

1

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OSTEOARTROSIS Y OSTEOPOROSIS DEPENDIENTE DEL SEXO?

M. Naves, J.B. Díaz-López, C. Gómez, A. Rodríguez-Rebollar, M. Rodríguez-García y J.B. Cannata-Andía
Servicio de Metabolismo óseo y mineral. Hospital Universitario Central de Asturias.

Varios estudios han encontrado que pacientes con osteoartritis (OA) tienen una mayor densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, la relación entre OA y osteoporosis no ha sido bien definida como consecuencia de la falta de estudios prospectivos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre la presencia de OA en columna vertebral y el desarrollo de osteoporosis en población no seleccionada. Como parte del estudio europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), una cohorte de 308 hombres y 316 mujeres participaron en este estudio. Al inicio del estudio y 4 años más tarde dicha cohorte realizó dos radiografías laterales torácicas y lumbares así como estudios densitométricos en columna lumbar y cadera. La presencia de OA se definió como leve, moderada o severa utilizando el método de Kellgren-Lawrence. La aparición de osteoporosis durante el periodo de seguimiento se definió utilizando la incidencia de fractura osteoporótica y la tasa de cambio en DMO. La prevalencia de OA moderada y severa fue similar en hombres y mujeres (36,1% vs 37,9% respectivamente). El análisis monofactorial mostró que en los hombres, solo aquellos con OA moderada o severa tenían un aumento en la tasa de cambio de DMO en columna lumbar en relación a los que no la tenían ($2,34 \pm 5,04\%$ vs. $0,16 \pm 4,17\%$, $p = 0,006$). El análisis de regresión logística, tras ajuste por edad e índice de masa corporal (IMC), mostró la misma tendencia (coeficiente beta estandarizado $\beta = 0,225$, $p = 0,005$). No se encontraron diferencias significativas en las mujeres. En las mujeres, la presencia de OA lumbar moderada o severa se acompañó con un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas (17,5% vs. 5,1%, $p = 0,007$). El análisis de regresión logística, tras ajuste por edad y e IMC, mostró que en presencia de OA lumbar el odds ratio (OR) de tener una nueva fractura osteoporótica es alto [OR = 4,26; Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) = 1,35-13,39]. El análisis ajustado también por la progresión de OA lumbar mostró una asociación similar (OR = 4,79; 95% IC = 1,36-16,86). Por contra no se observó ningún tipo de asociación en los hombres. En resumen, en hombres, la presencia de OA a nivel lumbar incrementó la masa ósea después de 4 años de seguimiento. Por contra en las mujeres, la presencia de OA a nivel lumbar se asoció con la incidencia de fracturas osteoporóticas, sugiriendo que en el sexo femenino la evaluación de osteoporosis no debería ser infravalorada cuando existe OA.

Palabras clave: Osteoartritis. Osteoporosis.

2

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ESTRADIOL, RALOXIFENO O GENISTEÍNA, SOBRE EL ÚTERO, TIMO, METABOLISMO ÓSEO Y EL SISTEMA INMUNE DEL RATÓN OVARIETOMIZADO

M.A. García-Pérez, R. del Val, I. Noguera, B. Pineda y A. Cano
Fundación/Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Con el cese del suministro de estrógenos, que ocurre en la menopausia o tras una ovariectomía (OVX) bilateral, se acelera la pérdida ósea. La administración de una terapia hormonal sustitutiva (THS) frena, e incluso revierte, este proceso. Sin embargo, debido a los efectos adversos de la THS ofrecidos por el estudio WHY (Women's Health Initiative), aunque también debido a la mayor demanda de productos naturales, se están buscando nuevos compuestos que actúen como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs). Entre ellos destacan los SERMs de síntesis química y los fitoestrógenos, compuestos de origen vegetal con propiedades estrogénicas. En los últimos años se han presentado evidencias que relacionan el sistema inmune con la pérdida ósea. Así, se ha visto que la célula T activada induce pérdida ósea en patologías como la artritis reumatoide y la periodontitis, y, además, se ha demostrado un papel determinante de la célula T en la pérdida ósea provocada por la deficiencia estrogénica. No obstante, no se ha estudiado suficientemente como afecta la administración de agonistas del receptor de estrógenos sobre el sistema inmune en la deficiencia estrogénica. Para ello, hemos realizado la OVX al ratón y se les ha administrado subcutáneamente, 5 días a la semana, estradiol (E2; 0,1 mg/día), raloxifeno (RAL; 20 mg/día) y genisteína (GEN; 0,5 mg/día). A las 4 semanas -una vez establecida una osteopenia- se analizaron varios parámetros indicativos del estado del sistema óseo e inmune. La OVX indujo una hipoplasia uterina y una hiperplasia tímica. Solo el E2 corrigió completamente los efectos de la OVX sobre el útero, aunque RAL y GEN lo hicieron parcialmente; mientras que E2 y RAL corrigieron la hiperplasia tímica. La OVX indujo un aumento en el nivel de calcio sérico y una disminución en el nivel de fosfatasa alcalina sérica, lo que sugiere menor tasa de formación ósea a las 4 semanas post-OVX. Con respecto al fenotipo celular, la OVX indujo un aumento en el porcentaje de células B y una disminución en el de células T en medula ósea. Los distintos tratamientos corrigieron parcialmente tanto los parámetros séricos como los celulares. La funcionalidad celular, evaluada mediante ensayos de proliferación celular, fue similar entre los distintos grupos de ratones. Por último, también se ha estudiado el efecto de la OVX y de la administración de los distintos agonistas sobre la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo y sistema inmune.

Palabras clave: Sistema inmune. Ovariectomía. Osteoporosis.

3

ESTUDIO LONGITUDINAL DE MASA ÓSEA A 7 AÑOS, EN UNA POBLACIÓN INFANTIL CON DIABETES MELLITUS TIPO I

M.A. Vázquez Gómez, J.A. Bermúdez de la Vega, R. Moruno García, M.J. Montoya García, M. Giner García, M.J. Miranda García, R. Pérez Temprano y R. Pérez Cano
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Osteoporosis. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Las alteraciones de la masa ósea en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo I (DMT1) siguen siendo controvertidas, y no se conoce en estudios longitudinales el curso evolutivo de la misma.

Objetivos: 1. Medir la densidad mineral ósea (DMO) y parámetros de remodelado óseo en niños con DMT1 y en controles sanos. 2. Evaluar los cambios que experimentan la masa ósea y los parámetros de remodelado óseo tras 7 años de evolución de la enfermedad.

Materiales y métodos: Estudio transversal: 40 niños con DMT1 (17 niños y 23 niñas) con edad media de $9,4 \pm 2,8$ años y tiempo desde el diagnóstico de $4,04 \pm 2,89$ años, y 108 controles (54 niños y 54 niñas) de $8,7 \pm 1,8$ años, tomados de un estudio poblacional previo de nuestro medio. Hemos valorado la DMO por DEXA, parámetros antropométricos, estadio puberal y parámetros bioquímicos del metabolismo cálcico. En los diabéticos se ha valorado duración de la enfermedad, complicaciones, HbA1C e insulina administrada. En el estudio longitudinal se han reevaluado estos mismos parámetros en una subpoblación de los diabéticos iniciales, tras $6,65 \pm 1,1$ años de seguimiento.

Resultados: En el estudio inicial, no hay diferencias de edad, peso, talla, IMC, y masa ósea entre controles y diabéticos. Los pacientes con DMT1 tenían niveles más altos de calcio sérico ($p = 0,000$), y más bajos de FA ($p = 0,000$), PTH ($p = 0,01$) y VD ($p = 0,000$). Al dividirlos por sexo, los niños tenían un mayor IMC, menores niveles de PTH y valores más elevados de VD. La DMO ajustada por edad e IMC se correlacionó, con la PTH en el grupo control, y no en la población diabética. Observamos una relación del calcio sérico con la glucemia, sólo en el grupo diabético. No encontramos relación entre la DMO, el grado de control metabólico y el tiempo de evolución de la enfermedad. En el estudio longitudinal, la DMO expresada en Z-score ($p = 0,001$), y los niveles séricos de calcio ($p = 0,01$) disminuyeron significativamente respecto al estudio basal. Divididos por edad ($> 0 < 15$ años) encontramos una mayor caída de la masa ósea ($p = 0,005$), y unos niveles más bajos de calcio sérico ($p = 0,001$), fosfatasa alcalina ($p = 0,03$) y PTH ($p = 0,02$) respecto a la primera medición, sólo en el grupo de mayor edad. El incremento de masa ósea y los niveles de calcio fueron inferiores en el grupo con peor control metabólico.

Conclusiones: Los jóvenes con DM tipo 1 presentan una alteración del metabolismo cálcico, que puede interferir negativamente en la adquisición del pico de masa ósea.

Palabras clave: Masa ósea. Diabetes mellitus tipo 1 en niños.

4

LA MENARQUÍA A EDAD MAYOR DE 12 AÑOS ES PREDICTORA DE FRACTURAS Y DE BAJA MASA ÓSEA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS ESPAÑOLAS

X. Nogués, M.J. Peña, M.A. Cbeca*, I. Aymar, L. Mellibovsky, A. Garrido*, R. Carreras* y A. Díez-Pérez

Servicio de Medicina Interna. *Servicio de Ginecología. Hospital del Mar. URFOA. IMIM. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: El hipostrogenismo se relaciona claramente con la osteoporosis menopáusica (OP) y se considera desde el punto de vista fisiopatológico como la causa fundamental de la misma. Los años de vida fértil de la mujer se relacionan claramente con mayor riesgo de baja masa ósea si bien los datos sobre la edad de la menarquía son contradictorios.

Pacientes y método: Se han incluido de forma prospectiva 1.738 mujeres posmenopáusicas procedentes de la Unidad de Menopausia/Metabolismo óseo. Se les realizó una anamnesis con datos ginecológicos y otros factores de riesgo para OP. Se excluyeron las mujeres con enfermedades o toma de fármacos que pudieran alterar el metabolismo mineral y óseo, como endocrino-metabólicas, enfermedad renal, tratamientos con anticonvulsivos, corticoides u otros. Se realizó una densitometría ósea mediante DEXA en columna lumbar y fémur y se analizó la presencia de fracturas vertebrales mediante radiografía de columna en aquellas mujeres que refirieron pérdida de altura o dolor de espalda en alguna ocasión. También se recogieron las fracturas periféricas mediante cuestionario dirigido. Se realizó comparación de medias mediante t-test y ANOVA y test de chi-cuadrado para variables cualitativas mediante SPSS.

Resultados: La edad media fue de $53,1 \pm 7,4$ (media +DE), edad de la menopausia $47,8 \pm 4,9$, edad menarquía $12,8 \pm 1,6$, meses de lactancia $7,8 \pm 12,1$. El porcentaje mujeres con menarquía entre 8-12 años fue de 44,9%. La DMO de columna fue de $0,902 \pm 0,14$ en mujeres con menarquía entre los 8 y 12 años y de $0,867 \pm 0,14$ de 13 en adelante ($p = 0,00001$ ajustado por peso) y la DMO de cuello de fémur fue de $0,724 \pm 0,11$ y de $0,694 \pm 0,11$ respectivamente ($p < 0,00001$ ajustada por peso). La presencia de algún tipo de fractura osteoporótica se halló en el 13,6% de las pacientes, de las cuales fueron fracturas vertebrales un 43,4% del total. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de la menarquía de las mujeres sin fractura osteoporótica ($12,8 \pm 1,6$) versus aquellas con fracturas ($13,3 \pm 1,8$, $p = 0,0001$) y entre el porcentaje de mujeres con y sin fracturas respecto a la edad de la menarquía con punto de corte a los 12 años ($p = 0,02$).

Conclusiones: La edad de la menarquía posterior a los 12 años se asocia de manera estadísticamente significativa a la presencia de fracturas y de baja masa ósea medida mediante densitometría dual por DEXA, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur.

Palabras clave: Menarquía. Osteoporosis. Fractura osteoporótica.

5

SIMVASTATINA INDUCE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR EN CULTIVO PRIMARIO DE OSTEOBLASTOS HUMANOS

S. Ruiz Gaspà, X. Nogués, A. Enjuanes, L. Melliborsky, J. Blanch, I. Aymar, A. J Pedro-Botet y A. Díez-Pérez

Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma, Barcelona.

Introducción: Las estatinas son el grupo terapéutico más utilizado en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Numerosos estudios ponen en evidencia la incidencia de las estatinas sobre la fisiología del hueso, demostrando que estas inducen a la actividad osteoblástica y conducen a la formación ósea in vitro e in vivo. El efecto de simvastatina sobre el metabolismo del hueso afectaría a la proliferación de los osteoblastos y/o a la expresión de genes de diferenciación celular y reguladores del remodelado. **Objetivo:** Efecto de la simvastatina en osteoblastos humanos primarios normales. Estudio de la proliferación celular y de la expresión génica de la BMP-2, COL1A1 y la osteocalcina.

Material y métodos: Se cultivaron tres muestras de hueso trabecular de individuos sanos creando un "pool" de osteoblastos para minimizar las variaciones interindividuales. Las células se cultivaron con DMEM en ausencia y en presencia de un 10% de FCS y distintas concentraciones de simvastatina (10-9M, 10-8M, 10-7M y 10-6M). La proliferación celular se determinó cuantificando la incorporación de Brdu durante la síntesis de DNA. La cuantificación de los niveles de expresión génica de BMP-2, COL1A1 y osteocalcina se realizaron mediante la técnica de la Real Time PCR.

Resultados: En todas las concentraciones testadas de simvastatina se observó una disminución significativa de la proliferación celular con y sin presencia de FCS en el medio. Asimismo se observó un aumento significativo de la expresión génica del COL1A1, osteocalcina y BMP-2 con y sin la presencia de FCS en el medio. El efecto de la simvastatina fue en todos los casos dosis-dependiente ya que se incrementaba al aumentar la concentración.

Conclusiones: La simvastatina produce la inhibición de la proliferación celular y el aumento de la expresión génica de la BMP-2, COL1A1 y osteocalcina al aumentar la concentración. La simvastatina induciría a una conversión de la maquinaria celular de los osteoblastos hacia la diferenciación, aumentando la síntesis de matriz extracelular.

Palabras clave: Osteoblastos.

6

UTILIDAD DE CUATRO ESCALAS DE RIESGO CLÍNICO PARA IDENTIFICAR PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS

C. Carbonell*, X. Nogués**, C. Olmos*, I. Aymar**, A. Díez-Pérez**, Servicio Medicina Interna. ABS Via Roma*. Hospital del Mar URFOA. IMIM**. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Las escalas de riesgo clínico pretender identificar a las pacientes que se presupone presentarán una baja masa ósea densitométrica y permitir una preselección de pacientes a las que realizar una prueba densitométrica diagnóstica.

Objetivo: Evaluar y comparar la utilidad clínica de cuatro escalas de riesgo: SCORE, ORAI, OST y DÍAZ-CURIEL.

Pacientes y método: Se incluyeron a todas las pacientes que dieron su consentimiento a realizar la encuesta de factores de riesgo y que acudían para la realización de una densitometría central en el Hospital del Mar. La DXA se realizó mediante HOLOGIC QDR 4500 SL. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS y se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Resultados: Se incluyeron 128 pacientes de edad media $61,4 \pm 8,5$, peso $64,2 \pm 10,3$. Se clasificaron según criterios de la OMS como osteoporosis (OP) en columna lumbar a 35 pacientes y en cuello femoral a 55. La sensibilidad y especificidad para las diferentes escalas para la presencia de OP en columna fueron de: 97,1%/48,7% SCORE, 77,1%/57,5% ORAI, 65,7%/53,7% OST, 71%/56,3% DIAZ. La sensibilidad y especificidad para la presencia de OP en cuello femoral fue de: 94,5%/49,2% SCORE, 78,2%/59,6% ORAI, 58,2%/55,9% OST, 67,3%/54,5% DIAZ. Los VPP y VPN para columna fueron 29%/98,7% SCORE, 33,3%/90,1% ORAI, 37,7%/178,6% OST, 39,7%/83,1% DIAZ y a nivel de cuello femoral fueron 45,6%/95,2% SCORE, 53,1%/82,4% ORAI, 52,5%/61% OST, 55,2%/66,7% DIAZ.

Conclusiones: En concordancia con otros estudios similares la escala ORAI ofrece mejor relación sensibilidad/especificidad. La escala DIA-CURIEL desarrollada en población española muestra también en nuestro estudio una relación sensibilidad especificidad similar a la escala ORAI. Ambas podrían ser de utilidad en la población española como predictoras de OP.

Palabras clave: Escalas de factores de riesgo. Osteoporosis.

1

TRATAMIENTO CON PTH DE LA OSTEOPOROSIS PRODUCIDA POR DEPLECIÓN ANDROGÉNICA O ESTROGÉNICA: EFECTOS PRODUCIDOS SOBRE LA CALIDAD ÓSEA EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS

C. de la Piedra¹, M. Montero¹, S. Gómez², S. Luna³, D. Serfati⁴, M.T. Carrascol⁵ y M. Díaz Currie⁶

¹Laboratorio de Bioquímica, Sección de Fisiopatología Ósea; ²Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ³Anatomía patológica, Universidad de Cádiz, Cádiz; ⁴Servicio de Traumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁵ETS de Ingenieros Industriales, Departamento de Mecánica; Madrid.

La calidad ósea viene determinada por una serie de factores diversos entre los que presentan especial importancia la propia densidad mineral ósea (DMO), el remodelado óseo y las propiedades biomecánicas del hueso. El objetivo de este trabajo es el estudio de las variaciones producidas por la orquiectomía o la ovariectomía sobre estos factores, así como los efectos producidos por la administración de PTH (4.10-6 g/Kg/día) vía subcutánea; tanto a nivel preventivo como curativo. Se han estudiado 97 ratas Wistar macho (M) y 92 ratas hembra (H) de 9 meses de edad, que fueron SHAM-operadas (SHAM), orquiectomizadas (OQX) u ovariectomizadas (OVX); y se repartieron en dos estudios: - Prevención de la osteoporosis inducida por depleción hormonal: ratas tratadas inmediatamente después de la operación con PTH o placebo durante 72 días. SHAMM (n = 13) y SHAMH (n = 10), OQXM (n = 10) y OVXM (n = 10), OQXH+PTH (n = 7) y OVXH+PTH (n = 10). - Tratamiento de la osteopenia establecida: ratas tratadas a partir de 6 meses después de la operación con PTH o placebo durante 72 días. SHAMM2 (n = 5) y SHAMH2 (n = 16), OQXM2 (n = 15) y OVXM2 (n = 10), OQXH2+PTH (n = 14) y OVXH2+PTH (n = 12). Se determinaron la DMO en columna y fémur por DEXA; estudios histomorfométricos de volumen trabecular, osteocalcina y telopéptido carboxiterminal del colágeno I en suero (marcadores de formación y resorción ósea respectivamente) y propiedades biomecánicas (momento torsor, rigidez, ángulo girado, energía absorbida y tensión cortante máxima). Tanto la orquiectomía como la ovariectomía produjeron disminución significativa en la DMO, que se detectaron con mayor sensibilidad con la histomorfometría que con la DEXA, aumento general del remodelado y variaciones en los parámetros biomecánicos en el caso de la OVX. La administración de PTH, tanto por prevención como por tratamiento, restaura los niveles de la DMO. Aunque los niveles de remodelado óseo, especialmente los de formación, de los animales tratados sufren un incremento significativo frente a los controles, las propiedades biomecánicas del hueso en ratas OQX u OVX tratadas son similares a las de las ratas control, sugiriendo que la PTH no tiene efectos negativos sobre la calidad del hueso.

Palabras clave: Calidad ósea. PTH. Osteoporosis. Rata.

2

INCIDENCIA DE FRACTURAS PERIFÉRICAS POR FRAGILIDAD EN UNA COHORTE DE 5.201 MUJERES MAYORES DE 65 AÑOS SEGUIDAS DURANTE 3 AÑOS

A. Díez-Pérez¹, J. González-Macías², S. Álvarez³, J. Comerma⁴, M. Abizanda⁵, M. Sanz⁶, F. Marín⁷ en representación de los investigadores del proyecto ECOSAP

¹Dpto. Medicina Interna. Hospital del Mar, Barcelona; ²Dpto. Medicina Interna. Hospital Valdecilla, Santander; ³C.S. Las Albarizas, Marbella; ⁴A.B.S. Sant Llatzer, Terrassa; ⁵C.A.P. Gran Vía, Barcelona; ⁶C.S. Avda. Daroca, Madrid; ⁷Dpto. Investigación Médica, Lilly, Madrid.

Las fracturas extravertebrales por fragilidad constituyen una patología frecuente en sujetos ancianos. La mayoría de los estudios epidemiológicos se han ocupado de las fracturas de cadera por ser las más asociadas a ingresos hospitalarios y morbilidad. Sin embargo, las fracturas periféricas de otras localizaciones se asocian frecuentemente a complicaciones clínicas y a un deterioro importante de la calidad de vida, además de suponer un factor de riesgo de subsecuentes fracturas. Existen pocos estudios prospectivos que hayan evaluado la epidemiología de este tipo de fracturas en España (Naves et al. Med Clin 2000).

Objetivo: Describir la tasa de incidencia de fracturas (fx) extravertebrales en una cohorte de mujeres españolas evaluadas prospectivamente durante 3 años.

Sujetos y métodos: 5.201 mujeres de 65 o más años de edad, atendidas por cualquier motivo en 58 centros de atención primaria de la península, y seleccionadas mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se consideraron exclusivamente fracturas secundarias a traumatismo leve o a caída desde la propia altura. Se excluyeron las fracturas patológicas, las secundarias a traumatismos severos y las fracturas de cráneo, cara, metacarpians y falanges de manos y pies. Las fracturas eran confirmadas con la radiografía original y/o el informe radiológico o quirúrgico.

Resultados: La edad media (DE) fue de 72,3 (5,3) años. El 20,1% de las mujeres refería antecedente de fractura por fragilidad en la edad adulta (> 35 años). Para un seguimiento de 14.999 mujeres-año, se identificaron 311 mujeres (6%) con un total de 363 nuevas fracturas (54 fx de cadera, 133 fx de antebrazo, 50 fx de húmero, 37 fx de pierna, 17 fx de pelvis). Las tasas de incidencia fueron de 242, 36, 88, 33, 24,7 y 11 casos por 10.000 mujeres-año para las fracturas extravertebrales (en su totalidad), cadera, antebrazo, húmero, pierna y pelvis respectivamente.

Conclusiones: La incidencia de fractura extravertebral en mujeres mayores no seleccionadas por criterios de baja masa ósea es elevada (242 casos/10.000 mujeres-año), siendo muy similar a la descrita en series anglosajonas. La tasa de fractura de cadera (36 casos/10.000 mujeres-año) es superior a las publicadas en nuestro país sobre la base de estudios transversales.

Palabras clave: Fracturas.

3

LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA (PTHrP) INDUCE TRANSFERENCIACIÓN EN CÉLULAS RENALES

J.A. Arduva, D. Rámila, A. Ortega y P. Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Fundación Jiménez Díaz-UTE (Grupo IDC-Caño).

La fibrosis en el riñón se asocia a la transdiferenciación de los fibroblastos responsables del exceso de deposición de matriz intersticial. Tras el daño renal, las células túbulopiteliales pueden expresar marcadores fibroblásticos por transición epitelio-mesénquima, un proceso mediado por diversas citoquinas. Se ha observado que la quinasina ligada a integrina (ILK) es un importante mediador de los procesos de transdiferenciación epitelial y fibroblástica, asociados a la pérdida de E-caderina y al aumento de la migración de las células túbulopiteliales al intersticio. La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) se sobreexpresa en diversas situaciones asociadas al daño renal. Teniendo en cuenta las propiedades proinflamatorias de la PTHrP, estudiamos su posible implicación en la transdiferenciación de células renales in vivo e in vitro. Usando un modelo de obstrucción renal en ratones CD-1, observamos un aumento de inmunotinción para ILK en los túbulos renales a los 2 días, disminuyendo al día 12 tras la obstrucción. Paralelamente, encontramos un aumento creciente de inmunotinción de actina de músculo liso alfa (alfa-SMA; marcador de miofibroblastos) desde el día 2 al 12 en estos ratones. Ambos tipos de tinción fueron significativamente mayores en ratones transgénicos que sobreexpresan PTHrP en el túbulo proximal (TG-PTHrP). A los 12 días tras la obstrucción, los riñones de estos ratones presentaban un incremento de inmunotinción intersticial para los colágenos tipo I y IV respecto a los ratones normales. En cultivos de células túbulopiteliales (MCT de ratón y NRK 52E de rata) in vitro, encontramos que la PTHrP (1-36), en presencia de suero fetal y de un modo dosis-dependiente, indujo un aumento (2 veces sobre el control, a 100 nM) en la expresión de las proteínas ILK y alfa-SMA a partir de 48 h. Efectos similares se observaron en fibroblastos renales de rata NRK 49F. En las MCT, la PTHrP (1-36), a 100 nM, aumentó 3 veces sobre el control la expresión proteica de colágeno tipo IV a las 24 h. Además, en estas líneas celulares, la PTHrP (1-36) disminuyó la E-caderina, e indujo reorganización del citoesqueleto de actina. La preincubación con PTHrP (7-34) (a 1 µM), un antagonista del receptor PTH1, bloqueó estos efectos de la PTHrP (1-36) en las células túbulopiteliales y fibroblastos renales. La PTHrP es una citoquina inductora de la transdiferenciación en las células renales. De este modo, la PTHrP favorecería la fibrogénesis en el riñón dañado.

Palabras clave: PTHrP. Transdiferenciación celular.

4

DENSIDAD DE OSTEOCITOS EN HUESO TRABECULAR DE VARONES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA

L. Pérez-Edo, M.L. Mariño, J. Blanch, S. Serrano, M. Ciria, X. Nogués, A. Díez-Pérez, D. Rotés y J. Carbonell

Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.

En las mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida, se ha demostrado un número menor de osteocitos que en controles. Este hecho puede conllevar una mayor fragilidad ósea. Por otro lado, la osteoporosis masculina idiopática (OMI) se caracteriza por una menor formación ósea. Este hecho puede relacionarse con una disminución de los osteocitos en el hueso trabecular. El propósito del presente estudio es estudiar la densidad de osteocitos en hueso trabecular de biopsias óseas de varones con osteoporosis idiopática y en controles sanos ajustados por edad. Comparamos 22 biopsias de varones con osteoporosis densitométrica (criterios de la OMS para mujer posmenopáusica), frente a 14 varones sanos. Se realiza procesamiento de la biopsia mediante secciones de 5 micrómetros, teñidos con el tricrómico de Goldner. Se recogió el número de lagunas osteocitarias ocupadas y vacías, en la zona más superficial del hueso trabecular (< 25 micrómetros) y en la profunda (> 45 micrómetros), a fin de valorar zonas de mineralización nueva y mineralización antigua, respectivamente.

Resultados: La densidad osteocitaria y el total de lagunas osteocitarias fue similar entre el grupo OMI y el grupo control. El número de lagunas osteocitarias vacías fue superior en el grupo OMI. Esta diferencia desaparece si se estudia por separado la zona superficial o la profunda. El porcentaje de lagunas osteocitarias ocupadas fue menor en el grupo OMI, aunque sólo en la zona de mineralización antigua (TABLA 1).

Conclusiones: En nuestra muestra, los varones con osteoporosis idiopática muestran un número mayor de lagunas osteocitarias vacías. El número de lagunas osteocitarias ocupadas es, asimismo, menor, aunque sólo en el hueso de mineralización antigua. Estos hallazgos pueden reflejar una mayor mortalidad de los osteocitos en los varones con OMI.

TABLA 1 Oc density < 25 Oc density > 45 Total Oc density Empty lacunae < 25 Empty lacunae > 45 Total empty lacunae Total lacunae density < 25 Total lacunae density > 45 Osteocytes-occupied lacunae < 25 Osteocyte-occupied lacunae > 45 OMI 30,3 (9,7) 101,82 (40,6) 132,11 (45,27) 4,62 (6,16) 37,7 (23,43) 42,32 (25,58) 34,92 (11,53) 139,52 (54,88) 88,53 (13,93) 73,24 (10,97) CONTROL 27,23 (10,21) 103,72 (38,42) 130,95 (39,169) 2,01 (2,39) 29,97 (11,33) 27,30 (11,3) 29,23 (9,71) 128,69 ± 43,4 92,45 (9,43) 80,21 (7,37) P 0,372 0,89 0,94 0,14 0,067 0,047 0,14 0,54 0,36 0,044

Palabras clave: Osteocitos.

5

EVIDENCIA DE CAMBIO EN LA FORMA DE PRESENTACIÓN EN LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

A. Conesa Mateos, D. Rotés Sala, J.M. Manresa*, M.P. Lisbona, L. Pérez Edo y J. Carbonell Abelló

Servicio de Reumatología del I.M.A.S. Hospitales Universitarios del Mar y Esperanza. Barcelona.
*Asesoría metodológica en investigación biomédica. IMIM. Barcelona.

Introducción: Estudios recientes realizados en diferentes áreas geográficas parecen denotar cambios seculares en cuanto a la severidad, localización y edad de presentación de la enfermedad ósea de Paget (EOP). Disponemos de escasos estudios en nuestra área que evalúen dicha tendencia secular.

Objetivos: Describir en los pacientes afectos de EOP, diferencias en cuanto a la severidad de la enfermedad y edad en el momento del diagnóstico en las últimas tres décadas. Evaluar la influencia del género en dichos cambios seculares.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes procedentes del dispensario monográfico de EOP del servicio de reumatología del I.M.A.S, en seguimiento desde enero de 1970 a diciembre de 2004. En la revisión se recogieron: edad del diagnóstico, sexo, número de localizaciones, distribución gammagráfica y la fosfatasa alcalina total sérica (FAT), en el momento del diagnóstico.

Resultados: Se incluyeron un total de 338 pacientes afectos de EOP (53% mujeres/47% hombres), siendo la edad media de diagnóstico 62,8. Los niveles plasmáticos de FAT mostraron un descenso en las últimas tres décadas con una correlación lineal inversa entre el año del diagnóstico de EOP y los niveles de FAT. El número de localizaciones mostró similar distribución al correlacionarlo con la edad de diagnóstico. La distribución gammagráfica presentó un descenso de los casos polioestótics y un aumento de los monostótics en las tres décadas de seguimiento. Los datos estandarizados por género muestran una correlación lineal inversa entre el año del diagnóstico de la EOP, los niveles de FAT y el número de localizaciones, en el grupo femenino. La distribución de la edad media en el momento del diagnóstico mostró una tendencia inicialmente ascendente en las primeras dos décadas y un descenso en los diez últimos años.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los pacientes afectos de EOP presentan en la última década una disminución en la actividad biológica, una menor extensión de la enfermedad, una mayor edad de diagnóstico. En cuanto a la distribución por género, se ha observado que únicamente en el sexo femenino se constata la persistencia de los cambios seculares en cuanto a los niveles de FAT, número de localizaciones y distribución gammagráfica. Por lo que podemos concluir que la expresión de la enfermedad es menos severa y acontece de forma más tardía.

Palabras clave: Cambios seculares. Enfermedad ósea de Paget. Género.

6

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN UN FOCO DE ALTA PREVALENCIA

J. del Pino Montes*, L. Corral Gudino**, J. García Aparicio**, M. J. García-Rodríguez**, A. Carpio** y C. Montilla*

*Servicio de Reumatología. **Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Introducción: La enfermedad ósea de Paget (EOP) tiene una distribución heterogénea. Se han descrito varios focos de alta prevalencia. En la génesis de estos focos están involucrados diversos factores genéticos y ambientales.

Objetivos: Describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y de exploraciones por la imagen de la EOP en zonas de alta prevalencia, comparadas con las zonas vecinas de baja prevalencia.

Métodos: Estudio retrospectivo de los casos de EOP atendidos en la Unidad de Metabolismo Mineral en el Hospital Universitario de Salamanca entre enero 1990 y diciembre 2004. Se recogieron datos clínicos, de imagen y de laboratorio.

Resultados: Se incluyeron 239 pacientes; 84 (35%) procedían de foco de alta prevalencia de Vitigudino (cuya población corresponde al 8% del total de la provincia de Salamanca). El 51% son varones, y la edad media en el momento del diagnóstico es de 69 años. Los pacientes de Vitigudino eran predominantemente varones (62% frente a 44%) más jóvenes en el momento del diagnóstico (67 frente a 70 años) y tenían más antecedentes familiares (23% frente a 13%). La enfermedad es más extensa con más casos polioestótics y más huesos afectados (3 frente a 2 huesos por paciente). También había diferencias en la distribución esquelética de la enfermedad ya que en los pacientes procedentes de Vitigudino eran más frecuentes las siguientes localizaciones: huesos faciales (12% frente a 3% RR 3.4), húmero (12% frente a 6% RR 2.3), pelvis (72% frente a 56% RR 1.6) y fémur (52% frente a 35% RR 1.3). La enfermedad es más activa en el momento del diagnóstico, con mayor elevación de la fosfatasa alcalina total (6,2 frente a 4,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y ósea (214 frente a 330 U/l). No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de las principales complicaciones o la respuesta al tratamiento.

Conclusiones: Los pacientes procedentes del área de alta prevalencia de Vitigudino son predominantemente varones, más jóvenes, con mayor porcentaje de antecedentes familiares y la enfermedad es más extensa y activa que en los pacientes de las zonas vecinas de media-baja prevalencia. La presentación más grave de la enfermedad en estos pacientes podría deberse a la penetración genética derivada de la marcada endogamia del área de Vitigudino. Sin embargo, las diferencias en la relación de sexos no puede explicarse por factores genéticos sugiriendo la presencia de factores ambientales.

Palabras clave: Enfermedad ósea de Paget. Epidemiología.

1

ANÁLISIS DEL EFECTO DEL ALENDRONATO EN EL SISTEMA OPG/RANKL. ESTUDIO EN CULTIVOS DE HOB PRIMARIOS

A. Enjuanes*, D. Ozalla, M.V. Hernández, L. Álvarez*, J. Riba**, M.J. Martínez de Osaba*, P. Peris*, A. Monegal* y N. Guañabens*

*Unidad de Patología Metabólica Ósea y **Servicio de Traumatología, Hospital Clínico-IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: Los aminobisfosfonatos, entre los que se encuentra el alendronato (ALD), inhiben la resorción ósea, actuando principalmente sobre los osteoclastos. Hay evidencias de que estos fármacos pueden actuar indirectamente a través de los osteoblastos, aunque se desconoce su mecanismo de acción.

Hipótesis de trabajo: El efecto antiresortivo del ALD en el tejido óseo es debido, en parte, a una estimulación de la secreción de osteoprotegerina (OPG) y/o a la inhibición de la síntesis del ligando de RANK (RANKL) en los osteoblastos.

Objetivo: Estudiar el efecto del ALD, a distintas dosis y tiempos de exposición, sobre la expresión génica de OPG y RANKL en osteoblastos humanos primarios bajo distintas condiciones de cultivo.

Metodología: Las osteoblastos humanos (HOB) fueron obtenidos a partir de hueso trabecular de 4 pacientes (49-64 años), sometidos a intervención quirúrgica por coxartrosis para colocación de una prótesis de cadera. Los osteoblastos fueron cultivados en DMEM/HAM F-12 con 10 µg/ml de ácido ascórbico (Asb) y un 10% de FBS. Los cultivos confluentes se sincronizaron en DMEM/HAM F-12 con 100 µg/ml de Asb durante 24 h. Posteriormente, se trataron las células durante 24, 48 y 72 h con distintas concentraciones de ALD (10-5, 10-7 y 10-9 M) y en condiciones basales, en presencia de FBS (10%) o con vitamina D (100 nM). Utilizando el cDNA obtenido a partir de 1 µg de RNA total, se cuantificó la expresión génica de OPG, RANKL y β-actina mediante Real-time PCR. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 11.0.

Resultados: En los HOB no se observó ningún efecto del ALD sobre la expresión génica de OPG o RANKL a las 24, 48 y 72 h. Sin embargo, en los cultivos con vitamina D, el ALD estimuló la expresión de RANKL en los tres tiempos de exposición. Los valores de expresión de OPG a las 24 h de cultivo fueron más altos que los observados a las 48 y 72 h (p = 0,000). La presencia de FBS en el medio de cultivo no alteró la respuesta al ALD ni los niveles de expresión de OPG y RANKL. Finalmente se observó que la adición de vitamina D estimulaba la expresión de RANKL a las 24, 48 y 72 h (p = 0,000), sin modificar la de OPG.

Conclusiones: El alendronato no afecta la expresión génica de OPG en HOB primarios en cultivo. En cambio, nuestros resultados sugieren que el ALD estimula la expresión de RANKL en presencia de vitamina D. La vitamina D sola estimula la expresión de RANKL, mientras que no afecta la expresión de OPG.

Palabras clave: Alendronato. OPG/RANKL. Osteoblastos primarios.

2

ANÁLISIS DE DIVERSOS MÉTODOS DE SELECCIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE UNA DENSITOMETRÍA ÓSEA

C. Gómez Vaquera, D. Martínez Aguilà, E. Sirvent, D. Reina, M. Romera y J.M. Nolla
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

Gran parte de la actividad de las unidades de densitometría se realiza en mujeres remitidas directamente desde las unidades de menopausia. Dado que el porcentaje de osteoporosis en esta población es bajo, identificar las pacientes con mayor riesgo de presentarla es fundamental para reducir la lista de espera de las unidades de densitometría.

Objetivo: Analizar la utilidad de diversos métodos de selección de mujeres posmenopáusicas para la indicación de la realización de una densitometría ósea.

Métodos: Se dispone de los resultados de una encuesta realizada a 694 mujeres posmenopáusicas con posterioridad a la realización de la densitometría; todas las pacientes habían sido remitidas por los ginecólogos del área. De forma retrospectiva, se ha calculado quiénes hubieran tenido indicación de realización de la exploración según diversos criterios de selección: ABONE (Age, BOdy size, No Estrogen), BWC (Body Weight Criterion), NOF (National Osteoporosis Foundation), OPERA (Osteoporosis PrEscreening Risk Assessment), ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument), OSIRIS (Osteoporosis Index of Risk), OST (Osteoporosis Self-assessment Tool) y SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation). Como medidas de la capacidad global de cada criterio para discriminar las mujeres afectas de osteoporosis (T-score inferior a -2,5 DE en columna lumbar o cuello femoral), se ha utilizado el área bajo la curva (AUC) y la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Resultados: La edad media de las pacientes era de 54 ± 5 años (40-69). Ciento cincuenta y seis (22%) presentaban osteoporosis. * AUC Sens. Esp. VPP VPN ABONE 27% 0,540 33% 75% 28% 80% BWC 68% 0,557 78% 33% 23% 85% NOF 60% 0,577 72% 43% 27% 84% OPERA 17% 0,566 27% 86% 36% 80% ORAI 42% 0,605 58% 63% 31% 84% OSIRIS 37% 0,638 58% 70% 35% 85% OST 44% 0,615 62% 61% 29% 86% SCORE 74% 0,578 86% 29% 26% 88%

*Porcentaje de pacientes con criterio de realización de la densitometría.

Conclusiones: Todos los criterios parecen tener una capacidad aceptable para discriminar qué pacientes tienen mayor probabilidad de presentar osteoporosis. Algunos criterios serían poco útiles para disminuir la carga de trabajo de las unidades de densitometría por seleccionar a la mayoría de pacientes para la realización de la exploración.

Palabras clave: Densitometría. Indicaciones.

3

RELACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE OPG, RANKL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

D. Fernández García, R.B. Reyes García, M.B. de la Higuera López-Frías, P.C. Mezquita Raya, G.B. Alonso García, P. Rozas, F.A. Escobar Jiménez y M.B. Muñoz Torres
Unidad Metabólica Ósea. Servicio Endocrinología. HC San Cecilio.

Estudios en animales han confirmado que alteraciones en los niveles de OPG se asocian a un aumento en la calcificación de grandes vasos. Además diversos estudios clínicos han correlacionado los niveles de OPG con el aumento de la incidencia y severidad de eventos cardiovasculares. No obstante no está clarificado la verdadera contribución de la determinación de estas citoquinas como marcadores de riesgo cardiovascular.

Objetivo: Analizar la relación existente entre los niveles séricos de OPG, RANKL y la puntuación obtenida en una escala validada de riesgo cardiovascular en pacientes posmenopáusicas.

Pacientes y métodos: Estudiamos a 126 pacientes posmenopáusicas que acudieron a Unidad de Metabolismo Óseo de Hospital Clínico San Cecilio para cribado de osteoporosis. Se determinó una escala modificada de riesgo cardiovascular similar a la usada en estudio MORE (JAMA 2002), que incluye variables clínicas y bioquímicas. Se determinaron los niveles séricos de OPG (OPG ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria) RANKL (sRANKL ELISA BI-20422 BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria) y se registraron datos antropométricos básicos.

Resultados: El conjunto de nuestra población se consideró de riesgo cardiovascular moderado (media 1,7 puntos). El 12% de nuestras pacientes fueron consideradas de alto riesgo (puntuación > 4). Encontramos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida y los niveles séricos de OPG (r = 0,18; p = 0,04). Al estratificar según alto, medio o bajo riesgo no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos, que sí se obtienen al enfrentar el grupo de bajo riesgo (≤ 1; n = 71) frente al resto (n = 55; p = 0,05). Los niveles de OPG fueron mayores en las pacientes diabéticas y más bajas en el grupo que realizaban ejercicio físico diario aunque no se obtuvo significación estadística. La determinación sérica de RANKL no se correlacionó con el riesgo cardiovascular ni en puntuación global ni en la estratificación por grupos.

Conclusión: La determinación sérica de OPG puede contribuir a mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en población posmenopáusica. Futuros estudios valorarán el papel de esta determinación como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: OPG, Riesgo cardiovascular.

4

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE CATEPSINA K COMO MARCADOR DE RESORCIÓN ÓSEA EN EL SEGUIMIENTO DE MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA EN TRATAMIENTO CON ALENDRONATO

R. Reyes García, D. Fernández-García, G. Alonso, M.E. Ruiz Requena, P. Mezquita Raya, M. Quintana Pérez, R. Arcas Ortega y M. Muñoz-Torres
Unidad Metabólica Ósea. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

La catepsina k es un miembro de la familia de la cisteína proteasas que juega un papel importante en la funcionalidad osteoclastica y la degradación de componentes de la matriz proteica del hueso. Esta proteasa se une a regiones del telopeptido del colágeno I, el más abundante en el hueso. La administración de alendronato induce reducciones en los marcadores clásicos de remodelado óseo en torno al 40-50%, pero existen escasos datos de los cambios séricos de catepsina K tras la administración de este fármaco.

Objetivos: Evaluar la determinación sérica de catepsina K como un marcador bioquímico de resorción ósea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica antes y tras 3 meses de tratamiento con alendronato, y un grupo control de mujeres sanas premenopáusicas.

Pacientes y métodos: Seleccionamos 30 pacientes (64 ± 7 años) con criterios densitométricos de osteoporosis (Tscore ≤ -2,5 SD) que iniciaron tratamiento con alendronato (70 mg/semana). Se obtuvieron las muestras de suero basal y a los 3 meses de tratamiento para la determinación de marcadores séricos de remodelado óseo. Los niveles séricos de catepsina K se determinaron por ELISA (Biomedica Medizinprodukte GbH & Co KG Wien, Austria). El grupo control consistió en 12 mujeres sanas premenopáusicas no seleccionadas (26 ± 3 años).

Resultados: Los concentraciones basales de catepsina k en el grupo de posmenopáusicas estaban aumentadas en comparación con el grupo de premenopáusicas (7,2 ± 8,2 vs. 4,6 ± 5,2, pool/L, p < 001). Tras 3 meses de tratamiento con alendronato, los niveles séricos de catepsina K disminuyeron de manera significativa (7,2 ± 8,2 vs. 3,7 ± 6,5 pmol/L, p < 0,001). Los niveles basales y de los 3 meses se encontraban altamente correlacionados (r: 0,69; p < 0,0001). No encontramos correlación entre los niveles séricos de catepsina, edad o años de menopausia. Las concentraciones basales de catepsina K y de Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente (TRAP) se correlacionaron significativamente (r: 0,35; p < 0,045).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la determinación sérica de catepsina K parece ser un valioso parámetro en la evaluación de mujeres con osteoporosis en tratamiento con antiresortivos. Futuros estudios deberían evaluar la contribución de este parámetro como factor predictivo del riesgo de fractura por fragilidad.

Palabras clave: Catepsina k. Alendronato.

5

ANÁLISIS DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA CON ULTRASONIDOS DE CALCÁNEO EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA OSTEOPORÓTICA

C. Bobórzquez Heras, A. Torrijos Eslava, O. Macbo Pérez, C. Ojeda Thies, D. Peiteado López, R. Ghigliano Novoa, L. Norvaiza Grau, E. Martín Mola
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos: Analizar los valores densitométricos obtenidos mediante ultrasonidos de calcáneo en pacientes con fractura de cadera osteoporótica.

Material y métodos: Se incluyeron 477 pacientes con fractura de cadera osteoporótica ingresados en nuestro hospital de los 505 recogidos. Se utilizó un ultrasonógrafo Hologic(r) Sahara(r) de calcáneo, y se midieron los siguientes parámetros: densidad mineral ósea estimada (est DMO), la velocidad del sonido (SOS), el coeficiente de atenuación de banda ancha (BUA) y el QUI/Stiffness. La causa de no realización de esta prueba fue por encamamiento del paciente, úlceras en los talones y otras causas.

Resultados: Se realizó la densitometría en 222 de los 477 pacientes, de los que 176 (79,2%) eran mujeres y 46 (20,7%) eran varones. Se analizaron los resultados según el sexo. Para las mujeres, la media de DMO obtenida fue de 0,314 g/cm², para el BUA 50,17 dB/MgHz, para el Stiffness 61,79 y para la SOS 1.483 m/sg. En hombres, la DMO media fue de 0,443 g/cm², el BUA 69,56 dB/MgHz, el Stiffness 82,27 y la SOS 15.221 m/sg. Una DMO de 0,508 para mujeres y de 0,619 para hombres (lo que supone valores normales) incluiría el 90% de las fracturas de cadera en nuestro estudio. No existen diferencias estadísticamente significativas entre realizar los ultrasonidos en el lado ipsi o contralateral al de la fractura en ambos sexos. Respecto a los valores de DMO clasificados según los parámetros de normalidad en la población española, se obtienen los resultados que aparecen en esta tabla: T: > 0 0 a -1,5 -1,5 a -1,8 -1,8 a -2 -2 a -2,5 <-2,5 Mujeres (%): 4 18,2 6,8 4,5 17 49,5 Hombres (%): 13,1 47,9 4,3 6,5 13 15,2.

Conclusiones: Existe un alto porcentaje de varones con masa ósea por encima de -1,5 (61%). No existen diferencias entre realizar los ultrasonidos en el talón del lado de la fractura o realizarlo en el contralateral. Es preciso realizar estudios más amplios para clarificar el papel de los ultrasonidos en el diagnóstico de osteoporosis de cadera, ya que la elevación de la DMO por encima de la normalidad en pacientes con fractura de cadera nos sugiere que existen otros factores que determinan el riesgo de fractura, como la calidad ósea.

Palabras clave: Fracturas cadera. Densitometría. Osteoporosis.

6

ESTUDIO DE MARCADORES GÉNICOS DE LA MADURACIÓN OSTEOBLÁSTICA Y DEL SISTEMA OPG/RANKL EN CULTIVOS PRIMARIOS DE OSTEOBLASTOS HUMANOS. INFLUENCIA DEL ESTRADIOL Y LA VITAMINA D

M. Giner, M.J. Montoya, M.A. Vázquez, R. Pérez Temprano, M.J. Ríos, L. Nají, R. Moruno, M.J. Miranda y R. Pérez Cano
Servicio de Medicina Interna UD. Osteoporosis. Hospital Universitario Virgen de la Macarena.

El sistema OPG/RANKL es considerado como la vía efectora de comunicación entre osteoblastos y osteoclastos, a través del actúan sustancias con influencia sobre el remodelado óseo, como 17-betaestradiol(E2) y vitamina D(VD). Estudios en animales han analizado la expresión y secreción de OPG y RANKL en distintos estadios evolutivos de crecimiento y maduración osteoblástica, hasta el momento, no existen datos en cultivos primarios de osteoblastos humanos (hOB).

Objetivos: 1. Valorar la secreción proteica y la expresión génica de OPG y RANKL en cultivos hOB de personas sin enfermedad metabólica ósea. 2. Analizar la influencia de distintos estadios evolutivos de las células osteoblásticas a lo largo del cultivo sobre la secreción y expresión génica de OPG, RANKL, procolágeno I (COLI), Fosfatasa alcalina ósea (FAO) y Osteocalcina (BGP) 3. Estudiar el posible efecto de E2 y VD.

Material y métodos: Realizamos cultivos de hOB a partir de biopsias óseas, 4 pacientes sometidos a artrodesis de rodilla por osteoartritis. Los explantes se cultivaron según protocolo de Takahashi (J Cell Physiol, 1990) y se analizan los días 14,28 y de confluencia celular y un 2º pase. Cuantificamos los niveles proteicos de OPG y RANKL (ELISA) en condiciones basales y tras incubación con E2 (10-7M) y vitD3 (10-8M), así como el ARNm de OPG, RANKL, COLI, FAO y BGP.

Resultados: La secreción de OPG en los cultivos de hOB aumentó en el tiempo, siendo máxima en la confluencia celular, la concentración más elevada de RANKL se obtuvo en las fases más precoces. La expresión génica de OPG aumentó a lo largo del cultivo permaneciendo elevada hasta el final, la expresión de RANKL presentó un comportamiento similar hasta llegar a la confluencia celular. En el 2º pase los valores encontrados fueron menores. La expresión génica de COLI, FAO y BGP aumentó a lo largo del tiempo de cultivo, COLI alcanzó su valor máximo en la confluencia, para el resto de marcadores fue más precoz, en el día 28. No observamos modificaciones tras el tratamiento hormonal al medio de cultivo.

Conclusiones: Las hOB de cultivos primarios segregan y expresan OPG y RANKL, con una mayor secreción de RANKL en las fases más precoces y de OPG en las de mayor maduración celular, lo cual indica una mayor actividad resorptiva celular en sus estadios más tempranos. La expresión de marcadores de hOB aumenta a medida que se alcanza la maduración celular. El tratamiento con E2 y VD no modifica los resultados obtenidos en condiciones basales.

Palabras clave: Cultivo osteoblastos humanos. OPG/RANKL.

1

EXPRESIÓN GÉNICA DE OSTEOPROTEGERINA EN EL TEJIDO HEPÁTICO DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

A. Enjuanes, N. Guañabens, L. Álvarez, L. Caballería, M.J. Martínez de Osaba, P. Peris, A. Monegal y A. Parés
 Unidades de Patología Metabólica Ósea y Hepatología. Hospital Clínico. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Hospital Clínico. IDIBAPS.

Introducción: Diversos tejidos expresan y producen osteoprotegerina (OPG), que participa en la regulación del remodelado óseo y en otros sistemas biológicos. En un estudio previo describimos un aumento de la concentración sérica de OPG en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) que se asociaba con la gravedad de la hepatopatía pero no con el grado de recambio óseo o con la presencia de osteoporosis.

Objetivo: Analizar si la expresión génica de OPG en el tejido hepático se relaciona con los valores séricos de OPG y con la gravedad de la enfermedad hepática.

Métodos: Se determinaron los valores séricos de OPG mediante ELISA en 58 pacientes con CBP (edad: $57,4 \pm 1,4$ años) y en un grupo control de 18 mujeres sanas de edad similar. Se obtuvo una muestra de tejido hepático en 11 de las 58 pacientes con CBP. En total, se obtuvo RNA total de 15 muestras de tejido hepático humano (4 normales y 11 con CBP) y se realizó una reacción de transcripción reversa a partir de 1 µg de RNA total. En un primer paso, se realizó en todas las muestras PCR para OPG, tirosina aminotransferasa (TAT) y β-actina como control de expresión génica. Se utilizó como control positivo de expresión de OPG el cDNA obtenido de cultivos primarios de osteoblastos humanos y la expresión génica de osteocalcina se empleó para determinar el fenotipo osteoblástico. En un segundo paso, los transcritos de OPG se cuantificaron mediante PCR a tiempo real. Los resultados se muestran como expresión de OPG versus β-actina (expresión génica relativa de OPG).

Resultados: Los valores séricos de OPG fueron significativamente superiores en las 58 pacientes con CBP ($5,5 \pm 0,2$ pM/l) que en los controles ($2,9 \pm 0,2$ pM/l, $p < 0,0001$) y se asociaron con la gravedad de la enfermedad hepática definida por valores elevados de bilirrubina ($> 1,2$ mg/dl) ($6,6 \pm 0,6$ vs. $5,2 \pm 0,2$ pM/l, $p = 0,02$) y por un índice de Mayo superior a 4 ($5,9 \pm 0,3$ vs. $4,9 \pm 0,2$ pM/l, $p = 0,02$). Se detectaron transcritos de OPG en todas las muestras de tejido hepático, normales y con CBP. No se observaron diferencias significativas entre la expresión del gen de OPG de pacientes ($1,9 \pm 0,2$) y controles ($2,3 \pm 0,2$). No se correlacionaron los valores séricos de OPG ($5,4 \pm 0,2$ pM/l) y sus respectivos transcritos en el tejido hepático de las pacientes con CBP.

Conclusión: Los valores elevados de osteoprotegerina circulante en pacientes con cirrosis biliar primaria no se asocian con un aumento de su expresión génica en el tejido hepático.

Palabras clave: OPG. CBP.

2

EFFECTO DEL PAMIDRONATO EN LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Monegal, M. Navasa, M.J. Suárez, S. Suárez López, F. García González, T. Serrano, G. Clemente, F. Casafont, M. de la Mata, C. Barrios, P. Peris y N. Guañabens
 Hospitales Clínic de Barcelona, Cruces de Bilbao, Juan Canalejo de la Coruña, Ramón y Cajal de Madrid, Lozano Blesa de Zaragoza, Gregorio Marañón de Madrid, Marqués de Valdecilla de Santander, Reina Sofía de Córdoba, Puerta de Hierro de Madrid.

Objetivo: Analizar la eficacia del tratamiento con Pamidronato en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Pacientes y métodos: Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. Se incluyeron 79 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento: Grupo 1 ($n = 38$): Pamidronato 90 mg/EV en la primera semana pos-trasplante y a los 3 meses (30 h/8 m: edad media+DE: 53 ± 11 años); Grupo 2 ($n = 41$): tratados con placebo en los mismo periodos (31 h/10 m: edad media+DE: 53 ± 9 años). Todos los pacientes recibieron calcio y vitamina D y a todos se les realizaron: densitometrías de columna lumbar y fémur proximal (cuello, trocánter y fémur total) y Rx de columna dorsal y lumbar antes y a los 6 y 12 meses después del trasplante. Las determinaciones analíticas que incluían niveles séricos de 25-OH-D y PTH se realizaron antes del trasplante, en las 24 h previas y posteriores a la administración del tratamiento o placebo y a los 6 y 12 meses del trasplante.

Resultados: No se observaron diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos de pacientes excepto por la puntuación Z en fémur total que fue inferior en el G 1. Después del trasplante se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO lumbar entre los hombres del G1 y G2 (a los seis meses G1: $+1,72 \pm 5,8\%$ vs. G2: $-1,47 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$; al año G1 $+4,1 \pm 7,7\%$ vs. G2 $-1,98 \pm 4,5\%$, $p < 0,01$). No existían diferencias en los cambios de la DMO lumbar en las mujeres, ni en fémur proximal. Tampoco se observaron diferencias significativas en el desarrollo de nuevas fracturas, ni en la evolución de los valores de PTH y 25-OH-D. El único efecto adverso relacionado por los investigadores con el tratamiento en el G1 fue un episodio de dolor lumbar.

Conclusiones: La administración de 90 mg de Pamidronato EV después y a los tres meses del trasplante evita la pérdida de masa ósea en columna lumbar en los hombres sometidos a trasplante hepático, sin que se observen efectos adversos clínicamente significativos.

Palabras clave: Trasplante Hepático.

3

EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA TRAS TRASPLANTE CARDÍACO. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTI-CATABÓLICO

L. Gil-Fraguas¹, E. Jódar², M.A. Escalona², J. Vara¹, M.A. Gómez³, G. Martínez², E. Robles¹ y F. Hawkins³
¹Rehabilitación, ²Endocrinología, ³Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La osteoporosis y las fracturas osteoporóticas son frecuentes tras el trasplante cardíaco. El propósito de este estudio ha sido evaluar los efectos del tratamiento anti-resortivo (calcio y vitamina D [CaVD], calcitonina [CT], etidronato [ETN] o alendronato [ALN]) a las dosis estándar sobre la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos sometidos a trasplante cardíaco.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado 216 sujetos (edad [media (DE)] 54 (10) años, 85% varones, IMC $24,25$ ($3,25$) kg/m²) sometidos a trasplante cardíaco. La DMO se valoró por DXA (Hologic 4500) en columna lumbar (LS) y fémur total (TF) antes, 6, 12 y 24 meses tras en trasplante. Los pacientes con DMO normal pre-trasplante se asignaron al grupo CaVD ($n = 88$) y por motivos éticos y se usaron de controles. EL resto de sujetos se randomizaron a los grupos CT ($n = 47$), ALN ($n = 46$) o ETN ($n = 35$). 152 sujetos completaron los 24 meses de estudio. El análisis estadístico incluyó los tests: Scheffe, Manova y la Lambda de Wilks.

Resultados: Evidentemente, la DMO CL y FT basal fue mayor en el grupo CaVD (CL/FT: $0,973$ ($0,114$)/ $0,925$ ($0,129$), respectivamente; $p < 0,05$) sin diferencias significativas entre el resto de grupos (CL/FT: CT: $0,873$ ($0,157$)/ $0,820$ ($0,116$); ETN: $0,882$ ($0,121$)/ $0,893$ ($0,121$); ALN: $0,884$ ($0,147$)/ $0,832$ ($0,109$)). Los cambios de DMO (%) fueron: Grupo/Sitio/6 Meses/ 12 Meses/24 Meses CaVD CL/-3,34 ($5,55$)/-3,97 ($5,65$)/-3,07 ($7,0$) CaVD FT/-1,66 ($3,71$)/-3,41 ($4,06$)/-3,15 ($3,89$) CT CL/-4,3 ($6,4$)/-4,94 ($5,26$)/-0,93 ($6,39$) CT FT/-3,85 ($5,83$)/-4,85 ($6,10$)/-3,59 ($5,87$) ETN CL/-5,27 ($4,85$)/-5,42 ($5,66$)/-1,87 ($6,22$) ETN FT/-3,67 ($5,55$)/-5,54 ($4,97$)/-4,65 ($5,46$) ALN CL/0,53 ($5,16$)/0,79 ($5,17$)*/4,90 ($8,42$)* ALN FT/0,39 ($4,0$)*/-0,63 ($4,14$)*/-0,46 ($5,16$)* * $p < 0,001$ vs. cualquier otro grupo.

Conclusiones: De acuerdo con otros estudios el trasplante cardíaco produce una importante pérdida de DMO con una fase de recuperación a partir de los 6 (CL) a 12 (FT) meses. Alendronato reduce significativamente la pérdida de DMO femoral incluso incrementando la DMO lumbar en los dos años siguientes al trasplante cardíaco.

Palabras clave: Osteoporosis post-trx. Tratamiento anti-catabólico.

4

RELACIÓN ENTRE EL EFECTO ANABÓLICO DE LA PTH CON LAS ALTERACIONES DEL SISTEMA OPG/RANKL EN UN MODELO DE RATONES OVARIECTOMIZADOS

M. Bellido, R. Largo, A.R. de Gortázar, S. Feldman, E. Gómez-Barrena, J.L. Ferreti, P. Esbrit y G. Herrero-Beaumont
 Laboratorio de Patología Osteoarticular y Laboratorio de Metabolismo. Madrid.

La administración intermitente de PTH es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis (OP). Los mecanismos moleculares de su acción osteogénica son aún mal conocidos. En particular, se desconoce el papel del sistema RANK/RANKL/OPG (receptor activador del factor NFκB/RANK-Ligando/osteoprotegerina) en el efecto anabólico de la PTH in vivo. Quisimos estudiar si la administración intermitente de PTH modifica la expresión de este sistema en el tejido óseo en un modelo de OP en ratones. 20 ratones hembra CD1 fueron ovariectomizados (OVX) a las 12 semanas de edad. 8 semanas después, 10 comenzaron a recibir PTH (100 microg/kg/día, s.c.) durante 7 semanas. 6 animales sanos del mismo sexo, edad y peso se utilizaron como control. La DMO del cuerpo total, la tibia y el fémur derechos y la columna lumbar se midió cada dos semanas (Hologic QDR 100). La densidad mineral volumétrica del tejido cortical (vCtBMD) fue valorada en fémures mediante pQCT (XCT-2000, Stratec, a 0,09-mm de tamaño de voxel). El ensayo mecánico en flexión de 3 puntos permitió calcular la rigidez diafisaria. La DMO disminuyó significativamente en todas las zonas evaluadas a partir de la semana 12 tras la OVX en comparación con los animales sanos. La PTH provocó una recuperación de los valores de DMO en todas las zonas evaluadas tras 7 semanas de tratamiento. Además, la PTH elevó significativamente la vCtBMD disminuida tras la OVX. Simultáneamente, modificó algunos determinantes del comportamiento plástico del hueso pre-fractura, compensando parcialmente los efectos de la OVX sobre la rigidez intrínseca del tejido cortical (rigidez estructural de la diáfisis) significativamente disminuida tras la OVX. Observamos tinción para OPG y RANKL en la mayoría de las muestras de tibia de los ratones sanos (células óseas y condrocitos metafisarios y articulares). La OVX indujo una disminución del 20-60% en la tinción para OPG en células óseas y condrocitos; y un aumento del 30% para el RANKL en los condrocitos metafisarios. La PTH normalizó estos valores de OPG y sólo parcialmente los de RANKL. La PTH a dosis altas y administrada diariamente durante 7 semanas normaliza la DMO y mejora la mecánica ósea inducida por la OVX. Este efecto está asociado a un aumento significativo en la relación OPG/RANKL en la metafisis tibial de estos animales, especialmente en los condrocitos. Nuestros datos sugieren que el condrocito podría ser también una célula diana para la acción anabólica de la PTH en la OP.

Palabras clave: PTH. OPG. RANKL. Osteoporosis experimental.

5

LA DISTRIBUCIÓN DE LA MASA ÓSEA EN CUELLO DE FÉMUR PREDICE EL RIESGO DE FRACTURA INDEPENDIEMENTE DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

L. del Río, S. di Gregorio, J. Rosales, M. García, E. Bonell y C. Solé
Servicio Densitometría Ósea. CETR, Centre Mèdic.

Algunos parámetros estructurales de calidad ósea pueden ser medidos actualmente con densitometría DXA, como la disposición de masa ósea en un plano de dos dimensiones.

Objetivo: Validar el estudio de la distribución de la masa ósea mediante DXA como parámetro de calidad en un estudio caso-control de fracturas de fémur proximal.

Pacientes: Se estudiaron un conjunto 392 pacientes de ambos sexos (edad 50-91 años). El grupo de casos (n = 196) fue seleccionado sobre la base de la existencia de una fractura por fragilidad previa del tercio proximal de fémur. El grupo control, sin fracturas, disponía del mismo número de pacientes pareados a igual edad, talla y peso.

Métodos: Se realizaron exploraciones de tercio proximal de fémur con DXA (GE-Lunar, modelo Prodigy), en el fémur opuesto a la fractura, tomando como región de interés el cuello de fémur (CF). Se obtuvieron mediciones del contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral (DMO), y área proyectada a nivel del cuello de fémur, mediante un. Se estimaron las medición global de CF y de dos subsectores, mitad superior del cuello (CFS) y mitad inferior (CFI), obteniéndose un índice de distribución (ID = CMO en CFS/CMO en CFI). Tratamiento estadístico: Estudio descriptivo. Comparación de valores medios de densidad mineral de CF, CFS, CFI e ID, entre los grupos con T-test. Los resultados de DMO de CF e ID se dividieron en cuartiles, estimándose el "odds ratio" y riesgo relativo en ambos grupos.

Resultados: Se aprecian diferencias significativas ($p = 0,04$) en el ID, caracterizadas por que los pacientes con fracturas muestran un índice más bajo que los controles, debido a una menor masa ósea en la mitad superior del cuello. No se advierten diferencias significativas en el nivel de masa ósea de cuello de fémur (CMO, DMO, T-score) entre pacientes con fracturas y grupo control. El odds del ID en el cuartil más bajo es de 7,25 frente al 3,1 para DMO de CF. DMO CF IDCF Cuartiles OR RR OR RR Q1 vs. Q4 3,10 1,79 7,25 2,41 Q2 vs. Q4 2,97 1,76 2,50 1,15 Q3 vs. Q4 1,35 1,20 1,23 1,15 (Q1 más bajo; Q4 más alto. IC: 95%).

Conclusión: La medición de la distribución de masa ósea en cuello de fémur mediante técnica DXA, ofrece un parámetro adicional de organización estructural y por tanto de calidad ósea. La distribución de la masa ósea en el cuello de fémur, mediante un sencillo índice (ID) predice el riesgo de fractura de cadera de forma independiente de la DMO y con un poder netamente superior.

Palabras clave: Densitometría. Calidad ósea. Fractura fémur.

6

EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FRACTURA DE CADERA EN CANTABRIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 14 AÑOS

J.L. Hernández, J.M. Olmos, M.A. Alonso, C.R. González, J. Martínez, M. Pajarón, J. Llorca** y J. González Macías*
Dpto. Medicina Interna y *S. Traumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Objetivos: Valorar la evolución de la incidencia de fractura de cadera en Cantabria durante los últimos 14 años.

Pacientes y métodos: Se han revisado las historias de todos los pacientes mayores de 49 años con fractura de fémur proximal atendidos en Cantabria entre el 1 de enero de y el 31 de diciembre de 2002. En cada caso se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, lugar de residencia, época del año, lado fracturado, tipo de traumatismo, tipo de fractura, antecedentes de fractura contralateral y mortalidad perioperatoria. Los resultados de este estudio se compararon con los obtenidos hace 14 años por nuestro grupo en la población de Cantabria.

Resultados: Durante el año 1988 se registraron en Cantabria 318 fracturas de cadera mientras que en el año 2002 el número de fracturas ascendió a 490 (aumento del 54%; $p < 0,001$). Sin embargo, al ajustar por la edad, la tasa de incidencia fue similar en ambos períodos. La media de edad aumentó en las mujeres (80 ± 8 años en 1988 vs. 84 ± 8 años en 2002; $p < 0,001$) y en menor medida en los hombres (77 ± 11 en 1988 vs. 78 ± 12 en 2002). No se observaron cambios significativos en la relación mujer: hombre ajustada por la edad (1,8 en 1988 vs. 1,9 en 2002), ni en las demás variables estudiadas.

Conclusión: La incidencia bruta de fractura de cadera en Cantabria ha aumentado alrededor de un 50% en los últimos 14 años. Sin embargo, la tasa de incidencia ajustada por la edad no ha experimentado cambios significativos.

Palabras clave: Fractura de cadera.

1

LA LEPTINA PREDICE LA DMO LUMBAR Y FEMORAL EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON SOBREPESO

P. Orozco López
Dpto. Medicina, Universidad Barcelona. CAP Gòtic.

Existe una controversia entre los resultados in vitro de la influencia de la leptina sobre el metabolismo óseo y los obtenidos en los estudios epidemiológicos en mujeres posmenopáusicas. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación de la leptina con la densidad mineral ósea (dmo) lumbar y femoral en un grupo homogéneo de mujeres posmenopáusicas con sobrepeso.

Material y métodos: Se reclutaron de consultas de medicina general 49 mujeres posmenopáusicas con sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m²), con edad de 47-63 años, menopausia fisiológica de 1 a 7 años de evolución, sin enfermedad o tratamiento que alterase la masa ósea, de peso estable en los últimos 2 años (\pm 2 kg), sin terapia hormonal sustitutiva previa, ni tabaquismo importante ($<$ 10 paq/año) o enolismo y con actividad física normal. Se determinaron variables antropométricas (peso, talla, IMC), estilos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio, ingesta calcio), dmo lumbar y femoral (Hologic QDR 1000), leptina en sangre por RIA. Dado que estudios previos sugerían colinearidad entre leptina y peso o IMC, se creó la variable leptina/IMC y leptina/peso para evaluar la relación de la leptina con la dmo para un determinado peso corporal.

Resultados: La leptina, y los índices leptina/peso y leptina/IMC se correlacionaron positivamente con la dmo lumbar y femoral ($r = 0,35$ a $0,48$; $p < 0,05$ a $0,001$) pero no con la ingesta de calcio o el tiempo de menopausia. En un análisis de regresión lineal múltiple la leptina fue un predictor independiente de dmo lumbar y femoral, pero no pudo ajustarse por IMC o peso dado que presentaban colinearidad. La leptina/IMC o la leptina/peso junto con los años de evolución de la menopausia fueron predictores independientes de la dmo lumbar y femoral ($R^2 = 0,21$ a $0,40$, $p < 0,001$). La leptina/BMI predijo el 11% de la variabilidad de la dmo lumbar y el 21% del cuello femoral, y la leptina/peso el 7% y 17% respectivamente.

Conclusiones: Los índices leptina/IMC y leptina/peso son predictores positivos independiente de la dmo lumbar y femoral en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso.

Palabras clave: Leptina. Dmo.

2

INFLUENCIA DEL PESO CORPORAL Y NIVELES DE LEPTINA SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y RIESGO DE FRACTURAS

M.J. Montoya García, E. Oncala Sibajas, M. Giner García, M.A. Vázquez Gámez, R. Moruno García, M.J. Miranda García, R. Pérez Temprano, J.L. Griera Borrás y R. Pérez Cano
Unidad de Osteoporosis. Medicina interna. Hospital de la Virgen Macarena. Sevilla.

El peso corporal predice la masa ósea y se asocia con un menor riesgo de fracturas. La leptina (LP) puede ser un factor potencial que contribuya a esta relación.

Objetivos: Investigar el papel de la leptina como mediador del efecto del peso corporal y tejido graso sobre la masa ósea, marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MBRO) y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas.

Material y métodos: Se estudian 96 mujeres PM de 45-73 años, sin antecedentes de enfermedad metabólica ósea. Se valora el historial de fracturas óseas; el contenido y densidad mineral óseo corporal total (CMOT y DMOT), la DMO de columna lumbar (DMOL), cuello de fémur (DMOC), cadera total (DMOF), y radio (DMOR), por DXA; niveles de LP y MBRO, OC, CTx, OPG y RANKL, por ELISA. Además se valora la composición corporal y se cuantifican varias hormonas sexuales (H SX).

Resultados: X \pm DS de variables con diferencias significativas entre los distintos grupos de mujeres PM IMC $<$ 28 (n = 28) IMC 28-35 (n = 36) IMC $>$ 35 (n = 2) p EDAD (años)

56 \pm 6,60 \pm 5,60 \pm 5,009 IMC (kg/m²) 25,8 \pm 1,7 31,6 \pm 2,2 39,9 \pm 3,4

.000 %TG 39,5 \pm 4,6 46,8 \pm 5,5 54,5 \pm 5,1 0,00 DMOT (gHA/cm²) 1,03 \pm 0,12 1,092 \pm 0,9

1,11 \pm 0,10 0,56 DMO C (gHA/cm²) 0,855 \pm 0,12 0,906 \pm 0,12 0,948 \pm 0,15 0,29 DMO F

(gHA/cm²) 0,916 \pm 0,13 1,010 \pm 0,14 1,070 \pm 0,15 0,10 DMO R (gHA/cm²) 0,335 \pm 0,6

0,333 \pm 0,5 0,379 \pm 0,5 0,02 LP (ng/ml) 48,3 \pm 28,4 82,5 \pm 55,7 115,8 \pm 63,7 .000 % TG

= (% tejido graso corporal). Tras el ajuste por la edad las variables permanecieron con diferencia significativa. El % TG se relacionó con el CMOT y la DMO R, pero esta relación se perdió tras el ajuste por los niveles de LP. Los niveles de LP se correlacionaron con CMOT y la DMO de prácticamente todas las localizaciones esqueléticas y se mantuvieron tras el ajuste con el %TG con la DMOT (p = 0,013) DMO R (p = 0,04) y DMO L (p = 0,027) El nº de fracturas vertebrales fue escaso en los tres grupos pero las fracturas no-vertebrales (Fx NV) fueron menos frecuentes en el grupo con obesidad mórbida (p = 0,021). La prevalencia de Fx NV no se relacionó con los niveles séricos de LP. No encontramos diferencias en los MBRO, las H SX.

Conclusiones: La LP se relaciona positivamente con la DMO. El peso corporal aumenta la masa ósea y esta acción la ejerce, al menos en parte, a través de la LP. Las mujeres con obesidad mórbida presentan un menor riesgo de fracturas no vertebrales, independientemente de los niveles de leptina.

Palabras clave: Leptina y metabolismo óseo.

3

VALORACIÓN DE MASA ÓSEA E INCIDENCIA DE FRACTURAS

E. Rodríguez Bueno, F. Baró Mariné y E. Ruiz Domingo

Servicio de Menopausia. Hospital Vall d'Hebrón y P.A.S.S.I.R. Sant Andreu. Cons. Menopausia. Seg. Social. I.C.S. Barcelona.

Objetivo: Valorar la incidencia de fracturas en mujeres con diferente masa ósea.

Material y método: Se han analizado 1324 pacientes que han acudido a nuestras consultas a las que se les ha determinado el valor de su masa ósea mediante densitometría DEXA con aparato LUNAR® 1223, valorando los datos conseguidos en T-score de L2-L4 y C. Fémur según la clasificación O.M.S. comparando los resultados con la existencia de fracturas en diferentes localizaciones (no vertebrales, vertebrales, cadera).

Resultados: Analizados los resultados se desprende que entre las pacientes con fractura no vertebral (276) el 53% eran osteoporóticas, el 42% osteopénicas y el 5% presentaban DMO normal; entre las que padecían fractura vertebral (34) el 71% eran osteoporóticas, el 26% osteopénicas y el 3% con DMO normal; las fracturadas de cadera (7) eran en un 43% osteoporóticas y 57% osteopénicas. Si se asociaban dos tipos de fractura se apreciaba que con fractura vertebral y no vertebral (11) eran osteoporóticas el 64%, osteopénicas el 27% y con DMO normal el 9%. En la asociación fractura de cadera y no vertebral (6) el 33% eran osteoporóticas y el 67% osteopénicas; y en la asociación fractura de cadera y vertebral (2), el 100% eran osteoporóticas según la D.M.O practicada.

Comentario: Entre las mujeres fracturadas de cadera sola o asociada a fractura ninguna tenía una densitometría con masa ósea normal. Sin embargo, entre las mujeres que presentaban fracturas vertebrales, no vertebrales o ambas asociadas, sí se apreció un pequeño porcentaje de valores normales. Como dato fundamental a tener en cuenta se encuentra el alto porcentaje de pacientes osteopénicas con fractura (excepto cadera) lo que induce a afirmar que la DMO no es en absoluto factor determinante de las mismas.

Palabras clave: Osteoporosis. Densitometría ósea. Fracturas.

4

EXPRESIÓN DE GENES RELACIONADOS CON LA APOPTOSIS EN CULTIVOS CELULARES DE CÉLULAS MADRE MESENGUIMALES INDUCIDAS A OSTEÓBLASTOS

A. Casado¹, I. Herrera³, A. Torres³, G. Dorado² y J.M. Quesada^{1,4}

¹Sanyres (Grupo PRASA), Unidad de Metabolismo Mineral, Hospital Universitario Reina Sofía; ²Dep. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Córdoba; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía; ⁴Unidad de Metabolismo Mineral, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Las células madre mesenquimales de adultos son células pluripotentes con capacidad de diferenciarse a distintos tipos celulares como condrocitos, adipocitos y osteoblastos entre otros. Esta capacidad junto con su alta tasa de división, pueden ser utilizados en medicina para el desarrollo de tratamientos de regeneración celular y de terapia celular. Por tanto es fundamental el conocimiento de la propagación y desarrollo de estas células in vitro para que puedan ser utilizadas con fines terapéuticos. Nosotros hemos aislado células madre mesenquimales a partir de médula ósea y las hemos inducido mediante dexametasona a diferenciarse a osteoblastos. Cultivos de células inducidas y no inducidas se han mantenido durante 7, 15 y 22 días. En cada uno de estos periodos de tiempo se ha determinado la presencia de marcadores osteogénicos como la actividad fosfatasa alcalina, la capacidad de mineralización y la expresión de genes relacionados con la osteogénesis (Cbfa1, colágeno tipo I y osteocalcina). Estos marcadores se detectaron siempre en los cultivos tratados con dexametasona con mayor intensidad que en los cultivos sin tratar. Con el objeto de estudiar la apoptosis en los osteoblastos a lo largo del cultivo, se determinó la expresión de distintos genes relacionados con este proceso, como Bcl-2, Bcl-X, Bad y Bax. En el caso de Bcl-2 y Bax, se observó diferencias claras en el patrón de expresión entre las células inducidas a osteoblastos y las no inducidas. Bcl-2, un gen antiapoptótico, se indujo algo más de dos veces a los 7 días, tanto en los cultivos inducidos como en los no inducidos, pero mientras que en los primeros se mantuvo inducido hasta los 22 días, en los segundos, conforme el cultivo envejeció, disminuyó su expresión. Bax, un gen apoptótico, también se indujo en los dos cultivos a los 7 días unas dos veces con respecto al tiempo 0, pero mientras que en los cultivos inducidos la expresión del gen disminuyó con la diferenciación osteogénica; en los cultivos no inducidos la expresión aumentó con la edad del cultivo. Estos resultados indican, a falta de nuevos experimentos, que el proceso de diferenciación celular a osteoblastos conlleva una inhibición de la apoptosis al menos hasta los 22 días de cultivo. Mientras que en los cultivos de células madre mesenquimales no inducidas, con la confluencia y el envejecimiento de las células, aumenta la expresión de genes apoptóticos respecto a los antiapoptóticos.

Palabras clave: Osteoblastos. Apoptosis. Células madre.

5

LA PTHrP (107-139) EJERCE EFECTOS ANTIAPOPTÓTICOS DEPENDIENTES DE RUNX2 Y DEL VEGF EN CÉLULAS OSTEABLÁSTICAS HUMANAS

A.R. de Gortázar, M.V. Álvarez-Arroyo*, V. Alonso, S. Yagüe* y P. Esbrit
Fundación Jiménez Díaz-IDC (Grupo Capio). Lab. de Metabolismo Óseo y *Lab. Renovascular

El fragmento C-terminal de la PTHrP es un potente inhibidor de la resorción ósea, actuando directamente sobre el osteoclasto. Además, nuestros datos recientes sugieren un efecto anabólico óseo de este péptido en células osteoblásticas humanas. En el presente estudio, hemos analizado el efecto de la PTHrP (107-139), comparado con el de la PTHrP (1-36), sobre la apoptosis (analizada por tinción con yoduro de propidio, azul de tripan y actividad de caspasa-3) inducida por dexametasona (DX) o etopósido (ET) en las células osteoblásticas humanas MG-63. La presencia de cada uno de estos péptidos (a 100 nM) durante 1-24 h previas a la DX o ET en las MG-63 inhibió la apoptosis, estimuló la relación BclXL/Bax (3 veces) y la actividad de Runx2 (2 veces), un factor de transcripción relacionado recientemente con la viabilidad osteoblástica. Encontramos que la transfección de las MG-63 con un dominante negativo de Runx2 eliminó los efectos protectores de la PTHrP (107-139) y de la PTHrP (1-36) sobre la viabilidad celular. Por otro lado, la PTHrP (107-139) estimuló (2 veces) el ARNm (analizado por RT-PCR a tiempo real) del VEGF y de su receptor VEGFR2 a las 24 h; mientras que la PTHrP (1-36) aumentó de modo similar el VEGF pero no el VEGFR2. Además, observamos que el efecto estimulador de la PTHrP (107-139) sobre BclXL y Runx2 revirtió, en parte, con un inhibidor selectivo del VEGFR2 y con un anticuerpo neutralizante del VEGF.

Conclusiones: Estos resultados indican un efecto protector de la PTHrP (107-139) que es dependiente de Runx2 y, al menos en parte, del sistema VEGF/VEGFR2 en las células MG-63.

Palabras clave: PTHrP. VEGF. Apoptosis. Osteoblasto

6

LAS MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON OSTEOPENIA DENSITOMÉTRICA TIENEN UNA ELEVADA PREVALENCIA DE FRACTURAS

M. Sosa Henríquez, D. Hernández Hernández, R. Castro Medina, I. Travesí García, N. Sablón González y J. Sarmiento Santana
Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular.

Introducción: La OMS propugnó en 1994 la clasificación densitométrica de normalidad, osteopenia y osteoporosis. Esta clasificación epidemiológica se ha aplicado equivocadamente en la clínica práctica, considerándose que en presencia de osteoporosis es necesario indicar tratamiento mientras que con osteopenia estaría indicada la prevención. En este trabajo mostramos la necesidad de revisar este criterio de actuación.

Material y método: 1212 mujeres posmenopáusicas estudiadas en la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular. A todas se les realizó la historia clínica de la SEIOMM, una exploración física completa, una Rx de columna lateral dorso-lumbar a la que se aplicó el criterio de fractura vertebral de Genant. También se les efectuó una densitometría de columna lumbar (L2-L4) y de la extremidad proximal del fémur. (Hologic). Se aplicaron los criterios de la OMS para la clasificación de las mujeres en normal, osteopenia y osteoporosis.

Resultados: El 22,1% de las mujeres con osteopenia densitométrica tienen al menos una fractura en el momento del diagnóstico, mientras que en las mujeres con densitometría normal la prevalencia de fracturas es de casi la mitad (12,1%). En el subgrupo de mujeres osteopélicas con fractura, la fractura vertebral se observó en el 27,6%.

Conclusiones: Las mujeres con osteopenia densitométrica tienen el doble de fracturas que aquellas con densitometría normal, observándose en ellas una prevalencia de fracturas del 22,1%, lo que indica la necesidad de tomar medidas terapéuticas en un grupo de mujeres en las que tradicionalmente se consideraba necesaria solo la "prevención".

Palabras clave: Osteopenia. Fracturas. Prevención. Intervención.