años, y la de la controles 77,7 ± 8,9 años. Las pacientes con FC eran más delgadas que las controles (El IMC fue de 25,9 ± 4,4 Kg/m² frente a 27,7 ± 5,2 Kg/m², p = 0,002). En el 63,2% de las pacientes con FC, se observó al menos una FV, mientras que en las controles la prevalencia observada fue del 59,1%. Al ajustar por la edad e IMC, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de FV entre ambos grupos.

Conclusiones: Las mujeres afectadas de FC que ingresan en un hospital tienen una elevada prevalencia de FV, que alcanza el 63,2%. Sin embargo, las mujeres controles, ingresadas en un hospital por patología no relacionada con la FC asimismo tienen una elevada prevalencia de FV. La alta prevalencia de FV en mujeres posmenopáusicas ingresadas en un hospital, la mayor parte de ellas sin diagnóstico previo de osteoporosis, sugiere la necesidad de establecer un programa de detección de FV asintomáticas en este tipo de pacientes, para el diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas.

Palabras clave: fractura de cadera, fractura vertebral.