

PARATIROIDES Y METABOLISMO ÓSEO

222

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE LOS GENES RANK Y RANKL Y VARIABLES BIOQUÍMICAS Y DENSITOMÉTRICAS DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

M. Piedra León¹, A. Berja Miguel¹, M.T. García-Unzueta, L. Vázquez Salví¹, C. Pesquera González¹, J. Freijanes Parada¹ y J.A. Amado Señaris¹

¹Sección de Endocrinología; ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción y objetivos: El hueso es un tejido en continua remodelación que precisa de la acción coordinada de los osteoclastos y osteoblastos para mantener una función y estructura adecuadas. Esta coordinación está regulada por factores extrínsecos e intrínsecos del hueso entre los que se encuentra el sistema de citocinas OPG-RANKL. Nuestro objetivo es analizar las implicaciones del polimorfismo (SNP) del gen del receptor RANK (rs1805034 ALA192VAL) y del RANKL (rs9594782) en la expresión bioquímica y densitométrica del hiperparatiroidismo primario (HPP).

Material y métodos: Se realizó densitometría ósea a 3 niveles (lumbar, cadera y radio), se determinaron los niveles séricos de PTH, calcio total e iónico y los SNP mencionados previamente de los genes de RANK y RANKL en 177 mujeres con HPP. La BMD (g/cm²) se cuantificó por absorciometría de rayos X (DXA, Hologic). El DNA para genotipado se extrajo mediante Qiagen. Los diferentes SNP se analizaron con Custom Taqman® SNP Genotyping assays de Applied Biosystems. La PTH (pg/ml) se cuantificó por IRMA (Scantibodies). Para el análisis estadístico se utilizó un ANOVA ajustado por edad y peso utilizando SPSS 12.0. **Resultados:** no encontramos diferencias entre los distintos grupos alélicos en cuanto a variables bioquímicas y densitométricas en el estudio del SNP de RANKL rs9594782. En el análisis del SNP de RANK rs1805034 objetivamos una tendencia a mayores niveles de PTH y menores de BMD en todas las localizaciones en el grupo alélico GG respecto de los grupos AA y AG, alcanzando significación estadística a nivel de BMD y T Score en cuello femoral. No encontramos diferencias en cuanto a los niveles de calcio total o iónico entre los distintos grupos alélicos. CL_{BMD} en AA: 0,872 ± 0,024, en AG: 0,877 ± 0,016, en GG: 0,827 ± 0,018 (p = 0,1). CL_t en grupo AA: -1,75 ± 0,22, en AG: -1,71 ± 0,14, en GG: -2,17 ± 0,16 (p = 0,1). Neck_{BMD} en AA: 0,693 ± 0,017 en AG: 0,694 ± 0,011, en GG: 0,656 ± 0,012 (p = 0,047). Neck_t en grupo AA: -1,98 ± 0,16, en AG: -2,00 ± 0,11, en GG: -2,42 ± 0,11 (p = 0,018). Cad_T_{BMD} en grupo AA: 0,823 ± 0,023, en AG: 0,833 ± 0,016, en GG: 0,806 ± 0,017 (p = 0,4). Cad_T_t en grupo AA: -1,05 ± 0,18, en AG: -1,08 ± 0,12, en GG: -1,45 ± 0,13 (p = 0,08). 1/3Rad_{BMD} en grupo AA: 0,609 ± 0,024, en AG: 0,610 ± 0,015, en GG: 0,582 ± 0,016 (p = 0,3). 1/3Rad_t en grupo AA: -1,41 ± 0,40, en AG: -1,39 ± 0,24, en GG: -1,87 ± 0,26 (p = 0,3). PTH en grupo AA: 132 ± 22, en AG: 130 ± 16, en GG: 155 ± 17 (p = 0,5). Los resultados se expresan como media ± error estándar ajustado por edad y peso. BMD: densidad mineral ósea; t: T Score; CL: columna lumbar; Neck: cuello femoral; Cad_T: cadera total.

Conclusiones: 1) Observamos una tendencia hacia niveles mayores de PTH e inferiores de T Score y BMD en todas las localizaciones estudiadas por DXA en el grupo con variante alélica GG respecto de los grupos AA y AG en el análisis del SNP del RANK rs1805034 que supone un cambio de Alanina por Valina (ambos aminoácidos hidrofóbicos) en la posición 192. La posible repercusión funcional de dicho cambio debería determinarse mediante estudios funcionales. 2) El SNP rs1805034 del gen del RANK podría influir en la variabilidad en la expresión clínica del HPP en el hueso. 3) No encontramos diferencias entre las distintas variantes alélicas en el análisis del SNP del RANKL 9594782.

223

EFFECTO DEL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

M.L. Isidro San Juan, B. Ruano Vietez, J.A. Castro Piñeiro, M.J. Iglesias Fernández, O. Vidal Vázquez y F. Cordido Carballido

Servicio de Endocrinología, Hospital Juan Canalejo, A Coruña.

Objetivos El déficit de vitamina D es muy frecuente en los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), lo que puede influir en la expresión clínica y biológica del HPTP. El objetivo de este estudio es valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con HPTP normo o hipercalcémico con déficit concomitante de vitamina D, tras 3 y 6 meses de tratamiento.

Pacientes y métodos: Se incluyeron los pacientes con el diagnóstico indicado, vistos en nuestra consulta desde Enero de 2007 (n = 17). Como criterios de exclusión se utilizaron: hiperparatiroidismo secundario; Ca plasmático basal ≥ 11 mg/dl; Ca en orina de 24 h basal ≥ 350 mg/24h e imposibilidad para cumplir con los requisitos del estudio. Tras una determinación basal de Ca, P, proteínas totales, fosfatasa alcalina, calciuria en orina de 24 horas, PTHi y 25OH vit. D, se pautó tratamiento con calcifediol 480 U/24h vo. Tres y seis meses después se repitieron las mismas determinaciones.

Resultados: Se expresan como media ± error típico. Valores de p < 0,05 fueron considerados significativos. Los resultados basales y a los 3 meses se muestran en la tabla 1. A los 3 m, 3 pacientes presentaban calciurias > 400 mg/24 h, por lo que se suspendió el tto. con calcifediol. Los otros 14 pacientes continuaron con el tto. Los resultados basales y a los 6 meses de este grupo se muestran en la tabla 2. A los 6 meses, otros 3 pacientes presentaban calciurias > 400 mg/24 h.

Tabla 1.

	Basal	3 meses	p
Calcio plasmático (mg/dl)	10,34 ± 0,12	10,39 ± 0,11	ns
Fósforo plasmático (mg/dl)	3,02 ± 0,21	2,99 ± 0,15	ns
Fosfatasa alcalina (UI/L)	207,75 ± 23,34	239,45 ± 19,03	ns
Calciuria 24h (mg)	211,64 ± 32,85	276,66 ± 40,74	0,03
PTHi (pg/mL)	202,66 ± 40,21	130,13 ± 29,66	0
25 OH vit. D (ng/mL)	10,64 ± 0,88	25,78 ± 2,70	0

Tabla 2.

	Basal	6 meses	p
Calcio plasmático	10,38 ± 0,15	10,67 ± 0,15	ns
Fósforo plasmático	3,20 ± 0,25	3,00 ± 0,10	ns
Fosfatasa alcalina	229,80 ± 35,00	247,00 ± 31,85	0,04
Calciuria 24h	197,80 ± 48,77	314,00 ± 79,03	ns
PTHi	164,11 ± 14,24	109,50 ± 15,44	0,04
25 OH vit. D	9,50 ± 0,61	21,33 ± 2,86	0,01

Conclusiones: La suplementación a corto plazo con 480U/24h de calcifediol redujo significativamente la PTHi, pero fue insuficiente para normalizar los niveles de 25OH vit. D. El tratamiento no aumentó significativamente la calcemia y aunque la calciuria media no se modificó, más de un tercio de los pacientes desarrollaron calciurias > 400 mg/24 h.

224

INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA SIMULTÁNEA EN LA PRECISIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA CON SESTAMIBI EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

N. Egaña Zunzunegui, M. Paja Fano, C. Moreno Rengel, A. Lizarraga Zufiaurre, J. Espiga Alzola y A. Olega Alday
Servicio de Endocrinología. Hospital de Basurto, Bilbao.

Objetivos: El empleo preoperatorio de la gammagrafía con sestamibi (GSM) en el hiperparatiroidismo primario (HPP) es controvertido, por su sensibilidad y especificidad. Un factor relevante en su valor predictivo de localización es la presencia de patología tiroidea simultánea. Analizamos este aspecto en la serie de nuestro centro mediante la evaluación de la influencia de la patología tiroidea asociada en los resultados de dicha técnica.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente 118 pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario entre 1996 y 2008, 18 varones y 100 mujeres con edades entre 21 y 84 años (media 61,9 años). Evaluamos la captación del isótopo mediante gammacámara a las 3 horas de su administración. Se catalogó como verdadero positivo (VP) si la captación del radiotrazador era única y concordante con el hallazgo quirúrgico; falso positivo (FP) en el caso de captación única no concordante; verdadero negativo (VN) si la captación era múltiple o no había captación en caso de hiperplasia; y falso negativo (FN) si la captación era nula o múltiple y el cirujano resecaba un adenoma.

Resultados: De los 118 pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario, en 39 (33%) se realizó cirugía tiroidea simultánea. En 76 pacientes (64,4%) el resultado fue VP, de los cuales 21 (27,6%) presentaban patología tiroidea asociada (1 carcinoma papilar, el resto hiperplasia multinodular). Seis de los 18 casos (15,25%) con resultado FP presentaban patología tiroidea (1 carcinoma papilar, 1 Hashimoto y 4 hiperplasias). 22 casos fueron FN (18,64%), de ellos 12 (54,5%) con tiroidopatía asociada (1 carcinoma papilar, 1 Hashimoto, 1 Enfermedad de Graves Basedow, 1 adenoma de Hürtle y 8 casos de hiperplasia nodular). Hubo 2 casos de VN, un caso de hiperplasia paratiroidea y un caso de adenoma doble. En global, 18 de 40 pacientes mostraron resultados falsos en la GSM (FP+FN) por la coexistencia de patología tiroidea.

Conclusión: La patología tiroidea asociada al hiperparatiroidismo primario disminuye la especificidad de la GSM en el diagnóstico preoperatorio de localización del adenoma paratiroideo, al incrementar especialmente los falsos negativos. Este resultado cuestiona la utilidad de esta prueba en presencia de patología tiroidea concomitante, identificable por eco-grafía.

Se plantea la utilidad de la GSM en pacientes afectos de HPP con patología nodular tiroidea ecográfica o enfermedad de Hashimoto. Nuestro estudio confirma la superioridad de la exploración cervical sobre las pruebas de imagen en la localización del HPP.

225

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 108 CASOS DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

S. Aznar Rodríguez, L. López Jiménez, C. Lamas Oliveira, L. Louhibi Rubio, A. Hernández López, P. Pines Corrales, J.J. Lozano García, J.J. Alfaro Martínez, R. Requejo Castillo y F. Botella Romero

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Objetivo: Evaluar las características analíticas, diagnósticas y evolutivas de 108 casos de hiperparatiroidismo primario.

Metodología: Estudio retrospectivo de 108 casos de hiperparatiroidismo primario atendidos entre 2000-2007 (78 mujeres y 30 hombres) con una edad media de 61,34 ± 13,84 años. Se recogen datos analíticos, resultados de gammagrafía Tc-Sestamibi, ecografía cervical, densitometría y frecuencia de complicaciones óseas y renales en todos los pacientes. Se comparan las medias ± SD entre el grupo de pacientes sometidos a intervención quirúrgica y los no intervenidos. En los pacientes intervenidos, se analizan los datos anatomopatológicos, localización de las paratiroides extirpadas, complicaciones y evolución postquirúrgica.

Resultados: 4 pacientes presentaron hiperparatiroidismo primario asociado a MEN1 y 4 pacientes hiperparatiroidismo familiar. Se observó nefrocalcinosis en el 26,9% de los pacientes y nefrocalcinosis en el 0,9%. El 14,8% presentó insuficiencia renal leve (ClCr < 75%) y el 1,9% moderada/grave (ClCr < 50%). 11,1% referían fracturas posttraumáticas recientes frente a un 5,6% de fracturas patológicas. Se objetivó osteopenia en el 34,3% y osteoporosis en el 46,8%. Los hallazgos gammagráficos mostraron captación única en el 59,8%, múltiple 1,9% y ausencia de captación en el 36,2%. La ecografía cervical (realizada en el 58,3%) objetivó bocio multinodular en el 31,7%, adenoma paratiroideo en el 12,6%, bocio y adenoma paratiroideo en el 11% y no alteraciones en el 44%. 62 pacientes (57,4%) fueron sometidos a intervención quirúrgica. Los resultados anatomopatológicos mostraron: 69,4% adenoma, 14,5% ausencia de paratiroides o glándula no patológica, 8,1% hiperplasia, 1,6% carcinoma. La localización más frecuente de paratiroides patológica fue inferior derecha (35,5%) seguida de inferior izquierda (17,7%). En 3 pacientes se realizó el diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides tras la cirugía. Se objetivó hiperparatiroidismo transitorio postquirúrgico en el 9,7% de los casos, y definitivo en el 1,6%. Se observó curación en el 67,7% de los pacientes, persistencia de la enfermedad en el 17,7% (< 6 meses tras la cirugía) y recidiva de la enfermedad en el 8,1%.

	Total (n = 108)	Cirugía (n = 62)	No cirugía (n = 46)
Edad	61,34 ± 13,84	59,58 ± 13,82	63,72 ± 13,64
PTH	150,76 ± 131,97	174,51 ± 153,09	118,76 ± 88,42
Calcio	11,10 ± 1,08	11,41 ± 1,18	10,69 ± 0,77
Fósforo	2,85 ± 0,88	2,62 ± 0,51	3,15 ± 1,15
Calciuria	337,88 ± 202,12	426,13 ± 185	215,8 ± 156
Fosfatúria	935,91 ± 393,05	1061,42 ± 354,76	822 ± 396
25-OH-VitaminaD	36,66 ± 19,30	40,10 ± 17,64	34,76 ± 20,34

Tras la cirugía se observó una mejoría estadísticamente significativa de la mineralización ósea lumbar (T-score $-2,25 \pm 1,39$ vs $-2,00 \pm 1,36$) y de cadera (T-score $-1,72 \pm 0,98$ vs $-1,28 \pm 0,76$). También se objetivó un descenso estadísticamente significativo de la tensión arterial sistólica (156 ± 20 vs 140 ± 13) y diastólica (89 ± 8 vs 78 ± 7).

Conclusiones: El hiperparatiroidismo primario es una entidad que afecta con más frecuencia al sexo femenino (2,5/1 en nuestra serie) sobre todo > 50 años. En nuestra serie se realizó cirugía en el 57% de los pacientes mostrando tras la intervención la esperable mejoría de la mineralización ósea junto con un descenso significativo de las cifras de tensión arterial. Las concentraciones de PTH y calcio son significativamente mayores en los pacientes intervenidos.

226

ADENOMA SOLITARIO DE PARATIROIDES: UNA CAUSA RARA DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN NIÑOS

C. Heredia Ramírez¹, J. Barreiro Conde¹, J. Cutrín³, P. Cabanas Rodríguez¹, L. Loidi², L. Castro-Feijóo¹, A. Álvarez⁴, J. Silva Fernández¹, R. Varela Cives³ y M. Pombo Arias¹

¹U. de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. ²U. de Medicina Molecular. FPGMX, ³Dpto de Pediatría. CHUS y USC, ⁴Departamento de Radiología. CHUS. Santiago de Compostela.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario es una patología poco frecuente de hipercalcemia en niños. Su incidencia se estima en 2 a 5 en 100.000 personas, siendo el adenoma solitario la causa más frecuente.

Metodología: Paciente de 12,6 años remitido a nuestra consulta por presentar cuadros recurrentes de náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito y valores de calcio elevados. Antecedentes personales: invaginación intestinal a los 5 meses, valorado por psiquiatría por problemas de comportamiento. Antecedentes familiares: primas paternas con hipertiroidismo, abuela materna con cáncer de útero, abuelo paterno cáncer de laringe. Examen físico: talla 153,1cm (SDS-0,41) Peso 39,5 Kg bradicárdico, no masas cervicales ni abdominales, no bocio, no adenopatías, prepuberal. Exámenes complementarios: calcio 14,7 mg/dL, calciuria 626 mg/24 h, fósforo 2,5 mg/mL, PTHi 166 pg/mL, fosfatasa alcalina 473 U/L, urea 2 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, aclaramiento de creatinina 78 mL/min. Ecografía cervical masa de $8,2 \times 12,2$ mm en cara posterior de lóbulo tiroideo izquierdo, gammagrafía 99mTc MIBI sin hallazgos significativos. Ecografía renal: nefrocalcinosis. Serie ósea: osteopenia discreta. DEXA z score -3,55. Estudio molecular: Amplificación por PCR y secuenciación cíclica de los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del protooncogén RET (comprenden mutaciones asociadas a MEN2A, MEN2B) y región codificante MEN 1 (exones 2-10) negativo. Manejo y evolución: La hipercalcemia se trató con hidratación, furosemida y pamidronato logrando disminuir los valores de calcio previos a la intervención quirúrgica. Se realiza paratiroidectomía parcial con exéresis de nódulo a nivel de borde posterior de lóbulo tiroideo izquierdo, con valores intraoperatoria de PTH de 342 pg/mL, con descenso a los 10 minutos postextracción a 33 pg/mL. El estudio anatómo-patológico confirma adenoma paratiroideo.

Conclusiones: A pesar de su baja incidencia en el ámbito pediátrico, la hipercalcemia reviste especial importancia, dado que los síntomas son poco específicos y el retraso en el diag-

nóstico y el inicio de la terapéutica adecuada significa un aumento en la morbimortalidad. Es de recordar que se debe realizar un diagnóstico diferencial entre el adenoma solitario de paratiroides y la neoplasia endocrina múltiple ya que el manejo médico y quirúrgico difiere entre sí.

227

EFFECTOS DEL CINACALCET SOBRE LA SECRECIÓN DE HORMONAS GASTROINTESTINALES EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

J.J. Díez¹, J.L. Miguel², R. Codoceo³, M.A. Bajo², C. Sánchez², G. del Peso², F. Gil², J. Martínez-Ara², P. González Gancedo³, R. Selgas² y P. Iglesias⁴

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ²Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Madrid, ³Servicio de Bioquímica, Hospital La Paz, Madrid, ⁴Servicio de Endocrinología, Hospital General, Segovia.

Objetivo: El cinacalcet es un modulador alostérico del receptor del calcio (calcimimético) que disminuye la secreción de hormona paratiroidea (PTH) en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario. Imadamente un tercio de los pacientes en tratamiento con este fármaco sufren efectos adversos gastrointestinales. El propósito del presente estudio ha sido evaluar la influencia de una dosis aguda de cinacalcet sobre las respuestas de hormonas gastrointestinales a una comida de prueba en un grupo de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario tratados mediante diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD).

Pacientes y métodos: Se estudiaron 20 pacientes urémicos (edad media $52,8 \pm 4,1$ años; 11 DP, 9 HD) con hiperparatiroidismo secundario y tratamiento crónico con cinacalcet (30-120 mg/día). Como grupo control se estudiaron doce pacientes urémicos ($55,5 \pm 5,6$ años; 1 DP, 11 HD) que nunca habían recibido cinacalcet. En todos los sujetos se realizó una comida de prueba con extracciones de sangre a 0, 2 y 4 horas. En el grupo tratado con cinacalcet se administró la dosis habitual de este fármaco a tiempo 0. Se cuantificaron las concentraciones de PTH intacta, péptido intestinal vasoactivo (VIP), ghrelina, sustancia P, serotonina, colecistoquinina (CCK) y gastrina en todos los tiempos.

Resultados: Las concentraciones de PTH fueron similares en ambos grupos de pacientes. La administración de cinacalcet se siguió de un descenso significativo de los niveles de PTH. En el grupo control no se observaron cambios en la concentración de PTH. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y tratado con cinacalcet en las concentraciones basales de VIP, ghrelina, sustancia P, serotonina, CCK y gastrina. En comparación con el grupo control, la administración de cinacalcet se siguió de una disminución significativa de la concentración de VIP a las 4 horas y un aumento significativo en la sustancia P a las 4 horas. Sin embargo, las áreas bajo las curvas de secreción de todas las hormonas estudiadas fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Conclusión: Una dosis aguda de cinacalcet ejerce mínima influencia sobre las respuestas de hormonas digestivas a una comida mixta en pacientes en diálisis sometidos a tratamiento crónico con este calcimimético. Las pequeñas pero significativas diferencias entre sujetos control y pacientes tratados con cinacalcet en los niveles de VIP y sustancia P a las 4 horas deberían investigarse en pacientes sintomáticos.

EXPERIENCIA EN EL USO DE CINACALCET HCL EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

M.A. Pomares Martínez, I. González Navarro, S. Palma Milla, M. López Pérez, E. Navarro González, N. García-Hernández, F. Losada Viñau, M.A. Mangas Cruz y F. Villamil Fernández

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino común, siendo la paratiroidectomía el único tratamiento definitivo disponible. Los calcimiméticos (cinacalcet HCL), moduladores del receptor de calcio, son los primeros fármacos dirigidos a tratar la alteración primaria en el HPT, incrementando la sensibilidad a los niveles de calcio sérico y reduciendo la secreción de PTH. Actualmente las indicaciones de uso se restringen al HPT secundario a insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y al carcinoma paratiroideo.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de cinacalcet HCL (Mimpara®) como medicación de uso compasivo en pacientes con HPTP con criterios quirúrgicos cuando la cirugía está contraindicada por otros motivos.

Metodología: Se ha estudiado a cuatro mujeres (edad media 69,3 años, rango 64-74) diagnosticadas de HPTP (Tres casos de adenoma paratiroideo y un caso de hiperplasia). Todas las pacientes cumplían criterios de paratiroidectomía según la Guía NIH 2002 (dos casos por calcemia > 1 mg/dl por encima del límite de la normalidad, un caso por osteoporosis y un caso por hipercalcemia sintomática grave) pero en 3 casos el riesgo quirúrgico contraindicó la intervención y en 1 caso la paciente rechazó la cirugía. Las cuatro pacientes iniciaron tratamiento con cinacalcet HCL previa aprobación de solicitud de uso compasivo a dosis de 30 mg/día vía oral en una sola toma. El criterio de efectividad de intervención fue el descenso de calcio sérico hasta valores normales. El seguimiento se realizó en consulta cada 3 meses con medidas de calcio y fósforo sérico.

Resultados: En la serie descrita, la calcemia pretratamiento fue de 12,08 mg/dl (rango 10,8-13,6 mg/dl; valores de normalidad 8,5-10,5 mg/dl). Tras tres meses de tratamiento con cinacalcet HCL 30 mg/día, se normalizó la calcemia en 3 pacientes (calcemia media 9,44, rango 9,1-9,7 mg/dl) y se produjo un descenso de 2,5 mg/dl en la cuarta paciente (valor máximo de calcemia 13,6 mg/dl, valor mínimo 11,1 mg/dl). Tras un seguimiento medio de 16 meses (rango 14-19 meses), las cuatro pacientes se encuentran normocalcémicas, aunque un caso ha requerido aumento de dosis (60 mg/día en dos tomas). En relación a los efectos secundarios del fármaco únicamente se detectó en un control analítico hipocalcemia asintomática que se resolvió espontáneamente.

Conclusiones: 1) Cinacalcet HCL es un fármaco eficaz en el tratamiento del HPTP en aquellos casos en que no se realiza la paratiroidectomía (por riesgo quirúrgico y/o deseo expreso del paciente). 2) La mayoría de nuestros pacientes controlan su calcemia con dosis de 30 mg al día, dosis inferiores a las administradas en el único ensayo clínico aleatorizado realizado.

EVOLUCIÓN DE LA HORMONA PARATIROIDEA TRAS LA CIRUGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. SEGUIMIENTO A TRES AÑOS

S. Martín Grillo, J. Labad Arias, J. Caballero Corchuelo, J. Puig de la Bellacasa Suils, P. Moreno Llorente, P. Alía Ramos, M.A. Navarro Moreno, J. Soler Ramón y C. Villabona Artero
H. Univ. de Bellvitge. L' Hospitalet Llobregat, Barcelona.

Introducción: Está descrita la elevación sérica persistente de la hormona paratiroidea (PTH) en pacientes normocalcémicos

tras la intervención de hiperparatiroidismo primario (HPTP), aunque su prevalencia, significado y factores predictivos son aún inciertos.

Objetivos: Evolución de la concentración sérica de PTH y de los parámetros del metabolismo fosfocálcico en pacientes intervenidos de HPTP.

Metodología: Se estudiaron 26 pacientes (20 mujeres y 6 hombres; edad media 62,8 años [39-89]) intervenidos de HPTP por adenoma paratiroideo. Se excluyeron los enfermos que persistieron hipercalcémicos tras la intervención, los que presentaban concentración de creatinina superior a 150 µmol/L, o aquellos con hiperparatiroidismo secundario. Se registraron los siguientes datos bioquímicos: calcio total, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, calcidiol, calcitriol, creatinina, osteocalcina, telopéptidos y calciuria de 24h. Se formaron 2 grupos en función de la concentración sérica de PTH a los 3 meses de la paratiroidectomía: eucalcémicos con PTH normal (Grupo 1) y eucalcémicos con PTH elevada (Grupo 2). Se compararon dichos parámetros antes, a los 3 meses y a los tres años de la cirugía.

Resultados: El grupo 1 estaba formado por 11 pacientes (45,8%) y el grupo 2 por 13 (54,2%). Antes de la cirugía existían diferencias significativas (grupo 1 vs grupo 2) en la concentración sérica de PTH (pmol/L): 14,66 ± 6,6 vs 28,59 ± 22,2 y en la calciuria (mmol/24 h): 13,29 ± 1,70 vs 8,50 ± 4,95 (p < 0,05). A los tres meses de la intervención se observaron diferencias significativas en la concentración sérica de PTH (pmol/L): 2,98 ± 1,33 vs 9,59 ± 3,79, calcidiol (nmol/L): 66,1 ± 12,60 vs 42,4 ± 33,39 y telopéptidos (µg/L) 0,12 ± 0,10 vs 0,37 ± 0,35. En el seguimiento a los tres años se evaluaron 18 pacientes. Se observó que, del Grupo 1, 2 pacientes aumentaron los niveles séricos de PTH, mientras que, del Grupo 2, 3 pacientes normalizaron dichos niveles. El análisis comparativo de los nuevos grupos 1 y 2 (PTH normal vs elevada a los tres años) mostró: respecto a características prequirúrgicas: diferencias significativas en las concentraciones séricas de PTH (pmol/L): 14,5 ± 5,53 vs 27,23 ± 15,36 y en la calciuria (mmol/24 h): 13,7 ± 3,07 vs 7,15 ± 3,84 (p < 0,05). A los tres años sólo se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica de PTH (3,46 ± 1,33 vs 8,97 ± 3,39).

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de elevación persistente de PTH en pacientes normocalcémicos intervenidos de HPTP. Este fenómeno se mantiene en un gran número de pacientes a los tres años de la intervención. A los tres meses de ésta, se observan en el grupo 2 (PTH elevada) niveles séricos de calcidiol bajos que sugieren un patrón de HPT secundario, que parece mantenerse a los 3 años.

FUNCIONAMIENTO DE UNA UNIDAD DE CIRUGÍA ENDOCRINA: EVALUACIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

E. Cancer Minchot¹, M. Durán Poveda, A. García Muñoz, M. Medina García, A. Rodríguez Robles¹, F. Fernández Bueno, E. Llorente Herrero², A. Esteban Peris², A. Castaño Pascual³, L. Martín Fraguero³, P. Artuñedo Pe, N. González Pérez¹ y F. Pereira Pérez

Servicio de Cirugía General. ¹Unidad de Endocrinología.

²Servicio de Diagnóstico por la Imagen. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) constituye la primera causa de hipercalcemia en el entorno extrahospitalario y su tratamiento suele ser quirúrgico.

Objetivos: Evaluar el manejo del HPTP en una Unidad de Cirugía Endocrina (2005-2008).

Material y métodos: Pacientes: 21. Mujeres: 18; edad media de 53,9 (22-74). Varones: 3; edad media 51 (46-57). HPTP: 20 (dos asociado a MEN I). HPT persistente: 1 (varón con MEN I asociado). *Forma de presentación:* asintomáticos: 5; *Manifestaciones renales:* 4; *Manifestaciones óseas:* 6; *Manifestaciones psiquiátricas:* 1; *Manifestaciones neuromusculares:* 1; *Manifestaciones gastrointestinales:* 1; *Crisis hipercalcémica:* 2. *Pruebas analíticas:* calcio 11,07 mg/dl (9,6-14); PTHi: 194,3 pg/dl (97,8-729). *Orina:* calcio: 368,1 mg/dl (147-552,5). *Pruebas de imagen:* radiografía tórax: 2; Ecografía: 8; TC: 2; gammagrafía Tc 99m-sestamibi: 20 (paratiroides superior D: 1, inferior D: 3, paratiroides superior I: 1, inferior I: 8, Otras áreas (mediastino):1, no concluyente: 6.

Resultados: *Tratamiento quirúrgico:* 21; *Adenoma:* 19 (único: 17; doble: 1); *hiperplasia:* 2 (una glándula residual:1-MEN; cuatro glándulas: 1-MEN). Paratiroidectomía unilateral: 21 (Sup drcha: 2, Inf drcha:6, Sup izqda: 4, Inf izqda: 7, Sup-Inf izqda: 1). Un adenoma fue hallazgo intraoperatorio en el seno de una tiroidectomía total por BMN. Paratiroidectomía total + autotrasplante: 1 (MEN I). Otros procedimientos asociados: Hemitiroidectomía derecha (1), Tiroidectomía total (2), Biopsia de cúbico por encondroma (1), Colectomía subtotal (1) por megacolon tóxico. Hiperplasia: 2. Tiroidectomía: 2 (transcervical y combinada transcervical + esternotomía). Autotrasplante: 1. Pancreatectomía distal laparoscópica (dos nódulos de 1,3 cm y 0,5 cm). *Anatomía patológica:* adenoma: 19, célula predominante: principales (16), oxifílicas (1), Oncocíticas (1). No descrita (3). *Hiperplasia* (2). Una asociada a carcinóide tímico maligno con MTXs ganglionares y otra a tumor endocrino pancreático múltiple de potencial maligno incierto. *Seguimiento:* Disfonía a los 6 meses: 1. Cuatro pacientes presentan cifras de calcemia normales pero con persistencia de PTHi elevadas.

Conclusiones: El HPTP constituye una patología frecuente dentro un servicio de Cirugía General. El registro de actividad de las Unidades de Cirugía Endocrina permitirá evaluar la actividad y eficacia de las mismas.

231

¿PREDICE LA ANALÍTICA EL VOLUMEN TUMORAL EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPP)?

A. Lizarraga Zufiaurre, N. Egaña Zunzunegui, M. Paja Fano, J. Pérez Yéboles, C. Moreno Rengel y A. Oleaga Alday
Servicio de Endocrinología. Hospital de Basurto, Bilbao.

Objetivos: El HPP es la causa más frecuente de hipercalcemia extrahospitalaria. A su vez, el adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de HPP. Planteamos la capacidad de los parámetros analíticos en la predicción del volumen del adenoma paratiroideo resecado.

Metodología: Analizamos 27 casos de HPP intervenidos en nuestro centro entre 2005 y 2007, 3 varones y 24 mujeres con edad entre 41 y 81 años (media: 64,5). Establecemos la correlación entre el producto de los valores de PTH y calcio determinados en una misma extracción (PTHi x Ca), con el volumen tumoral del adenoma mediante la correlación de Pearson, con el programa SPSS. También analizamos la influencia del valor simultáneo de 25 hidroxivitamina D3 (25OHvitD3) como variable de control, por su relación inversa sobre el valor de PTHi. La calcemia se determinó por autoanalizador multicanal, la PTHi por ensayo inmunoradiométrico y la 25OHvitD3 por RIA.

Resultados:

		Ca x PTHi	PESO
CaxPTH	Correlación de Pearson	1	0,675*
	Significación (bilateral)		0,000
	N	27	27
PESO	Correlación de Pearson	0,675*	1
	Significación (bilateral)	0,000	
	N	27	27

*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Variables de control			CaxPTH	Peso
25OHvitD3	CaxPTH	Correlación	1,000	0,682
		Significación (bilateral)		0,000
	Peso	Correlación	0,682	1,000
		Significación (bilateral)	0,000	

Conclusiones: Los niveles de PTH y Ca guardan relación lineal significativa con el peso del adenoma. Esta relación es igualmente significativa, e incluso se incrementa al añadir el nivel de 25OHvitD3 como variable de control. Su confirmación permitiría aumentar la sensibilidad diagnóstica de la ecografía preoperatorio, reservándola para los casos de mayor nivel.

232

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL USO DE CINACALCET PARA TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

V. González Sánchez, A. López-Macía, S. Martínez Fuster, N. Arias Mendoza, R. Sánchez Ortiga, O. Moreno Pérez y A.M. Picó Alonso

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: En el hiperparatiroidismo primario (HPP) sintomático o con criterios de intervención, el tratamiento médico estaría indicado si la paratiroidectomía (PTx) no es curativa, o bien, si el paciente rechaza la cirugía o presenta comorbilidad grave que impida la intervención. El Cinacalcet (Mimpara®) es un calcimimético, modulador alostérico del sensor de calcio (3q13.3-q21) en la célula principal paratiroidea, incrementando su sensibilidad al calcio extracelular. Su uso está aprobado en hiperparatiroidismo secundario en pacientes con diálisis y en carcinoma de paratiroides. Trabajos recientes abogan por su utilidad en el tratamiento del HPP.

Objetivos Exponer nuestra experiencia en el uso de Cinacalcet para tratamiento del HPP persistente.

Metodología: 3 pacientes (mujeres), rango edad 52-61 años, con diagnóstico de HPTH 1 intervenido y recidiva del mismo, seguimiento medio de 18 meses (rango 12-24). Motivo de iniciar Cinacalcet: pac.1 fracaso segunda intervención quirúrgica, pac. 2 neoplasia gástrica y negativa reintervención, pac. 3 secuelas-fibrosis local tras dos cirugías tiroideas-paratiroides y negativa paciente reintervención. En dos pacientes había fracasado el tratamiento previo con bifosfonatos. Dosis mantenimiento: Cinacalcet 30 mg cada 12 horas.

Resultados: Descenso del calcio plasmático medio 2.1 mg/dl (rango 1,7-2,8), sin cambios significativos en concentraciones de PTH.

Conclusiones: El Cinacalcet, es una alternativa efectiva en el tratamiento no quirúrgico del HPP persistente. Son necesarios estudios complementarios para conocer su efecto sobre la densidad mineral ósea y calidad de vida.

233

EFFECTO DE LA PTHRP(1-36) Y PTHRP(107-139) SOBRE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES CODIFICANTES DE LA PTHRP Y DEL RECEPTOR PTH/PTHRP 1, EN CÉLULAS MADRE MESENCQUIMALES INDUCIDAS A OSTEBLASTOS Y A ADIPOCITOS

A. Casado Díaz¹, R. Santiago Mora², P. Esbrit³ y J.M. Quesada Gómez^{1,2}

¹Sanyres (Grupo PRASA); ²Unidad de Metabolismo Mineral, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ³Laboratorio de Hueso y Metabolismo Mineral, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivo: Estudiar en células madre mesenquimales (MCS) inducidas a diferenciarse a osteoblastos o adipocitos, como influyen sobre esa diferenciación y la expresión de los genes codificantes del receptor PTHR1 y de la PTHrP, los fragmentos (1-36) y (107-139) de la PTHrP.

Metodología: Las MSC de médula ósea humana, han sido inducidas a diferenciarse a osteoblastos y adipocitos en presencia o ausencia de los fragmentos PTHrP(1-36) o PTHrP(107-139) desde el primer o sexto día de comienzo de la inducción. En osteoblastos se midieron los marcadores actividad fosfatasa alcalina, mineralización y expresión génica de los genes *fosfatasa alcalina*, *runxII* y *osteocalcina*; por RT-PCR cuantitativa a tiempo real. En adipocitos se calculó la proporción de adipocitos por tinción oil red y se midió la expresión de los genes *pparA2* y *lpl*. En los cultivos controles y en los inducidos a osteoblastos o adipocitos se cuantificó la expresión de los genes *PTHrP* y *PTHrP*.

Resultados: En osteoblastos, la PTHrP(1-36) cuando se suministra desde el sexto día, tiende a aumentar los marcadores osteogénicos, como la fosfatasa alcalina, mientras que el fragmento PTHrP(107-139) tiende a disminuirlos. En adipocitos, mientras que la PTHrP(1-36) inhibe su diferenciación, la PTHrP(107-139) tiende a favorecerla. Con respecto a los cultivos sin tratar, el gen *PTHrP* en osteoblastos aumenta su expresión, alcanzando su máximo en los primeros días de diferenciación. La presencia de PTHrP(1-36) o PTHrP(107-139), no produjo cambios significativos sobre su expresión. El gen de la *PTHrP* en osteoblastos disminuye su expresión a cerca de la mitad con respecto a los cultivos control. La PTHrP(1-36) y en menor medida la PTHrP(107-139) aumentaron significativamente la expresión de este gen a los 18 días de inducción osteogénica cuando se administraron desde el primer día de la misma. En MSC inducidas a diferenciarse a adipocitos, el gen *PTHrP* aumento considerablemente su expresión con respecto a las células no inducidas, alcanzando valores mayores que en las inducidas a osteoblastos. La máxima expresión se obtuvo en los estadios más avanzados de diferenciación. Mientras que la PTHrP(1-36) inhibió la expresión de su receptor, la PTHrP(107-139) no produjo cambios significativos en la cantidad de ARNm de este gen. El gen de la *PTHrP* se inhibió hasta más de 5 veces en los cultivos inducidos a adipocitos con respecto a los cultivos control. Esta inhibición fue aún mayor en los cultivos tratados con la PTHrP(1-36) y no varió significativamente en los tratados con la PTHrP(107-139).

Conclusiones: Tanto en la osteoblastogénesis, como en la adipogénesis, el gen *PTHrP* aumenta su expresión y el gen de la *PTHrP* la disminuye. Las diferencias de expresión entre los dos genes es más acusada durante la adipogénesis. En cuanto al efecto de los fragmentos de la PTHrP sobre la expresión de estos genes, nuestros datos sugieren que es principalmente el fragmento PTHrP(1-36) el que puede modularlos, probablemente a través de su receptor PTHR1. Mientras que la PTHrP(107-139), que no se une a dicho receptor, no parece producir cambios significativos sobre la osteogénesis y adipogénesis de las MSC y sobre la expresión de estos dos genes.

Agradecimientos: SANYRES XXI (grupo PRASA), GRUPO CTS-413 Junta de Andalucía y Proyecto CM0010/05.

234

NIVELES DE VITAMINA D EN UNA POBLACIÓN ADULTA JOVEN SANA

M. Calatayud Gutiérrez, A.I. Tejero Redondo, S. Guadalix Iglesias, R. Sánchez Windt, E. Jódar Gimeno, G. Martínez Díaz-Guerra y F. Hawkins Carranza

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: Recientes pruebas muestran un amplio espectro de efectos esqueléticos y extra-esqueléticos beneficiosos de la vitamina D. En los últimos años se ha constatado una gran prevalencia de insuficiencia (< 30 ng/ml) y deficiencia (< 20 ng/ml) en vitamina D en población anciana y adulta en general. Las principales razones de su alta prevalencia parecen ser la escasa ingesta dietética y la baja exposición solar. Por otro lado, los datos en población joven son escasos.

Objetivo: Determinar, como objetivo primario, la prevalencia de niveles de insuficiencia y de deficiencia de vitamina D en una población joven sana, consistente en médicos internos residentes y personal de enfermería del Hospital 12 de Octubre de Madrid y sus relaciones con las concentraciones de calcio, PTH y parámetros nutricionales y de exposición solar.

Metodología: Se han obtenido datos de 116 sujetos (38 hombres y 78 mujeres con una media de edad de 26,56 ± 3,32 años), durante los meses de junio y julio del año 2007. Se obtuvo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de 25-hidroxivitamina D, PTH intacta, calcio, albúmina y estudio bioquímico básico. Se realizó una encuesta acerca del lugar de residencia en el último año (para determinar su latitud), el número estimado de horas semanales realizando actividades al aire libre y de días de exposición solar en playa, piscina, montaña... durante el año anterior.

Resultados: El valor medio de 25-hidroxivitamina D obtenido fue de 24,58 ± 6,98 ng/ml. Se dividieron los sujetos en tres grupos según los niveles de 25-hidroxivitamina D: deficientes, < 20 ng/ml (29,46% de los sujetos); insuficientes, 20-30 ng/ml (58,03% de los sujetos), y suficientes, ≥ 30 ng/ml (16,96% de los sujetos). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos y los parámetros estudiados.

Conclusiones: En nuestro estudio se confirma la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en población joven sana (incluso tras los meses de primavera e inicio del verano) que no se ha podido relacionar con la exposición solar (horas de actividad al aire libre, días de exposición solar acumulada, latitud...). Parece que, en este sentido, podría jugar un papel importante la baja ingesta de productos ricos y/o suplementados con vitamina D o la toma suplementos vitamínicos en este grupo de edad.

235

IMPACTO DE UN PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

P. Amigó Correig¹, M. Bulló Bonet¹, F. Márquez Sandoval¹, C. Molina Llauredó¹, M.A. Martínez González², R. Estruch Ribá³, J. Basora Gallisà¹, R. Solà Alberich⁴ y J. Salas Salvadó¹

¹Unidad de Nutrición. Facultad de Medicina de Reus. Universidad Rovira y Virgili, Reus; ²Departamento de Salud Pública y Medicina Preventiva. Universidad de Navarra, Pamplona; ³Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico, Barcelona; ⁴Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Facultad de Medicina de Reus. Universidad Rovira y Virgili, Reus.

Objetivos: Evaluar el efecto de un patrón dietético tipo mediterráneo sobre el metabolismo óseo en comparación a una ali-

mentación baja en grasa. Y analizar el impacto de la carga ácida asociada al consumo de frutos secos dentro del patrón tradicional mediterráneo.

Metodología: Estudio de intervención, de un año de duración, realizado sobre un total de 202 voluntarios de 55 a 80 años de edad, procedentes de la cohorte del Estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea). Los participantes habían sido randomizados en tres grupos de intervención: a) Dieta baja en grasa, b) Dieta Tipo Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (DTM + AOVE) y c) Dieta Tipo Mediterránea suplementada con frutos secos (DTM+FS). Los valores antropométricos y densitométricos fueron analizados al inicio y al final del estudio, así como los marcadores óseos a nivel plasmático y urinario. La ingesta alimentaria fue evaluada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo validado para la población española.

Resultados: Inicialmente los grupos no diferían en cuanto a variables antropométricas, densitométricas y bioquímicas. Tampoco había diferencias significativas entre grupos en cuanto al potencial renal de carga ácida de la dieta (PRAL) ni en la excreción renal ácida (NEAP). Al año de la intervención, el grupo DTM + FS experimentó un incremento significativo del PRAL y del NEAP en comparación al grupo DTM + AOVE ($p < 0,05$). En el grupo suplementado con frutos secos, también se observó un incremento significativo de las concentraciones circulantes de parathormona y de deoxipiridinolina/creatinina en comparación al grupo DTM + AOVE ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los parámetros densitométricos analizados.

Conclusiones: Un aumento de la carga ácida dietética derivada de la suplementación diaria con frutos secos, se asocia a un aumento de los marcadores de resorción ósea, y por tanto, podría tener un efecto deletéreo sobre el metabolismo óseo.

236

ALTERACIONES DEL LOCUS GNAS EN PACIENTES CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

E. Fernández-Rebollo, G. Pérez-Nanclares Leal, S. Gaztambide Saenz, L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal y Grupo PHP

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes (Laboratorio de Genética Molecular), Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas caracterizadas por una resistencia tisular a la paratohormona (PTH), y como consecuencia un cuadro similar al hipoparatiroidismo con hipocalcemia e hiperfosfatemia. Se distinguen dos formas clínicas: tipo I (PHP-I) y tipo II (PHP-II), en función a la respuesta del AMPc urinario tras la administración exógena de PTH: en pacientes con PHP-I no hay respuesta, mientras que en PHP-II la respuesta es equivalente a la de un individuo normal. El PHP-I se subdivide según la presencia o ausencia de anomalías endocrinas adicionales, actividad reducida de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (G_{α}) y características dismórficas de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (AHO). G_{α} está codificada por el gen *GNAS* (20q13.3). Este locus es uno de los más complejos del genoma pues presenta múltiples productos génicos mediante el uso de 4 promotores alternativos que actúan como primer exón uniéndose al exón común 2 (NESP55, XL α s, A/B y G_{α}), que están diferencialmente improntados, y además presenta un transcrito antisentido NESPas. Pacien-

tes con AHO y resistencia a PTH, TSH y otras hormonas son diagnosticados como PHP-Ia. Asociadas a esta patología se han identificado mutaciones heterocigotas inactivantes en *GNAS*, de origen materno. Mientras que pacientes con resistencia aislada a la PTH, sin AHO son referidos como PHP-Ib. En este caso se han identificado alteraciones en el patrón de la metilación de los promotores del locus *GNAS*, que en algunos casos se asocian con microdeleciones, transmitidas por la madre, en la región *STX16* situada a 220 kb aguas arriba.

Objetivo: Identificar las alteraciones en pacientes diagnosticados de PHP en base a los resultados bioquímicos de resistencia a la paratohormona, hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Metodología: Se estudiaron 45 pacientes con PHP pertenecientes a 43 familias. Los 13 exones codificantes del gen *GNAS* fueron amplificados mediante PCR a partir de ADN extraído de sangre periférica y ambas hebras fueron secuenciadas mediante secuenciación directa. Para descartar una delección en 20q, se tiparon por PCR fluorescente ocho microsátélites flanqueantes y mediante secuenciación los polimorfismos intragénicos. El estudio del estado de metilación se realizó mediante enzimas sensibles e insensibles a metilación y posterior amplificación mediante PCR con control interno.

Resultados: El análisis estructural de *GNAS* mostró alteraciones en la secuencia de 19 pacientes. En cuanto al estudio del estado de la metilación de los promotores de *GNAS*: 9 pacientes: pérdida aislada del exón A/B, de los cuales 5 presentaron una microdelección en *STX16*. 4 pérdida completa de los exones A/B y X α s, de los cuales una era debida a isodisomía uniparental. 2 presentaron una pérdida parcial de la metilación del exón XL α s y completa para A/B.

Conclusiones: (1) PHP-Ia se asocia con alteraciones en la secuencia de *GNAS*, no restringidas únicamente a mutaciones en la secuencia. (2) Los pacientes con resistencia hormonal y rasgos de AHO en los que se excluyan mutaciones en G_{α} deberían ser estudiados para alteraciones epigenéticas en *GNAS*. (3) Deberían realizarse imaciones en trans o buscar nuevos genes para los casos no explicados.

237

A PROPÓSITO DE UN CASO DE HIPERCALCEMIA: DETECCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DEL CALCIO

G. Llauradó Cabot, R. Tirado Godàs, C. Vilardell Vila, M.P. Gil Lluís, J.M. González-Clemente, O. Giménez-Palop, D. Subías Andújar, G. Giménez-Pérez y A. Caixàs Pedragós

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona.

Hombre de 36 años sin antecedentes patológicos ni familiares de interés remitido a nuestra unidad para estudio y tratamiento de hipercalcemia detectada en analítica de rutina. El paciente estaba asintomático. La exploración física no mostraba hallazgos destacables. Se realizó estudio analítico: calcio total 11,5 mg/dL (8,8-10,2), fósforo 1,9 mg/dL (2,7-4,5), PTH 34 pg/mL (10-65), cloro 119 mEq/L (98-106), magnesio 2 mg/dL (1,6-2,6), calcitriol 43 pg/mL (18-78), calcidiol 35 ng/mL (10-50), TSH 1,1 microU/mL (0,4-4,4). Calcio en orina de 24 h 367 mg/dL (100-320), fósforo en orina de 24 h 1 g/24 h (0,3-1). El cociente del aclaramiento de calcio/creatinina en orina (Acl ca/creat) era de 0,19. La gammagrafía paratiroidea fue negativa y la radiografía de tórax, TAC cervicotorácico, ecografía cervical, ecografía abdominal y seriada ósea fueron normales. Se orientó el caso como un hiperparatiroidi-

dismo primario y se realizó paratiroidectomía de la glándula paratiroide superior derecha y de ambas paratiroides inferiores. La anatomía patológica confirmó hiperplasia de las células principales.

Durante el seguimiento postoperatorio se detectó de forma persistente hipercalcemia leve (11-12 mg/dL), hipofosforemia (1,7-2,5 mg/dL), hipercloremia (106-119 mEq/L), hiperfosfatemia (1,5-1,8 mg/dL) y normocalciuria/hipercalcemia en orina de 24h (100-324 mg/dL), con niveles de PTH en el rango alto de la normalidad o ligeramente superiores (39-72 pg/mL). Los niveles de magnesio y metabolitos de la vitamina D eran correctos. El Acl ca/creat fue de 0,01-0,017. Se determinaron PTHrP, osteocalcina y enzima convertidor de la angiotensina, hallándose dentro de la normalidad. Se realizaron gammagrafías paratiroides seriadas que fueron negativas y TC toraco-abdominal sin hallazgos. Posteriormente se detectaron osteopenia y litiasis renal y se inició tratamiento con bifosfonatos (risendronato 35 mg semanal). Ante la sospecha de una hipercalcemia hipocalciúrica familiar, se realizó estudio genético hallándose una mutación previamente no conocida del gen del receptor sensor del calcio (RSCa) en el exón 7-codón 813, (I813L [ATC > TTC]) y un polimorfismo previamente conocido en el exón 7-codón 986, (A986S [GCC > CCC]). Los datos analíticos y clínicos y la localización de la mutación cerca de dos mutaciones descritas son consistentes con una mutación inactivadora del gen del RSCa.

En este caso destacan la ausencia de hipocalciuria y hipermagnesemia y la presencia de osteopenia y de litiasis renal, así como la descripción de una nueva mutación previamente no conocida. Se discutirán los resultados del estudio familiar que realizamos.

238

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOQUÍMICAS EN UNA FAMILIA CON HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HHF). VARIABILIDAD FENOTÍPICA

S. Martínez Fuster, N. Arias Mendoza, V. González Sánchez, R. Sánchez Ortega, P. Revert Marrahí y A. López Maciá
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es una entidad poco frecuente, asociada a una mutación inactivante en el gen del receptor-sensor de calcio. Se trata de un trastorno autosómico dominante con elevada penetrancia que cursa con hipercalcemia persistente, hipocalciuria y niveles de PTH inapropiadamente normales. Su diagnóstico es importante ya que puede evitar la realización de una paratiroidectomía innecesaria.

Caso clínico: Se describe una familia con HHF. El caso índice es una mujer de 43 años, asintomática, con hallazgo incidental de Ca 11 mg/dl. Durante los 10 años de seguimiento clínico los niveles de Ca fueron siempre > 11 mg/dl, con cifras de PTH mínimamente elevadas y discreta hipercalcemia. En la densitometría ósea se objetivó osteoporosis lumbar y osteopenia femoral. La gammagrafía no mostró foco de hipercaptación. Tras observar en repetidas determinaciones un incremento de la calciuria, se decidió realizar paratiroidectomía programada, extirpándose 2 glándulas paratiroides y no pudiendo evidenciar el resto. La anatomía patológica informó de tejido paratiroideo sin alteraciones. Tras la cirugía las cifras de calcemia persistieron elevadas. Ante la sospecha de una HHF se realizó screening familiar, objetivándose hipercalcemia en varios miembros (tabla), todos ellos asintomáticos, a excepción de leves moles-

tias gastrointestinales. Las cifras de calcio en orina fueron bajas, con una FE de calcio < 1%.

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	PTH (pg/mL)	Cao (mg/24 h)	FE _{Ca}	25(OH) (ng/mL)	1,25(OH) (pg/mL)
Pac 1	11,4	2,8	88,3	281	> 0,01	22,4	56,4
Pac 2	11,6	2,8	53,7	239	< 0,01	11,6	53,5
Pac 3	11,3	4	46,3	304	< 0,01	28	44
Pac 4	11,7	2,4	69,6	348	< 0,01		
Pac 5	11,9	3	101	260	< 0,01	9,6	48,6
Pac 6	11,6	3,3	66	289	< 0,01	13,7	46,8

Conclusión. La HHF posee cierta variabilidad fenotípica, debe sospecharse ante cifras persistentemente elevadas de Ca tras cirugía, pese a ausencia de hipocalciuria. La presencia de hipercalcemia familiar con hipocalciuria en otros miembros afectados de la familia, puede ser la única pista para su diagnóstico.

239

QUISTES PARATIROIDEOS: REVISIÓN DE 5 CASOS

J.M. Cabezas-Agrícola, A. Prieto, E. Fernández, R. Villar, D. Peteiro, J.M. García López, I. Bernabeu, J. Lado-Abeal, D. Arauxo y F.F. Casanueva

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción: Los quistes paratiroides (QP) son una causa infrecuente de masa cervical y a veces mediastínica, más frecuentes en mujeres, habiéndose descrito 250 casos hasta 1999. Se especula que son producto de una necrosis de un adenoma o una glándula paratiroidea; a coalescencia de microquistes; o a un desarrollo anormal de restos embriológicos (persistencia de los canales de Kustein presentes en la paratiroides fetal). Representan entre 1 y 3% de la patología paratiroidea. Suelen ser asintomáticos aunque a veces pueden producir sintomatología compresiva, y la mayoría (85%) son no funcionales, esto es, no se asocia a hiperparatiroidismo primario. Describimos 5 casos vistos en nuestro Servicio desde el 2000.

Material y métodos: En la tabla resumimos las características de los casos presentados

Edad/Sexo	Motivo consulta	Tamaño QP y localización/ PTHi en el quiste	PTHi en suero	Comentarios
30/V	Tumoración cervical media indolora	1,8 x 0,8cm en istmo/125 pg/ml	45	No funcionante. Se resolvió tras la PAAF
19/M	Tumoración cervical izquierda indolora	LT izq./1258-158-327 pg/ml	36	No funcionante. Persistencia QP de 4 cm
18/M	Tumoración cervical izquierda indolora	4 cm en LTI/ 158-327 pg/ml	40	No funcionante. Lobectomía izquierda debido a persistencia a pesar de múltiples vaciados con PAAF
32/M	Tumoración cervical izquierda indolora	1,6 cm/ 48540 pg/ml	50	No funcionante. Rechaza cirugía a pesar de persistencia QP
73/M	Bocio multinodular derecho eutiroideo	-	-	Hallazgo casual tras lobectomía derecha QP de 4 cm

Conclusiones: Los QP son lesiones benignas que en la mayoría de los casos son asintomáticos y descubiertos por la aparición de una tumoración cervical, hipercalcemia o tras la cirugía de tiroides.

El diagnóstico preoperatorio se puede realizar mediante medición de la PTHi en el líquido de la punción que suele ser característicamente cristalino (agua de roca) como en nuestros casos. Las cifras de PTHi, suelen ser > 100 pg/ml, si bien pueden sufrir degradación a fragmentos inactivos Cterminal y ser entonces normales o ligeramente elevadas las cifras de PTHi, de ahí que algunos autores sugieran la medición del péptico C-terminal que se encontrará claramente elevado. El tratamiento incluye la aspiración mediante punción, o inyección de agentes esclerosantes (etanol, tetraciclina) o cirugía sobre todo en los casos funcionantes.

240

PERSISTENCIA DE LA REDUCCIÓN DE MASA ÓSEA Y DE OSTEOPOROSIS EN SUERO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING CURADO

M.J. Barahona Constanzo¹, N. Sucunza Alfonso¹, E. Resmini¹, P. Lluch¹, J.M. Fernández-Real³, W. Ricart Engel³, J. Farrerons Minguella², J. Rodríguez-Espinosa¹ y S.M. Webb Youdale¹

¹Servicios de Endocrinología y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER Unidad 747),

²Medicina Interna. Hospital Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona. ³Endocrinología, Hospital J. Trueta, Girona.

Los glucocorticoides (endógenos o exógenos) inhiben la actividad osteoblástica. Pacientes con síndrome de Cushing activo (SC) tienen reducción de osteocalcina en suero, marcador de función osteoblástica.

Objetivos: Evaluar la masa ósea y marcadores de turnover óseo en pacientes con SC en remisión y compararlos con pacientes en fase activa de la enfermedad y con un grupo control.

Metodología: Se evaluaron 44 pacientes en remisión del SC (37 mujeres, tiempo medio de curación: 11 ± 6 años, edad media: 49 ± 14 años, 34 de origen hipofisario y el resto adrenal), y se compararon con 17 pacientes en fase activa (14 mujeres) y 106 controles apareados por edad y sexo. Se determinó la densidad mineral ósea lumbar y total (DMO-L, DMO), y el contenido mineral óseo (CMO) mediante DEXA. Se determinaron en suero parámetros de formación ósea (osteocalcina y el péptido amino-terminal del colágeno tipo I (PINP)) y de resorción ósea (beta-CrossLaps).

Resultados: El CMO fue menor tanto en pacientes curados como no curados respecto a los controles ($1,93 \pm 0,36$ y $1,93 \pm 0,35$ vs $2,17 \pm 0,4$ Kg, $p = 0,001$), al igual que la DMO ($1,06 \pm 0,1$ y $1,05 \pm 0,83$ vs $1,12 \pm 0,11$ g/cm², $p = 0,001$). La DMO-L fue menor en pacientes no curados que en los controles ($0,94 \pm 0,09$ vs $1,11 \pm 0,20$ g/cm², $p = 0,001$). La osteocalcina en suero fue menor en pacientes curados y no curados respecto a los controles [$2,0$ ($2,0$ - $10,6$) y $2,0$ ($2,0$ - $15,4$) vs $4,02$ ($2,0$ - $17,4$) ng/mL, $p = 0,001$]. No hubo diferencias significativas entre grupos respecto PINP y beta-CrossLaps.

En los pacientes curados el CMO y la DMO-L (pero no la osteocalcina) se correlacionaron con la exposición a glucocorticoides (hipercortisolismo endógeno: $r = -0,33$ y $r = -0,403$, respectivamente, $p < 0,05$; tratamiento con hidrocortisona tras la cirugía: $r = -0,564$ y $r = -0,502$, respectivamente, $p < 0,05$).

Conclusiones: En los pacientes con SC, persiste la reducción del contenido y densidad mineral ósea y niveles bajos de osteocalcina en suero a pesar de estar en remisión hace años.

Fis 05/448.

241

ASOCIACIÓN ENTRE LA OSTEOPENIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS-DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y LA LIPODISTROFIA

S. Azriel Mira¹, R. Rubio García² y F. Hawkins Carranza¹

Servicio de Endocrinología¹, Unidad VIH². Hospital 12 de Octubre, Madrid.

La osteopenia, las alteraciones de la distribución de la grasa corporal, de la homeostasis de la glucosa y del metabolismo lipídico son frecuentes entre los pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La relación entre la masa ósea y la lipodistrofia es incierta.

Metodología: Estudio de cohorte prospectivo donde se han incluido a 100 pacientes no ingresados de raza caucásica, durante un período de reclutamiento de 24 meses, siendo estudiados a lo largo de 2 años. El 68% de los pacientes eran varones, la media de edad de la cohorte 40 años (DE: 9), el IMC medio de 24 kg/m^2 (DE: 3,6). El 95% tenía una carga viral indetectable. El 77% recibía TARGA (65% incluía en su pauta un inhibidor de la proteasa), 18% biterapia (2 análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa) y el 5% eran naïve (sin medicación antirretroviral). Se evaluaron la densidad mineral ósea DMO en columna lumbar: CL, cuello femoral: CF, cadera total: CT y radio, y la composición corporal (masa grasa total, % de grasa total, masa grasa en tronco y su %, masa magra) mediante DXA Hologic QDR 4500. Se definió la osteopenia/osteoporosis (op/OP) según los criterios de la OMS. La lipodistrofia se clasificó según criterios clínicos en diferentes regiones (exploración por parte del mismo médico y autoevaluación del paciente utilizando una escala).

Resultados: la prevalencia de op total (en cualquier localización) en la cohorte fue del 63,6% y de OP del 13,1%. Las anomalías en la redistribución de la grasa corporal se describieron en el 38% de la cohorte: 35% lipoatrofia, 16% lipohipertrofia y 13% alteraciones mixtas. En el análisis estadístico univariante, los pacientes con baja masa ósea (< -1 DE T-score) presentaban una masa grasa total (kg) significativamente menor a nivel de CL ($p = 0,006$), CF ($p = 0,013$) y CT ($p = 0,003$); y una menor masa grasa en tronco (kg) ($p = 0,039$), % grasa total ($p = 0,049$) y % grasa en tronco ($p = 0,047$) sólo a nivel de CL.

No se demostró asociación entre la op/OP y el tipo o duración del tratamiento antirretroviral, ni con lipodistrofia en cualquier región. En el análisis multivariante de regresión logística, la masa grasa corporal total se comportó como factor protector de la pérdida de masa ósea en CL [OR: 0,89, IC95: 0,82-0,96, $p = 0,003$, por cada kg adicional]. No se objetivaron cambios significativos de la DMO y de la composición corporal durante los 2 años de seguimiento.

Conclusiones: la prevalencia de osteopenia en pacientes con infección por el VIH es muy elevada, independientemente del tratamiento antirretroviral, con estabilidad de la masa ósea durante el seguimiento. La osteopenia lumbar se asocia a una menor masa grasa total.

FACTORES QUE AFECTAN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA A LARGO PLAZO

I. Bretón Lesmes, J. Yanini García, C. Velasco Gimeno, C. Cuerda Compés, M. Cambor Álvarez, I. Higuera Pulgar y P. García-Peris

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivos: Evaluar los factores que afectan a la densidad mineral ósea (DMO) tras la derivación biliopancreática (dbp) a largo plazo.

Metodología: Estudio retrospectivo en el que se ha estudiado un grupo de pacientes sometidos a dbp seguidos en una consulta de nutrición, con más de 5 años de evolución. Se han recogido datos clínicos, bioquímicos y de densitometría ósea. El estudio estadístico incluye un análisis descriptivo de las variables ($m \pm DS$) y la correlación de variables mediante el test de Spearman y la t-Student.

Resultados: Se han estudiado 59 pacientes (10 H y 49 M), con una edad media de $46,9 \pm 9,9$ años. El tiempo de evolución desde la cirugía fue de $7,2 \pm 2,2$ años. El porcentaje de pérdida de peso fue de $35,3 \pm 11,9$. Veintitrés mujeres estaban en situación de postmenopausia. La pauta de suplementación incluye Ca (1000-1200 mg/d) y calcifediol (3 mg/mes). Tres pacientes recibían tratamiento corticoideo crónico. Una paciente presentaba un hiperparatiroidismo primario. 13 pacientes fumaban. En 18 pacientes se realizó la DMO en el antebrazo por imposibilidad técnica. Dos pacientes varones presentaban hipogonadismo. Los datos densitométricos se expresan en la tabla. Ningún paciente presentaba hepatopatía, insuficiencia renal. Un paciente presentaba hipocalcemia y otro hipomagnesemia. Un paciente presentaba hipoalbuminemia. Un 30,8% presentaba niveles de vitamina D < 15 ng/ml, un 58,5% niveles de PTH > 60 pg/ml y 9,4% con PTH > 100 pg/ml. Ningún paciente había presentado fracturas patológicas. El % pacientes con $Z < -1$ era: en radio 23,5%, en columna 36,8% y en fémur 37,8% y $Z < -2,5$: en radio 5,9%, en columna 0% y en fémur 5,3%.

	DMO g/cm ²	T	Z	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
Radio	$0,67 \pm 0,08$	$-0,83 \pm 1$	$-0,41 \pm 0,8$	66,6%	27,7%	5,7%
Columna	$1,11 \pm 0,16$	$-0,51 \pm 1,3$	$-0,51 \pm 1,2$	63,4%	29,2%	7,4%
Fémur	$0,89 \pm 0,15$	$-0,43 \pm 1,2$	$-0,47 \pm 1,1$	63,4%	31,7%	4,9%

Se observó una correlación positiva entre DMO-Z en columna y los niveles de Ca y negativa con la PTH. No se observó correlación entre la DMO y los niveles de vitamina D, ALP, albúmina o % de pérdida de peso. Tampoco se observaron diferencias en relación con el hábito tabáquico.

Conclusiones: La deficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes sometidos a derivación biliopancreática a pesar de la suplementación recomendada. Es necesario por tanto, ajustar la dosis y asegurar el cumplimiento terapéutico. Es importante valorar y controlar otros factores de riesgo de osteoporosis, que estaban presentes en algunos de los pacientes estudiados.

RISEDRONATO EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS: EFECTOS SOBRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y MARCADORES DE REMODELADO

S. Guadalix Iglesias¹, B. Cobaleda Esteban¹, G. Martínez Díaz-Guerra¹, M. Calatayud Gutiérrez¹, C. Vargas Gallego², E. Jódar Gimeno¹, E. Moreno González³ y F. Hawkins Carranza¹

¹Servicio de Endocrinología; ²Servicio de Bioquímica;

³Servicio de Cirugía de Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

La osteoporosis es uno de los problemas clínicos más frecuentes en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con trasplante hepático, sin embargo aún no se ha establecido el tratamiento más adecuado. La pérdida de masa ósea se produce mayoritariamente en los primeros 3-6 meses después del trasplante. La instauración de tratamiento precoz con bisfosfonatos podría prevenirla.

Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento durante 6 meses con risedronato en la pérdida de masa ósea y en los marcadores de remodelado óseo en pacientes con osteopenia y osteoporosis sometidos a trasplante hepático.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 54 pacientes (42 hombres y 12 mujeres; edad media 54 ± 11 años) receptores de trasplante hepático y con baja masa ósea (T-score lumbar y/o femoral < -1 DE). Los pacientes fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria. El grupo 1 ($n = 26$) recibió risedronato 35 mg en administración única semanal, 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. El grupo 2 ($n = 28$) recibió 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. El tratamiento se inició antes de que hubieran transcurrido 30 días desde el trasplante. La Densidad Mineral Ósea (DMO) en columna lumbar y cadera se midió basalmente y a los 6 meses por medio de densitometría (Hologic QDR 4500). Se realizaron radiografías de columna dorsolumbar al inicio del estudio para valorar la presencia de fracturas vertebrales. Se determinaron los niveles de PINP, β -CTX, Dpyr, PTH y 25-OH vitamina D y el resto de parámetros bioquímicos cada 3 meses.

Resultados: Al inicio del estudio el 41% de los pacientes tenían criterios densitométricos de osteoporosis (T-score lumbar y/o femoral $\leq -2,5$ DE). A los 6 meses, en el grupo 1 la DMO (g/cm²) aumentó en columna lumbar ($0,69 \pm 6,33\%$) y fémur total ($0,89 \pm 5,16\%$). En el grupo 2 hubo incrementos menores de DMO a nivel lumbar ($0,15 \pm 4,87\%$) y femoral total ($0,54 \pm 5,47\%$). No se observaron diferencias significativas a ningún nivel. En ambos grupos se produjo una disminución significativa de β -CTX (ng/ml) a los 6 meses: grupo 1 (basal: $0,59 \pm 0,26$; 6 meses: $0,34 \pm 0,27$; $p = 0,007$); grupo 2 (basal: $0,70 \pm 0,34$; 6 meses: $0,41 \pm 0,19$; $p < 0,001$). El grupo 2 mostró un aumento significativo de PINP (ng/ml) a los 6 meses (basal: $71,70 \pm 39,12$; 6 meses: $137,80 \pm 89,21$; $p = 0,048$). Los niveles basales de 25-OH vitamina D eran insuficientes en el 83% de los pacientes. En los dos grupos aumentaron de forma significativa a los 6 meses (grupo 1, $p < 0,001$; grupo 2, $p < 0,001$). Ningún paciente presentaba niveles insuficientes de 25-OH vitamina D a los 6 meses. El tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este estudio controlado y aleatorizado muestran que un elevado porcentaje de pacientes sometidos a trasplante hepático tienen niveles insuficientes de 25-OH vitamina D. A los 6 meses, PINP aumentó de forma significativa en grupo 1 y β -CTX disminuyó en ambos grupos. La DMO a nivel lumbar y femoral tiende a aumentar más en el grupo en tratamiento con risedronato que en el grupo control.

HORMONAS SEXUALES Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE PRÓSTATA CON Y SIN TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

M. Varsavsky¹, S. Quirosa Flores², G. Alonso¹, A.R. González Ramírez³, M. Arrabal Martín⁴, J.L. Miján Ortiz⁴ y M. Muñoz Torres¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Metabolismo Óseo. ²Servicio de Reumatología. ³FIBAO. ⁴Servicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

La terapia de privación androgénica (TDA) usada en el carcinoma de próstata (CP) está relacionada con pérdida de la masa ósea al compararla con sujetos sin CP, pero existen escasos estudios comparando hormonas sexuales y marcadores de remodelado óseo (MRO) pacientes con CP con o sin TDA.

Objetivo: Analizar la relación de hormonas sexuales (testosterona total, testosterona libre, estradiol, DHEA-S y androstendiona) y MRO (CTX, fosfatasa alcalina óseo-específica, osteocalcina y osteoprotegerina) entre pacientes con y sin TDA.

Métodos: Se estudiaron 50 pacientes con carcinoma de próstata (23 sin TDA, 24 con TDA y 3 recibieron TDA pero no continúan actualmente). Edad media: 70,89 ± 5,89 años sin diferencias significativas entre los 3 grupos. Tiempo de tratamiento con TDA: 33,88 meses (entre 4 y 96 meses).

Resultados: Se observaron menores niveles con diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de hormonas sexuales entre los paciente que estaban con TDA o sin TDA en testosterona total (p < 0,001), testosterona libre (p: 0,005), estradiol (p < 0,001), DHEA-S (p: 0,05) y androstendiona (p: 0,027). Al comparar MRO en los grupos que habían recibido TDA y los que nunca habían recibido TDA solo se encontró un aumento estadísticamente significativo en los valores de CTX (p: 0,016) y fosfatasa alcalina óseo-específica (p: 0,009) en los pacientes que había recibido TDA. Encontramos correlación lineal significativa entre los meses de tratamiento con TDA y valores de DXA en: DMO cuello femoral (g/cm²): r: -0,5; p: 0,013, t-score cuello femoral: r:-0,52; p:0,01, z-score cuello femoral: r:-0,42; p:0,04; DMO cadera total (g/cm²): r:-0,427; p:0,037 y t-score cadera total: r: -0,38; p: 0,026. A nivel de columna lumbar se ha observado una tendencia a la significación estadística.

Conclusiones: La TDA genera pérdida de masa ósea en relación a los meses de tratamiento y descenso de los niveles de testosterona; pero también un descenso en los niveles de estradiol, DHEA-S y androstendiona jugando tal vez estos un rol importante en la fisiopatología de la pérdida de masa ósea en estos pacientes. Los MRO en pacientes que ha recibido tratamiento con TDA muestran un aumento en la remodelación ósea. Al valorar el tiempo de tratamiento con TDA se observaba una menor masa ósea a mayor tiempo de tratamiento.

NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

I. Luque Fernández¹, M. Muñoz Torres¹, M. Palma Moya², P. Rozas Moreno¹, M. Varsavsky¹, J. Robles Barba³ y R. Sola García⁴

¹Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, H. U. San Cecilio, Granada; ²Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Ciudad Real; ³Servicio Medicina Nuclear, H.U. San Cecilio, Granada; ⁴Servicio de Hematología, H.U. San Cecilio, Granada; RETICEF.

Objetivos: Evaluar la posible influencia como nuevos factores de riesgo en osteoporosis postmenopáusica del tratamiento con

fármacos inhibidores de la bomba de protones y niveles de homocisteína sérica.

Metodología: Estudio transversal en el que se incluyeron 97 mujeres postmenopáusicas sin tratamiento previo para la osteoporosis, con una edad media de 62,9 ± 9,4 años y una media de 15,6 ± 12,1 años de duración de la menopausia que fueron remitidas a la consulta de Endocrinología y Nutrición para cribado de osteoporosis. Se determinaron medidas antropométricas y bioquímica sérica básica, marcadores de remodelado óseo (β-crosslaps, trac-5b, isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAo) y osteocalcina), osteoprotegerina sérica (OPG), homocisteína, vitamina B12, ácido fólico y folato intraeritrocitario. Se midió densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría ósea (DXA Hologic QDR 4500). Se recogieron datos referentes a prevalencia de fracturas vertebrales (determinadas por método de Genant), factores de riesgo clásicos de osteoporosis y se registró consumo de Inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

Resultados: 34 pacientes presentaban osteoporosis (35,4%), 43 osteopenia (44,8%) y 19 se encontraban dentro de la normalidad (19,8%) según los criterios de la OMS. La prevalencia de fracturas vertebrales fue del 21,3% (8 de grado 1, 8 de grado 2 y 4 de grado 3). Las pacientes tratadas con IBPs tenían una edad superior (65,4 ± 8,1 años vs 60,8 ± 10,1 p 0,018) y suponían el 46,4% de las pacientes. Entre las pacientes tratadas con IBPs el 37,8% se encontraba en rango de osteoporosis (OR 1,214), 44,4% osteopenia (OR 0,974) y 17,8% dentro de la normalidad (OR 0,786). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en DMO ni en prevalencia de fracturas vertebrales. Las pacientes tratadas con IBPs presentaban mayores niveles de homocisteína (11,1 ± 3,7 en las tratadas, 9,4 ± 2,8 en no tratadas (p 0,012), OPG (5,6 ± 2,1 vs 4,6 ± 1,9 p 0,031) y ostase (22,4 ± 22,8 vs 16,1 ± 5,2 p 0,063).

Conclusiones: En nuestro estudio los resultados preliminares indican que el tratamiento con fármacos inhibidores de la bomba de protones pueden modificar los niveles de homocisteína sérica en población de mujeres postmenopáusicas.

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

G. Alonso⁴, P. Rozas Moreno¹, P. Muñoz de Rueda², I. Luque Fernández⁴, R. Reyes García³ y M. Muñoz Torres⁴

¹Consulta de Endocrinología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. ²Hospital Universitario "San Cecilio", Granada. ³Consulta de Endocrinología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia. ⁴Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario "San Cecilio", Granada.

Objetivo: analizar la prevalencia y los factores determinantes de fracturas vertebrales no traumáticas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2).

Pacientes y métodos: Estudio observacional de corte transversal con 118 sujetos, 72 pacientes con DM-2 y 46 controles sanos. Evaluamos la presencia de fractura vertebral mediante radiología convencional de proyección lateral de columna lumbar y torácica desde T4 a L5. Aplicamos los criterios de Genant para cuantificar el grado de deformidad vertebral. Determinamos la relación existente entre los principales factores de riesgo de fractura vertebral conocidos en la población general (edad, sexo, densidad mineral ósea (DMO), fractura previa por fragilidad, tabaquismo, IMC) con la presencia de fractura vertebral. De igual forma analizamos la asociación entre las fracturas vertebrales y los principales factores de riesgo cardiovas-

culares presentes en la DM-2 (HTA, Dislipemia, Obesidad Abdominal, Retinopatía, Cardiopatía isquémica, Grosor íntima-media (GIM) patológico). La densidad mineral ósea se evaluó a nivel lumbar y fémur proximal mediante absorciometría dual por rayos X (DXA Hologic QDR4500).

Resultados: La edad media fue $56,7 \pm 6,8$ años ($57,8 \pm 6,4$ y $55,1 \pm 7,1$ en DM-2 y controles respectivamente, $p: 0,024$). De los 72 pacientes con DM-2 34 (47,2%) fueron mujeres y 38 (52,8%) varones. Del grupo control 26 (56,5%) fueron mujeres y 20 (43,5%) varones. El 27,7% de los diabéticos y el 22,2% de los controles presentaron fracturas vertebrales ($p: 0,46$). En el grupo de pacientes con DM-2 la existencia de fracturas vertebrales se relacionó significativamente con la presencia de retinopatía (Chi-cuadrado: 4,09; $p: 0,043$) y cardiopatía isquémica (Chi-cuadrado: 5,02; $p: 0,025$). Los pacientes diabéticos con fracturas vertebrales mostraron mayor perímetro abdominal que los diabéticos sin fracturas ($110,8 \pm 11,76$ vs $103,9 \pm 11,18$ cm respectivamente; $p: 0,024$). No encontramos relación significativa entre el resto de variables analizadas y la presencia de fracturas en DM-2 (edad, sexo, DMO, fractura previa, tabaquismo, IMC, HTA, dislipemia y GIM patológico).

Conclusión: En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la presencia de complicaciones vasculares se asocian a un mayor riesgo de fracturas vertebrales. Los factores clásicos de riesgo de fractura no predicen la presencia de fracturas vertebrales en este grupo de pacientes.

247

RELACIÓN ENTRE LEPTINA, ADIPONECTINA Y MASA ÓSEA EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA TRATADAS CON FÁRMACOS ANTICATABÓLICOS

A. Sebastián Ochoa¹, D. Fernández-García², R. Reyes García¹, G. Alonso García¹, P. Rozas Moreno², I. Luque Fernández¹, F. Escobar Jiménez¹ y M. Muñoz Torres¹

¹Unidad de Metabolismo Mineral Ósea. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Recientes estudios han evidenciado una relación entre las dos adipocinas más importantes (adiponectina y leptina) y la masa ósea con resultados discordantes. Sin embargo, los efectos de fármacos antiresortivos sobre dichas citoquinas y su relación con marcadores óseos no son conocidos.

Objetivos: 1) Determinar los niveles séricos de adiponectina y leptina en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y su relación con la densidad mineral ósea, marcadores de remodelado y osteoclastogénesis. 2) Analizar los cambios producidos tras tratamiento con raloxifeno (modulador selectivo de receptor estrogénico) o alendronato (bifosfonato) sobre los niveles de adiponectina y leptina y su relación con los cambios en masa ósea.

Material y métodos: Estudiamos a 53 mujeres postmenopáusicas (edad media 63 ± 7 años) que acudieron a la Unidad de Metabolismo Óseo con diagnóstico de osteoporosis. Ninguna de ellas recibía tratamiento antiresortivo ni suplementos de calcio o vitamina D previamente. Se les administró raloxifeno ($n = 20$) o alendronato ($n = 33$) más suplementos de calcio y vitamina D. Determinamos basal y 12 meses datos antropométricos básicos, Osteoprotegerina (OPG), estradiol ultrasensible (E2), IGF-1, adiponectina, leptina, 25-OH vit D, PTHi, osteocalcina, FAO, TRAP. Se determinó densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello de fémur (CF) y cadera total (CT) basal y a los 12 meses (DXA Hologic QDR 4500).

Resultados: Las concentraciones séricas basales de leptina y adiponectina fueron $1371,4 \pm 822,4$ pM/ml y $41,47 \pm 26,42$ µg/ml, respectivamente. Los niveles de adiponectina se relacionaron con FAO ($r: -0,413$; $p: 0,003$), OPG ($r: 0,51$; $p < 0,001$), años de menopausia ($r: 0,295$; $p: 0,039$), no existiendo relación con IMC, leptina, IGF-1, E2 ni valores de DMO CL, CF y CT. Los niveles de leptina se relacionaron con peso ($r: 0,42$; $p < 0,01$), IMC ($r: 0,47$; $p < 0,01$), perímetro de la cintura ($r: 0,38$; $p < 0,01$), osteocalcina ($r: 0,285$; $p: 0,038$) y PTHi ($r: 0,33$; $p: 0,016$). La leptina se correlacionó con Tscore en CL ($r: -0,301$; $p: 0,04$) y DMO en CL ($r: -0,266$; $p: 0,05$) ajustado por edad y peso. Tras 12 meses de tratamiento no hubo cambios en los niveles de leptina ($p: 0,46$) ni adiponectina ($p: 0,55$) en el grupo tratado con alendronato. Sin embargo, observamos un aumento significativo de los niveles de leptina ($973,47 \pm 637,37$ pM/ml vs $1305,7 \pm 793,4$ pM/ml; $p: 0,031$) y no de adiponectina en el grupo tratado con raloxifeno ($p: 0,58$). Los cambios porcentuales en los niveles de adiponectina no difirieron entre los dos grupos ($p: 0,79$) y los cambios en leptina tendían hacia la significación ($p: 0,07$).

Conclusiones: Los niveles séricos de adiponectina y leptina contribuyen al menos en parte a la masa ósea en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Los cambios en leptina tras raloxifeno podrían estar implicados de manera indirecta en sus efectos óseos.

248

MEDIDA DE LA PARATININA EN PLASMA, ¿ES LA SOLUCIÓN PARA LAS EXTRACCIONES REALIZADAS EN CENTROS PERIFÉRICOS?

P. Casado Rey, E. Álvarez García, A. Repáraz Andrade, D. Rodríguez Pérez, G. Mariño Valiño, C. Pereira Waizenhöfer, E. Ojuo Izcue y M.A. Andrade Olivé

Servicio de Análisis Clínicos (Laboratorio de Hormonas), Hospital Xeral - C.H.U. de Vigo

Introducción: La PTH es una proteína que tiene una vida media corta de imadamente 5 minutos y es muy inestable tanto en suero como en sangre total. Los pacientes de nuestra Área Sanitaria deben desplazarse al hospital para la extracción de una muestra de suero en frío para la determinación de esta hormona. Diversos estudios sugieren que la estabilidad de la paratrina se ve incrementada si se recoge la muestra en EDTA como anticoagulante.

Objetivos: 1º-Estudio de estabilidad de la PTH en función del espécimen utilizado y las condiciones de conservación. 2º-Comparar los valores obtenidos en plasma (PTHp) respecto a los obtenidos en el suero (PTHs).

Material y métodos: Para el estudio de estabilidad se procesaron dos pooles, uno de plasma y otro de suero. Cada uno de ellos se alícuotó en dos fracciones, una conservada a Tª ambiente [Tª amb. media: $26,94^\circ\text{C}$ ($26,23$ - $27,66^\circ\text{C}$)] y otra a 4 - 8°C . Para valorar la degradación de la molécula de PTH, se realizaron determinaciones seriadas a distintos tiempos durante 8 días para cada uno de los especímenes y condiciones de conservación. El estudio de comparación de los valores de PTHp (EDTA) vs PTHs se realizó con muestras de 124 pacientes, 82 con función renal normal y 42 con insuficiencia renal crónica. Se calculó el coeficiente de correlación (r) y la ecuación de la recta mediante el método de regresión de Passing-Bablok para todos los datos (A) y para los grupos de pacientes renales (B) y no renales (C). Ensayo empleado en el estudio: LIAISON® N-tact PTH, DiaSorin (Sensibilidad funcional: $2,1$ pg/ml). Como paquete estadístico utilizamos el software MethVal®.

Resultados: La estabilidad de la muestra a Tª ambiente es de 6 horas para el suero y de 48 h. para el plasma. Si la muestra la

conservamos entre 4-8 °C la estabilidad para el suero es de 36 horas mientras que en el plasma alcanza las 196 horas. En el estudio de comparación se obtienen los siguientes resultados: Grupo A: PTHp = 1,084 PTHs -5,71, $r = 0,985$; Grupo B: PTHp = 1,131 PTHs -1,12, $r = 0,987$; Grupo C: PTHp = 0,946 PTHs -0,91, $r = 0,977$.

Conclusiones: La fuerte estabilidad que demuestra la PTH en plasma, junto con la buena correlación presentada entre ambos especímenes incluso en pacientes con insuficiencia renal crónica nos permiten cambiar las condiciones preanalíticas de este parámetro. Esto repercute en un beneficio directo para los pacientes que podrán realizar estas extracciones en su Centro de A. Primaria sin necesidad de desplazarse al hospital para este estudio.

249

COMPARACIÓN DE ANÁLISIS DE PTH VERSUS INMUNOANÁLISIS DE PTH DE 3ª GENERACIÓN

E. Álvarez García, P. Casado Rey, D. Rodríguez Pérez, A. Repáraz Andrade, G. Mariño Valiño, C. Pereira Waizenhöfer, E. Ojuo Izcue y M.A. Andrade Olivieri

Servicio de Análisis Clínicos (Laboratorio de Hormonas), Hospital Xeral - C.H.U. de Vigo

Introducción: La paratinina (PTH) es la hormona circulante más importante en la regulación del metabolismo del calcio. Además de la forma intacta, PTH (1-84), existen en circulación otros péptidos como la PTH (7-84). Los fragmentos tienen una vida media más larga que la forma intacta y su eliminación se realiza por vía renal acumulándose en mayor medida en insuficiencia renal. La mayoría de los métodos de análisis detectan uno o más fragmentos de PTH, además de la (1-84), sobreestimando la concentración de la hormona. Los análisis inmunoquímicos de 3ª generación gracias al uso de ac. Dirigidos contra la región 1-4 evitan la reacción cruzada con fragmentos. El objetivo de este estudio fue la comparación de cuatro métodos con la Bio-PTH Nichols (3ª generación) utilizada en nuestro laboratorio y desaparecido del mercado.

Material y métodos: Se procesaron de forma casi simultánea muestras de suero de 75 pacientes, 31 con función renal normal (A) y 44 con insuficiencia renal crónica (B). Mét 1: PTH Bio intacta®, Nichols. Mét 2: PTH Access®, Beckman. Mét 3: LIAISON® N-tact PTH, DiaSorin. Mét 4: PTH-intact Modular E-170®, Roche. Mét 5: PTH intacta Immulite 2000®, DPC. Para cada valor de PTH obtenido se calculó el % de desviación respecto al mét1 (PTH met 1- PTH met x / PTH met 1). Para cada método se calcula la media del porcentaje de desviación.

Resultados: Media del % de desviación respecto al mét1: Grupo A: PTH (Mét1): 12,29-79,66 pg/mL. Mét2 (N = 31): 34%. Mét3 (N = 31): 54%. Mét4 (N = 30): 18%. Mét5 (N = 31): 51%. Grupo B: PTH (Mét1): 14,22-1062,34 pg/mL. Mét2 (N = 41): 47%. Mét3 (N = 43): 29%. Mét4 (N = 27): 31%. Mét5 (N = 40): 86%.

Discusión: En pacientes con función renal normal el método que produce valores de PTH más parecidos a Bio-PTH es Modular E-170. Si consideramos los pacientes que sobrepasan el rango de referencia específico de cada método como valor diagnóstico este también es el más coincidente con el Bio-PTH (4 de 5 pacientes). El Access infradiagnóstica (2 de 5) por tener un valor de referencia mucho más alto que los

otros, el Liaison (8 vs 5) y el IMM2000 (10 vs 5) sobrediagnosticarían si consideramos el Bio-PTH como referencia. En pacientes con insuficiencia renal el método con valores más parecidos a Bio-PTH es Liaison, seguido por el Modular E. Los altos valores obtenidos por IMM seguramente se deben a un elevado porcentaje de reacción cruzada con el fragmento 7-84.

250

DETERMINACIÓN DE OSTEOPROTEGERINA (OPG) Y OSTEOCALCINA (OC) COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE INSULINRESISTENCIA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

D. Fernández-García¹, A. Sebastián Ochoa², R. Reyes García², P. Rozas², G. Alonso², I. Luque² y M. Muñoz-Torres²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Estudios clínicos han correlacionado los niveles de OPG con el aumento de la incidencia y severidad de eventos cardiovasculares. Además, estudios en animales han confirmado que descensos en la expresión de osteocalcina se asocian con insulinresistencia y una alteración en la célula B. Sin embargo esto no está clarificado en las mujeres postmenopáusicas.

Objetivo: Analizar la relación existente entre los niveles séricos de OPG y OC y la puntuación obtenida en una escala validada y basada en evidencia clínica de riesgo cardiovascular en pacientes postmenopáusicas así como con la presencia de marcadores clínicos e insulinresistencia y síndrome metabólico.

Métodos: Estudiamos a 273 pacientes postmenopáusicas que acudieron a Unidad de Metabolismo Óseo de Hospital Clínico San Cecilio para despistaje de osteoporosis (edad media 62 ± 7 años). Se determinaron parámetros antropométricos básicos, una escala validada de riesgo cardiovascular similar a la usada en estudio MORE (JAMA 2002), que incluye variables clínica y bioquímicas. Perfil lipídico, glucémico y niveles séricos de OPG y osteocalcina.

Resultados: Nuestra población puede ser catalogada de riesgo medio-moderado, con prevalencia de cardiopatía isq, HTA, diabetes y de dislipemia del 11%, 45%, 2% y 78% respectivamente. Encontramos aumentos significativos de OPG en las pacientes con diagnóstico de diabetes ($p: 0,04$) y en las fumadoras ($p: 0,01$). Los niveles séricos de OPG se correlacionaron con edad ($r: 0,34$; $p: 0,0001$) y años de menopausia ($r: 0,3$; $p: 0,0001$). Encontramos una correlación directa entre los niveles de OPG y la puntuación obtenida en la escala de riesgo cardiovascular ($r: 0,18$; $p: 0,004$). Al estratificar a las pacientes de alto riesgo, éstas presentaron niveles más elevados de OPG ($p < 0,001$). Respecto a los niveles de OC, éstos estuvieron disminuidos de manera significativa en los pacientes con obesidad ($p: 0,01$), diabetes ($r: 0,34$; $p: 0,05$), y en aquéllas con diagnóstico de sd. metabólico ($p: 0,001$). Los niveles de OC se relacionaron con las concentraciones séricas de triglicéridos ($r: -0,14$; $p: 0,03$), HDLc ($r: 0,18$; $p: 0,007$), IMC ($r: -0,17$; $p: 0,05$), y perímetro de cintura ($r: 0,16$; $p: 0,01$). Además los niveles de OC se asociaron de manera inversa a la escala de riesgo cardiovascular ($r: -0,12$; $p: 0,04$).