

VII REUNIÓN MONOGRÁFICA SEIOMM

Cáceres 2004

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEIOMM

Presidenta

Nuria Guañabens Gay

Vicepresidente

Manuel Muñoz Torres

Secretario

Carlos Gómez Alonso

Tesorero

Luis del Río Barquero

Vocales:

José González Domínguez, por Andalucía

Chesús Beltrán Audera, por Aragón

Minerva Rodríguez García, por Asturias

Bartomeu Togores Solivellas, por Baleares

Eduardo Girona Quesada, por Canarias

Carmen Valero Díaz de Lamadrid, por Cantabria

Ángel Jaime Zubieta Tabernero, por Castilla La Mancha

Javier del Pino Montes, por Castilla León

Luis Pérez Edo, por Cataluña

M.^a de la Montaña Román Gacía, por Extremadura

Ángeles Hernández del Río, por Galicia

Santiago Benito Urbino, por La Rioja

Esteban Jódar Gimeno, por Madrid

Adriana Mónica Mocciaro Levechio, por Murcia

Javier Calvo Catalá, por Valencia

COMITÉ ORGANIZADOR

Montaña Román García

Pedro Bureo Dacal

Luis Enríquez Acosta

José Antonio Queiruga Dios

Antonio Luis Raigada Ramón

Esther del Rincón Padilla

COMITÉ DE PROGRAMA CIENTÍFICO

Nuria Guañabens Gay

Manuel Muñoz Torres

Carlos Gómez Alonso

Luis del Río Barquero

José Manuel Quesada Gómez

Xavier Nogués i Solán

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE RESÚMENES

Manuel Alejo-Leal Muro

Salvador Álvarez Martín

Josep Blanch Rubió

José Ramón Caeiro Rey

Javier Calvo Catalá

Santos Castañeda Sanz

Bernardino Díaz López

Carmen Díaz Valero de Lamadrid

Anna Enjuanes Guardiola

M.^a Jesús Gómez de Tejada

José González Domínguez

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Ana Isabel Monegal Brancós

Manuel Naves Díaz

Pilar Orozco López

José María Pego Reigosa

Luis Pérez Edo

Minerva Rodríguez García

Bartomeu Togores Solivellas

Antonio Torrijos Eslava

M.^a Ángeles Vázquez Gámez

Ángel Jaime Zubieta Tabernero

APOPTOSIS DE OSTEOLASTOS Y OSTEOCITOS: MECANISMOS E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

T. BELLIDO

CENTER FOR OSTEOPOROSIS AND METABOLIC BONE DISEASES.
UNIVERSITY OF ARKANSAS FOR MEDICAL SCIENCES. USA.

El proceso de remodelado óseo mantiene la integridad anatómica del esqueleto gracias a la actividad coordinada de los osteoclastos, que resorben hueso viejo o defectuoso, y los osteoblastos, que forman hueso nuevo. La osteoporosis es el resultado de un remodelado óseo deficiente, debido a que la cantidad de hueso digerida por los osteoclastos es mayor que la cantidad de hueso formada por los osteoblastos. Estudios de los últimos 10 años indican que la *actividad* de las células óseas depende directamente del *número* de dichas células presente en los sitios de remodelado; y que a su vez el *número* de células óseas depende

no sólo de la velocidad de división y diferenciación de sus precursores, sino también de la velocidad de muerte por apoptosis de las células maduras. Las terapias tradicionales con agentes antirresortivos frenan la pérdida de hueso disminuyendo el número de osteoclastos. Sin embargo, debido a que el desarrollo de ambos tipos de células óseas está íntimamente acoplado, estas terapias provocan disminución en ambos osteoclastos y osteoblastos. Han surgido nuevas alternativas terapéuticas basadas en inducir la formación de hueso inhibiendo la apoptosis de los osteoblastos. Además, se ha demostrado que cambios en el tiempo de

sobrevivencia de los osteocitos, el tercer tipo de célula ósea con capacidad mecanosensora, afectan la actividad de las células ejecutivas, los osteoclastos y los osteoblastos. Durante esta conferencia se discutirán los mecanismos moleculares por medio de los cuales hormonas sistémicas, como PTH y estrógenos, agentes terapéuticos como los bisfosfonatos, así como estímulos mecánicos regulan la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos; y la posibilidad de aprovechar el conocimiento de estos mecanismos moleculares para desarrollar mejores terapias para la osteoporosis y otras enfermedades de hueso.

INTERRELATIONSHIP BETWEEN LEPTINE AND OSTEOLAST

P. DUCY

MOLECULAR AND HUMAN GENETICS.
BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE.

The observation that osteoporosis invariably follows gonadal failure while obesity protects from it raises the hypothesis that bone mass, body weight and reproduction could be regulated by the same hormones. Testing this hypothesis through the combined use of classical physiology and mouse genetics has

led to the identification of leptin, an hormone produced by adipocytes, as a potent inhibitor of bone formation. Further analyses showed that leptin fulfill this antiosteogenic role via a hypothalamic relay whose neuronal component is distinguishable from the network targeted by its anorexigenic function. More

importantly, the sympathetic nervous system was identified as a downstream mediator of leptin antiosteogenic function relaying its activity via β_2 adrenergic receptors present on osteoblasts. These findings as well as their biomedical potential will be reviewed at the meeting.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES OSTEOPORÓTICAS

M. DÍAZ CURIEL

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

Las fracturas vertebrales son las complicaciones más comunes en los enfermos con osteoporosis y han sido consideradas desde Albright como un clásico marcador de osteoporosis, y más recientemente como un importante problema de salud pública por su asociación con el dolor de espalda e incapacidad física. La valoración de la frecuencia de la misma ha tenido dos importantes obstáculos: primero, aproximadamente dos tercios de estas fracturas son asintomáticas, y segundo no existe un consenso en la definición de fractura vertebral en la radiografía lateral de columna. Por lo tanto no es de extrañar que en los últimos años hayan aparecido en la literatura especializada numerosos criterios de definición cuantitativa o morfométrica de las fracturas vertebrales más objetivas que las semicuantitativas.

Prevalencia. En un reciente estudio realizado en Europa, en 15.570 hombres y mujeres con edades entre 50-75 años, la prevalencia estandarizada fue similar en ambos sexos (20,2%), con importantes variaciones entre países. Si se analiza por edad y sexo, en el rango 50-64 años de edad los hombres tienen mayor prevalencia que las mujeres, sucediendo lo contrario en el rango 65-79. En ambos sexos aumenta con la edad siendo más marcado en las mujeres. Una explicación posible de la mayor prevalencia en varones hasta los 65 años y su lento incremento posterior es que los hombres llegan a esta edad con antiguas fracturas vertebrales traumáticas y que posteriormente aumentan lentamente por fracturas atraumáticas debido a un más lento declive de la masa ósea que en la mujeres.

Incidencia. Se ha calculado que a lo largo de la vida cerca de un 25% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá una o más fracturas vertebrales relacionadas con la osteoporosis. Este riesgo de fracturas vertebrales para el hombre es también importante (5,4%). Este número

está aumentando debido al envejecimiento de la población, por la mayor incidencia de fracturas relacionadas con la edad.

El grupo de Melton en un estudio de una muestra representativa de mujeres de la población de Rochester utilizando el criterio de Eastell >3 DE obtiene una incidencia estimada de 780/100.000 personas-año en el rango de edad 50-64 y de 2.630/100.000 personas-año en el rango 65-89 años. La incidencia es mayor en la mujer que en el varón en proporción 2:1 y aumenta en ambos con la edad sin embargo las ocasionadas por traumatismo severo son más frecuentes en el varón y no aumenta con la edad, hecho congruente con lo referido en la prevalencia. La mayor frecuencia de fracturas vertebrales corresponde a D7-D9 y D11-L1 debido a que son las regiones más comprometidas biomecánicamente y a que una fractura en una de ellas altera la distribución de carga en las adyacentes.

Morbilidad. El dolor de una fractura vertebral aguda es un dolor óseo profundo que desaparece en 2-4 semanas de reposo en cama. Las alteraciones funcionales crónicas más frecuentes son dolores de espalda, incapacidad para realizar las labores diarias, depresión y dificultad para agacharse, siendo más frecuentes en la mujer que en el varón y se relaciona con fractura vertebral sufrida en los cuatro años previos y aumenta progresivamente con el número y severidad de vértebras fracturadas. Se calcula que ocasionan una pérdida de 5 millones de días de trabajo en EE.UU. El padecer una fractura vertebral incrementa el riesgo de nueva fractura vertebral en cinco veces y en dos el riesgo de futuras fracturas de cadera.

Mortalidad. En pacientes diagnosticados clínicamente de fractura vertebral, existe un exceso de mortalidad del 17% a los cinco años, sin una particular causa de muer-

te. La explicación más probable es la coexistencia de otros factores que predisponen a la osteoporosis como tabaco, alcohol e inmovilidad.

Coste económico. El coste directo atribuible a fracturas vertebrales en personas mayores de 45 años, en EE.UU. en 1995, ha sido valorado en un informe de la NOF en 747 millones de dólares. El 91% corresponde a hospitalización, estancia en residencia de tercera edad y atención en urgencias. En comparación con el coste de las fracturas de cadera es un 12%.

El coste exclusivamente por ingreso hospitalario en nuestro país de las fracturas vertebrales ha sido evaluado por Cabasés en 90.152.285 pts en 1995. El 91% corresponde a hospitalización, estancia en residencias de la tercera edad y atención en Urgencias.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
- Cooper C, O'Neill TW, Silman A. The epidemiology of vertebral fracture. *Bone* 1993; 14: S89-S97.
- Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria* 1996; 1: 11-15.
- Evaluación de las fracturas vertebrales. *REEMO* 1995; 4: 186-90.
- Melton LJ, III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 113-9.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ and EVOS. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ, III. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 24-35.

MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON FRACTURA VERTEBRAL: TRATAMIENTO CON ANTIRRESORTIVOS VERSUS OSTEOFORMADORES

C. CARBONELL ABELLA

ABS VIA ROMA. BARCELONA.

La osteoporosis es una alteración esquelética prevalente, cuya principal manifestación clínica son las fracturas por fragilidad. De éstas destacan las fracturas vertebrales (FV). A menudo son asintomáticas, por lo que pasan desapercibidas en el momento que se producen, por lo que resulta difícil identificarlas. Pero resulta muy importante reconocerlas porque suponen un notable aumento del riesgo de nuevas fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluida las de cadera.

Por lo tanto, para el manejo eficiente de los pacientes con FV, primero hay que identificar a los sujetos con sospecha de FV prevalente o elevado riesgo de presentarla. A continuación deben ser evaluados, a través de la anamnesis, exploración física y diagnóstico por imagen. Con toda la información recogida se deberá poder es-

tablecer el riesgo de fractura, primera o sucesivas, y en función de este riesgo valorar el tratamiento.

Los objetivos del tratamiento son: a) detener o incluso invertir la pérdida de masa ósea, b) preservar la microarquitectura y otras propiedades del material y c) reducir las fracturas, el dolor, la discapacidad y la morbimortalidad que conlleva. Disponemos de diversas opciones farmacológicas (antirresortivos y osteoformadores) para aquellos pacientes a los cuales las medidas no-farmacológicas han resultado insuficientes. La mayoría de los fármacos actuales son antirresortivos: bisfosfonatos, SERM, calcitonina y estrógenos. Su objetivo es normalizar el remodelado óseo acelerado (frenando la resorción mediada por los osteoclastos), detener la pérdida de masa ósea y reducir el riesgo de fracturas, pero no au-

mentan de forma significativa la formación de hueso. Con éstos se obtiene una reducción significativa del riesgo de FV, de distinta magnitud según el fármaco y la presencia previa o no de fracturas vertebrales, reducción que oscila entre el 30% y el 50%. Están emergiendo nuevos tratamientos que pueden aumentar la formación de hueso, por efecto directo, como teriparatida (PTH, 1-34) y el ranelato de estroncio o las estatinas.

Los datos de que disponemos de los osteoformadores dan cifras mayores en aumento de DMO y consiguen reducciones del riesgo de fractura entre el 40% y el 65%.

La terapia combinada simultánea no es aconsejable actualmente, aunque se está evaluando la terapia combinada secuencial (antirresortivo-osteoformador) para pacientes seleccionados.

EFFECTOS REGULADORES DEL FRAGMENTO C-TERMINAL DE LA PTHrP (OSTEOSTATINA) SOBRE EL REMODELADO ÓSEO

P. ESBRIT ARGÜELLES

FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ. MADRID.

La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP), el principal factor responsable de la hipercalcemia tumoral (HT), se produce en la mayoría de los tejidos normales (incluyendo el hueso), donde ejerce acciones auto/paracrinas. La evidencia actual apoya el importante papel regulador de esta proteína en la fisiopatología ósea. La exposición continua al fragmento N-terminal de la PTHrP, de modo análogo a la PTH, tal como ocurre en el hiperparatiroidismo primario o la HT, induce efectos catabólicos en el hueso. Por el contrario, su administración intermitente aumenta la formación ósea en sujetos sanos y osteopénicos. De hecho, los osteoblastos en fase de diferenciación expresan niveles elevados de PTHrP y de su receptor PTH1, lo que sugiere su papel estimulador de la diferenciación os-

teoblástica. Por otra parte, el dominio C-terminal 107-139 de la PTHrP (*osteostatina*) interacciona directamente con los osteoblastos y los osteoclastos a través de un receptor distinto al PTH1, pudiendo así contribuir a los efectos globales óseos de la PTHrP. Estudios previos de otros investigadores y recientemente de nuestro grupo demuestran un efecto anabólico óseo, al parecer predominante en el hueso cortical, inducido por este péptido administrado diariamente durante 2-8 semanas en ratas ovariectomizadas. Las bases moleculares de las posibles acciones anabólicas de la osteostatina en el tejido óseo han sido investigadas por varios grupos, incluyendo el nuestro. La osteostatina ejerce una potente actividad inhibitoria sobre los osteoclastos (y sobre la resorción ósea), tanto *in*

vitro como *in vivo*. Recientemente, se ha demostrado un efecto estimulador de la PTHrP (107-139) sobre el crecimiento de células osteoblásticas de calotas fetales de rata, así como sobre la expresión del factor vascular del endotelio, un importante factor angiogénico asociado a la diferenciación osteoblástica, y la interleucina-6 en células humanas de fenotipo osteoblástico. Además, la exposición intermitente de estas células a la osteostatina, de modo análogo a la PTHrP (1-36), induce la formación de nódulos mineralizados y la expresión génica de osteocalcina, e incrementa la relación osteoprotegerina/ligando del receptor activador del NF- κ B (RANKL). Estas acciones del dominio C-terminal de la PTHrP plantean nuevas perspectivas al potencial osteogénico de esta proteína.

1

ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS DISTINTOS PROMOTORES DEL GEN CYP19 (P-450 AROMATASA) EN LAS CÉLULAS MG-63. EFECTO DE LA VITAMINA D, LA DEXAMETASONA, LA TESTOSTERONA Y EL 17B-ESTRADIOL

A. Enjuanes, N. García-Giralt, D. Grinberg, A. Supervia, S. Ruiz-Gaspà, M. Bustamante, L. Mellibovsky, A. Díez-Pérez, X. Nogués y S. Balcells
URFOA, IMIM-Hospital del Mar. Departament de Genètica, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El citocromo P450 aromatasa es la enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos; está codificada por el gen CYP19 y se ha descrito su presencia en osteoblastos. Observaciones realizadas en personas con mutaciones en el gen CYP19 y en ratones ArKO sugieren que esta enzima desempeña un importante papel en el metabolismo óseo y en la osteoporosis. En anteriores trabajos hemos descrito el efecto de distintas hormonas y citocinas sobre la expresión del gen CYP19 en osteoblastos humanos normales *in vitro* y hemos analizado la utilización de los distintos promotores del gen en estas células.

Objetivo: Delimitar qué secuencias de los distintos promotores del gen CYP19 son relevantes para la expresión del gen en los osteoblastos humanos y para la respuesta a los tratamientos con vitamina D, dexametasona, testosterona y 17B-estradiol.

Material y métodos: Se construyeron varios plásmidos con distintas regiones promotoras del gen CYP19 y el gen reportero de la luciferasa (pGL3-CYP19): pA) promotor II y exón I.3; pB) promotor II, exón I.3, región promotora I.3 y exón I.6; pC) promotor II, exón I.3 y región promotora I.3; pD) región promotora I.3 y exón I.3; pE) región promotora I.3; pF) región promotora I.6; pG) región promotora I.4 y exón I.4; y pH) región promotora I.4. Células MG-63 al 70% de confluencia cultivadas en DMEM suplementado y un 10% de FCS fueron transfectadas con los vectores pGL3-CYP19 y el vector control pSVB-Gal utilizando el reactivo FuGene 6. Seis horas después, se cultivaron las células transfectadas en DMEM sin o con FCS durante 24 horas con distintos tratamientos: 1) dexametasona (DEX) 100nM, 2) 1,25(OH)₂D₃ (VitD) 100nM, 3) VitD 100nM + DEX 100nM, 4) 17B-estradiol 100nM, y 5) testosterona 100nM. Un día después, se lisaron las células y se midieron las actividades enzimáticas luciferasa y β-galactosidasa. Cada experimento fue realizado por duplicado (la transfección y la medición de las actividades enzimáticas) y todos los experimentos se realizaron un mínimo de 4 veces. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SSPS 11.5.

Resultados y conclusiones: En las células MG-63 el FCS inhibe la actividad promotora de todas las construcciones. La construcción pA muestra los niveles más altos de actividad promotora, sin o con FCS. La región promotora I.4 más el exón I.4 median la estimulación por dexametasona, siendo el exón I.4 relevante para esta estimulación. La región promotora I.3 más el exón I.3 median la estimulación por vitamina D y la presencia del exón I.3 es importante para que esta estimulación se produzca. El promotor pII puede tener una gran actividad transcripcional, aunque es inhibida o reprimida por la secuencia situada a 5' y comprendida entre las posiciones -221 y -867. El promotor I.6 muestra una actividad transcripcional muy baja en osteoblastos humanos y no responde a ninguno de los tratamientos.

2

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES INCLUIDOS EN UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN PREOPERATORIA PARA TX PULMONAR

G. Encabo, S. Aguadé, G. Romero, C. Gutiérrez y C. López
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: El tratamiento inmunosupresor es uno de los factores de riesgo más conocido e importante de pérdida de densidad mineral ósea (DMO); desde osteopenia leve hasta una osteoporosis severa.

Objetivos: Estudiar los diferentes cambios en la DMO en pacientes con inmunosupresores incluidos en un protocolo de evaluación preoperatoria para Tx pulmonar, y analizar la influencia de la edad, sexo y tabaquismo en el desarrollo de pérdida de DMO.

Diseño: Estudio prospectivo observacional.

Material y métodos: Estudiamos entre los años 2000 y 2003, mediante DXA 111 pacientes (edad media 50, rango 20-70 años, 44 mujeres). Se determinó la DMO a nivel de columna lumbar y cuello femoral, según el protocolo de Tx pulmonar establecido en nuestro centro. El diagnóstico de osteoporosis se estableció según criterios densitométricos de la OMS (T-score: > -2,5). Todos ellos estaban tratados con inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina y prednisona a dosis ajustadas por peso y tiempo en relación al Tx).

Resultados: Según el T-score de columna: 33 normales (edad 44,6 ± 11, 30% hombres), 38 osteopénicos (52,9 ± 9, 76% hombres) y 40 osteoporóticos (53,7 ± 8, 70% hombres). Agrupamos como patológicos a los osteopénicos y osteoporóticos. Los varones mayores de 45 años estaban más afectados que el resto de la población (88,6% frente a 53%, p = 0,00). El número de fumadores, la edad (>45 años) y el ser varón fue más frecuente en los osteoporóticos frente a osteopénicos pero sin diferencias significativas (p = 0,76; p = 0,60; p = 0,53 respectivamente).

Conclusiones: Observamos un incremento en la pérdida de masa ósea en el 70% (34% osteopénicos y 36% osteoporóticos) de los pacientes; de los cuales la mitad eran osteoporóticos; siendo más afectados los hombres y mayores de 45 años (88,6%). No encontramos diferencias entre los grupos normal, osteopénico y osteoporótico en relación con el efecto del tabaquismo sobre la DMO.

3

VALORES DE OSTEOPROTEGERINA SÉRICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS REMITIDOS PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Monegal, N. Guanabens, M. Navasa, L. Álvarez, D. Ozalla, P. Peris y J. Rodés
Unidades de Metabolismo Óseo y Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar los valores de osteoprotegerina sérica (OPG) y su relación con el desarrollo de patología metabólica ósea en los pacientes cirróticos remitidos para trasplante hepático.

Pacientes y métodos: Se incluyeron de forma prospectiva 22 pacientes cirróticos (13 h/9 m) (edad: 54 ± 12 años) remitidos para trasplante hepático. A todos los pacientes se les determinó: parámetros de metabolismo mineral, funciones renal y hepática, telopéptido N-terminal del colágeno tipo I urinario (Ntx), valores séricos del péptido N terminal del procólgeno tipo I (PINP), hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D (25OHD) y OPG. Los resultados de la OPG se compararon con los obtenidos en 29 controles sanos de similar edad y sexo. Además, se realizaron densitometría de columna lumbar y fémur proximal (DXA) y Rx de columna en proyección de perfil para descartar fracturas vertebrales.

Resultados: Los valores de OPG fueron superiores en los pacientes cirróticos que en los controles (6,4 ± 2 frente a 2,7 ± 0,7 pM/L; p = 0,000). Diez pacientes (45%) presentaban una osteoporosis y sólo dos (9%) tenían una densidad mineral ósea (DMO) normal. Además, el 45% de los pacientes cirróticos tenían fracturas. No se observaron diferencias en los valores de OPG entre los pacientes con o sin osteoporosis densitométrica. Así mismo, los pacientes con y sin fracturas tenían valores similares de OPG. Se observó una correlación negativa entre los valores de OPG y la DMO en cuello femoral (R -0,46; p = 0,03) y en fémur total (R -0,48; p = 0,025). Por el contrario los valores de OPG no se correlacionaron con los de los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

Conclusión: Los valores de OPG están aumentados en los pacientes cirróticos antes del trasplante hepático, especialmente en aquellos que presentan valores bajos de DMO femoral.

4

INFLUENCIA A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON RALOXIFENO SOBRE EL SISTEMA OPG-RANKL, EL PERFIL HORMONAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

D. Fernández García, M. de la Higuera López-Frías, P. Mezquita Raya, R. Reyes García, G. Alonso, J. J. Jiménez Moleón, M. E. Ruiz Reguena, F. Escobar-Jiménez y M. Muñoz-Torres
Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Estudios *in vitro* sugieren que el efecto antirreabsorptivo de raloxifeno (SERM) puede estar mediado por cambios en diferentes citoquinas implicadas en el remodelado óseo. En este contexto el sistema OPG-RANKL se considera un elemento clave en la diferenciación y activación del osteoclasto. Además, el tratamiento con raloxifeno induce cambios en el perfil hormonal que pueden relacionarse con sus efectos extraóseos. Sin embargo, los efectos a largo plazo de esta intervención terapéutica no se encuentran adecuadamente establecidos.

Objetivos: Determinar los efectos de la administración en 60 mg de raloxifeno/día durante 12 meses sobre las concentraciones séricas de OPG, RANKL, marcadores de remodelado óseo, perfil hormonal y densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

Pacientes y métodos: 47 pacientes postmenopáusicas con criterios densitométricos (T-score < -2,5DE) de osteoporosis (edad media 63 ± 7 años) fueron seguidas durante 12 meses en tratamiento con raloxifeno. Determinamos (basal, 3, 6, 12 meses) parámetros antropométricos básicos, marcadores de remodelado óseo, IGF-1, niveles séricos de OPG (OPG ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria) RANKL (sRANKL ELISA BI-20422 BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria) estradiol ultrasensible (E2) (RIA DSL-39100 3rd Generation Estradiol, Diagnostic System Laboratories, Inc, Texas, USA). La DMO (DXA; Hologic QDR 4500) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total fue determinada basal y al año.

Resultados: Los valores de DMO en CL aumentaron significativamente (1,8%) al año de tratamiento (p = 0,04). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, BGP, TRAP, CTX urinario) disminuyeron significativamente desde los 3 meses de tratamiento. Los niveles séricos de OPG disminuyeron de manera significativa a los 3 meses de tratamiento (p = 0,001) y retornaron a los niveles basales a los 6 y 12 meses. Un alto porcentaje de determinaciones séricas de RANKL (>60%) fueron indetectables en todas las visitas. Las concentraciones de E2 aumentaron significativamente a partir de los 3 meses (p < 0,008). Además encontramos una reducción significativa y constante en los niveles de IGF-1 a partir de los 3 meses (p < 0,01).

Conclusiones: A largo plazo el tratamiento con raloxifeno en mujeres postmenopáusicas no produce cambios significativos en los marcadores de osteoclastogénesis. Los cambios en E2 e IGF-1 pudieran estar relacionados con los efectos biológicos de este fármaco.

¿LOS EFECTOS EN EL HUESO DEL RALOXIFENO Y ESTRÓGENOS ESTÁN MEDIADOS POR UNA EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS ALFA Y BETA?

M. Naves, A. Rodríguez Rodríguez, N. Carrillo López, A. González Carcedo, M. Serrano Arias y J. B. Cannata Andía

Servicio Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

El objetivo de este estudio fue analizar los cambios sobre los parámetros histomorfométricos, así como sobre la expresión de los receptores estrogénicos en tibia proximal en ratas con insuficiencia renal moderada y ovariectomía bilateral tratadas con estrógenos o raloxifeno solos o combinados con calcitriol.

Ratas Sprague-Dawley hembra de 6 meses de edad (n=48) se sometieron a ovariectomía bilateral y nefrectomía (7/8) en un solo acto quirúrgico. Una semana tras la intervención, los animales se dividieron en 6 grupos de tratamiento: 1) placebo, 2) 17-β-estradiol (E₂) 10 µg/kg/día, 3) raloxifeno 1 mg/kg/día 4) calcitriol (CTR) 10 ng/kg/día, 5) E₂ más CTR y 6) raloxifeno más CTR. Un grupo de animales no tratados con funciones ovárica y renal normales se utilizaron como grupo control (n=8). Los animales fueron sacrificados después de 8 semanas de tratamiento.

El ARN total de los huesos fue extraído y los niveles de ARNm del receptor estrogénico alfa (REα) y beta (REβ) se determinaron por PCR a tiempo real. La cantidad relativa de REα y REβ se calculó después de ajustar por el ARNr 18s.

La pérdida de volumen óseo trabecular en el grupo placebo fue prevenida parcialmente en los grupos tratados con E₂, raloxifeno y CTR (tabla). Sin embargo, la mejor respuesta previniendo las pérdidas óseas se observó en los grupos tratados con raloxifeno más CTR y E₂ más CTR (tabla), que alcanzaron un volumen óseo trabecular similar al del grupo control (32,5±8,6%).

En relación con el placebo, la expresión del REα disminuyó de forma significativa en aquellos animales tratados con raloxifeno, solo o combinado con CTR, y en los tratados con E₂ más CTR. No se encontraron diferencias significativas en la expresión REβ con ninguno de los grupos estudiados.

Grupos	Volumen óseo trabecular (%)	Cantidad relativa de ARNm REα	Cantidad relativa de ARNm REβ
Placebo (n=7)	16,9±3,5	21,0±6,6	14,0±7,1
17-β-estradiol (n=8)	28,8±6,4*	14,3±3,4	6,9±4,1
Raloxifeno (n=9)	29,8±12,2*	5,7±2,2*	18,8±27,9
Calcitriol (n=8)	26,7±4,6*	14,9±4,5	7,9±4,8
17-β-estradiol+calcitriol (n=8)	32,8±10,7*	11,8±2,2*	6,5±3,7
Raloxifeno+calcitriol (n=8)	46,8±12,7*	12,5±3,2*	11,9±9,7

En resumen, la mejor respuesta al tratamiento a nivel óseo se asoció con un descenso significativo en la expresión de REα, y se sugirió una regulación a la baja de este receptor estrogénico. Por el contrario, no se observó ninguna relación sobre la expresión de REβ.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: COMPARACIÓN CON ASMÁTICOS CORTICODEPENDIENTES Y CONTROLES SANOS

N. Ortego, J. L. Callejas, A. Navas, A. Conde, F. Navarro-Pelayo y J. Parra
Unidad de Enfermedades Sistémicas. Servicio Medicina Interna B. Hospital San Cecilio. Granada.

Introducción: La osteoporosis es una complicación de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en la que influyen factores relacionados con la enfermedad y con su tratamiento. La insuficiencia de 25-hidroxivitamina D (25OHD) puede contribuir al desarrollo de pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes.

Objetivos: 1. Estudiar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con LES y comparar los resultados con pacientes asmáticos corticodependientes (ACD) y controles sanos (CS). 2. Evaluar la prevalencia de insuficiencia de 25OH (IVD) en las 3 poblaciones e investigar la relación entre los valores de 25OHD, las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) y la DMO.

Pacientes y métodos: Estudiamos a 51 mujeres con LES, 63 ACD y 75 controles sanos. La DMO se determinó por absorciometría dual de rayos-X (Hologic QDR-1000) en la columna lumbar y cuello femoral. El diagnóstico de osteoporosis se realizó de acuerdo con el criterio densitométrico de la OMS. Determinamos 25OHD y PTH. Consideramos IVD unos niveles < 15ng/ml.

Resultados: Las características descriptivas de la población de estudio se reflejarán en una gráfica. El 23,5% de las pacientes con LES y el 9,1% de las ACD presentaron criterios de osteoporosis. La prevalencia de IVD fue del 49% en las pacientes con LES, 42,2% de las ACD y 39,1% en CS. Encontramos una correlación significativa entre la PTH y la 25OHD en todos los pacientes (r=-0,25; p<0,01) que también fue significativa al estudiar cada grupo por separado. Los pacientes con masa ósea normal presentaron valores significativamente superiores de 25OHD e inferiores de PTH que los pacientes con osteopenia y osteoporosis.

Conclusiones: 1. La prevalencia de osteoporosis en las pacientes con LES es alta, superior a la de ACD y a la población sana. 2. En poblaciones con riesgo de osteoporosis la IVD tiene una elevada prevalencia y un efecto significativo en el deterioro de la integridad ósea.

1

CULTIVO PRIMARIO DE OSTEOBLASTOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA. ESTUDIO DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL SISTEMA DE REGULACIÓN OPG/RANKL

S. Ruiz-Gaspà, A. Enjuanes, L. Puig, G. Saló, M. Payes, J. Vila, L. Melliborsky, J. Blanch, I. Aymar, A. Díez-Pérez y X. Nogués
Urfua, IMIM-Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: El equilibrio entre formación y resorción ósea en el remodelado permite mantener una masa ósea adecuada. En la osteoporosis este equilibrio se altera y se produce un aumento de la resorción ósea. El descubrimiento del sistema de regulación OPG/RANKL/RANK ha permitido resolver muchas cuestiones pendientes en la biología del hueso.

Objetivos: Estudio *in vitro* de la proliferación celular y determinación de la expresión génica del sistema de regulación OPG/RANKL en osteoblastos primarios de pacientes osteoporóticas, osteopénicas y controles sanos, bajo condiciones de cultivo basales, con FBS y con los tratamientos de vitamina D₃ y 17-β estradiol. Correlación con la densidad mineral ósea.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio un total de 22 mujeres, entre 50 y 80 años. La medición de la masa ósea se realizó mediante densitometría ósea. Los osteoblastos se obtuvieron de muestras procedentes de intervención quirúrgica como consecuencia de un reemplazamiento por prótesis. La obtención de las células osteoblásticas se realizó siguiendo el método de *Nacher et al*, 1994. Se caracterizaron las líneas celulares mediante la histoquímica de la fosfatasa alcalina y la detección cualitativa de la síntesis de osteocalcina mediante RT-PCR. Para determinar la proliferación celular se realizaron curvas de crecimiento. Para la cuantificación de los niveles de expresión génica de OPG y RANKL, cultivos en confluencia se sincronizaron 48 horas en condiciones basales (0,1% BSA) y se incubaron durante 24 horas bajo condiciones de cultivo basales, con FBS y con los tratamientos con 10⁻⁸M vitamina D₃ y 367nM 17-β estradiol. Se realizó la extracción del ARN mensajero y la reacción de la transcriptasa reversa (RT) para obtener el ADN complementario. Para la cuantificación de la expresión génica se utilizó la técnica de PCR a tiempo real (*Real Time PCR*).

Resultados: En las curvas de crecimiento celular no se obtienen diferencias significativas entre grupos. La expresión génica de osteoprotegerina de las pacientes osteoporóticas es significativamente inferior a los niveles obtenidos en los grupos de pacientes osteopénicas y pacientes normales (p=0,000). Los niveles basales de osteoprotegerina obtenidos son significativamente

superiores a los obtenidos en los cultivos suplementados con FBS (p=0,012). Los niveles de osteoprotegerina en los cultivos tratados con vitamina D₃ o 17-β-estradiol son siempre inferiores a los obtenidos en estado basal, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos. Los niveles de expresión génica de RANKL obtenidos en los grupos de pacientes con osteopenia y osteoporosis son significativamente inferiores que los obtenidos en el grupo de pacientes normales (p=0,01). No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de expresión de RANKL entre tratamientos. El efecto de los tratamientos en la expresión génica de OPG/RANKL es equivalente en las patologías analizadas. Existe una correlación positiva entre los valores de BMD de fémur o columna y los niveles de expresión génica de OPG (p=0,000). Existe una correlación positiva entre los valores de BMD de fémur y los niveles de expresión génica de RANKL (p=0,003).

Conclusiones: En mujeres con osteoporosis y osteopenia existe una disminución significativa de los niveles de expresión de OPG y RANKL. La proliferación osteoblástica no se ve afectada en pacientes osteoporóticas. La presencia de FBS en el medio inhibe la expresión de OPG respecto las condiciones basales. Se observa un efecto inhibidor de la vitamina D₃ y 17-β estradiol sobre la expresión génica de la OPG.

2

EXPRESIÓN DE AROMATASA EN OSTEOBLASTOS: ANÁLISIS POR PCR CUANTITATIVA

C. Sañudo, M.A. Alonso, M.T. Zarrabeitia, C. Sanz, J. González Macías y J.A. Riancho.
Servicios de Medicina Interna, Traumatología, Medicina Legal y Genética Molecular. Hospital U. M. Valdecilla, Universidad Cantabria. Santander.

Introducción: A partir de la menopausia cesa la función ovárica y adquiere importancia la síntesis periférica de estrógenos para mantener la homeostasis esquelética. Ello tiene lugar por la acción de la aromatasa, enzima que convierte diversos precursores androgénicos en estrógenos. Si bien la grasa suele considerarse como el lugar predominante de la aromatización, otros tejidos, y también el hueso, también expresan aromatasa. El objetivo de este trabajo fue explorar la expresión de aromatasa por los osteoblastos en cultivo.

Material y métodos: Se aislaron osteoblastos a partir de fragmentos de hueso trabecular obtenidos de individuos intervenidos por fractura de cadera. Una vez alcanzada la confluencia se cultivaron en diversas condiciones (medio con y sin suero, 1,25(OH)₂D₃ 10⁻⁸M y dexametasona 10⁻⁶M). A las 48 horas se extrajo el ARN. La expresión de aromatasa se estudió mediante PCR cuantitativa en tiempo real con sondas Taqman, tras síntesis del cADN con transcriptasa inversa. Se valoraron tanto la expresión total de aromatasa (con amplímeros dirigidos a los exones finales comunes), como el uso de promotores específicos (con amplímeros de los exones 1.2 y 1.4). Los resultados se ajustaron por la tasa de expresión de un gen constitutivo (*TATA box protein*) y se expresaron finalmente de forma relativa, como porcentaje de la cantidad de ARN hallada en dos muestras de tejido adiposo abdominal.

Resultados: La expresión total de aromatasa en los cultivos mantenidos en presencia de suero fue de 36±23. Aumentó marcadamente con la privación del suero (2.563±1.233) o la adición conjunta de 1,25(OH)₂D₃ y dexametasona (2.622±1.225). La vitamina D sola también indujo un discreto incremento (179±35). La privación de suero y la adición de 1,25(OH)₂D₃ junto a dexametasona indujeron un marcado aumento de la expresión de las dos variantes de exón I estudiadas (1.2 y 1.4).

Conclusión: Los osteoblastos en cultivo expresan niveles elevados de aromatasa. Ello sugiere que estas células pueden ser una importante fuente de estrógenos, capaces de ejercer efectos paracrinos y autocrinos en el microambiente óseo, independientemente de sus niveles circulantes.

3

OSTEOPOROSIS MASCULINA IDIOPÁTICA. ESTUDIO MEDIANTE MICRO-TC

M. Ciria, J. Blanch, L. Pérez-Edo, M. L. Mariñoso, D. Chappard, S. Serrano y J. Carbonell
Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona.

Introducción: Las fracturas femorales en varones representan un tercio del total en nuestro entorno, con una mortalidad más elevada que en mujeres. Estudios previos en osteoporosis masculina idiopática, tanto clínicos como histomorfométricos, presentan unas características diferentes que la osteoporosis posmenopáusica, que consiste en un recambio mineral óseo disminuido, así como la existencia de menor número de trabéculas que en los controles.

El objetivo del estudio es valorar las características histológicas óseas de una muestra de varones con osteoporosis idiopática frente a controles sanos mediante una técnica radiológica en tres dimensiones, como es el micro-TC.

Material y métodos: Se incluyen en el estudio 16 biopsias de varones con osteoporosis idiopática de un total de 23 biopsias practicadas. Se comparan con controles sanos (n=11), obtenidos de voluntarios donantes de riñón, ajustadas por edad. Se practicó histomorfometría clásica, añadiéndose posteriormente estudios mediante micro-TC de todas las muestras (Microtomographie X-Skyscan). Del estudio mediante esta técnica, se recogen los parámetros volumen óseo/volumen total (BV/TV), superficie ósea /volumen óseo (BS/BV), espesor trabecular (Tb.Th), separación intertrabecular (Tb.Sp) y número de trabéculas (Tb.N). El estudio estadístico incluye estadística descriptiva y pruebas de igualdad de varianzas paramétricas y no paramétricas, previa prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados: El BV/TV fue menor en el grupo de varones osteoporóticos (media DE: 16,56 ± 0,054 frente a 10,35 ± 0,03; p<0,05). El número de trabéculas (Tb.N) fue menor en el grupo de osteoporóticos (0,616 ± 0,14 frente a 0,896 ± 0,25; p<0,05), mientras que la separación intertrabecular fue mayor (Tb.Sp) (1,53 ± 0,4 frente a 1,02 ± 0,37; p>0,05). El grosor trabecular (Tb.Th) no mostró diferencias entre ambas muestras.

Conclusiones: En nuestra muestra la osteoporosis masculina idiopática se caracteriza por un menor número de trabéculas, así como una separación intertrabecular aumentada. El espesor trabecular no mostró diferencias significativas. El bajo número de pacientes incluidos en el estudio impide una generalización de los resultados, siendo necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes.

4

RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS VERTEBRALES EN MUJERES CON ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA

M. J. Montoya, E. Peral, M. A. Vázquez, E. López-Herrero, R. Moruno, M. J. Miranda, M. J. Gómez de Tejada, M. Giner y R. Pérez-Cano
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

La osteoporosis (OP) y la arteriosclerosis son afecciones comunes en la etapa posmenopáusica y se sugiere que ambas pueden estar influidas por procesos inflamatorios que contribuyan a la formación de la placa de ateroma y a la actividad de remodelado óseo. El uso de nitritos de forma intermitente, uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad coronaria, se ha comprobado que aumenta la densidad mineral ósea (DMO) de cadera y calcáneo.

Objetivos: Valorar la DMO, marcadores de inflamación y de remodelado óseo, así como el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas en mujeres que presentan arteriosclerosis coronaria, comparándolas con controles sanos de la misma edad y analizar el efecto de la terapia con nitritos sobre estos aspectos.

Material y métodos: Se estudian 71 mujeres postmenopáusicas, 44 con coronariografía positiva y 27 con resultados negativos. Se analiza la DMO de columna y fémur (DEXA QDR 1000), actividad inflamatoria (PCR y VSG), marcadores de remodelado óseo, fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (BGP) (RIA), osteoprotegerina (OPG) y RANKL (Inmunoelctroforesis), así como la frecuencia de deformidades vertebrales radiológicas (Rx dorsal y lumbar). Para el análisis estadístico se comparan los resultados mediante el test de comparación de medias, se analiza la frecuencia de fracturas óseas mediante el test de la Chi cuadrado y se calculan las variables con influencia sobre la masa ósea mediante el análisis multivariante.

Resultados: Las mujeres con arteriosclerosis coronaria presentaron DMO de columna y fémur, ajustada por el IMC, significativamente inferior a la del grupo control, así como una mayor frecuencia de fracturas vertebrales, si bien ésta no llegó a ser significativa. No encontramos diferencias en los marcadores de actividad inflamatoria ni de remodelado óseo entre ambos grupos. El tratamiento con nitritos no estuvo asociado a una mejor masa ósea ni a una menor incidencia de fracturas vertebrales en mujeres con esta patología.

Conclusiones: La arteriosclerosis coronaria es un factor de riesgo de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas.

5

MARCADORES BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE PÉRDIDA ÓSEA EN COLUMNA LUMBAR EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS RECIENTES

L. Navarro, J. A. Blázquez, M. Cháfer, F. Mateos y J. del Pino*
Análisis Clínicos, Medicina Interna, Hospital Universitario de Albacete, Departamento de Medicina. Hospital Universitario de Salamanca*.

Objetivo: Evaluar la capacidad de los marcadores en la predicción de la pérdida ósea en una población de mujeres postmenopáusicas recientes sanas.

Sujetos y métodos: Seleccionamos al azar una muestra de 164 mujeres postmenopáusicas, de 50 a 55 años, en el área de salud de Albacete, sin ninguna enfermedad relevante ni tratamiento antirresortivo. Se realizó una DXA AP de columna lumbar L₁-L₄ inicial y otra de control a los 2 años (Norland). Previamente a la 1ª DXA, determinamos marcadores óseos de formación (FAO, OC) y de resorción (DPD, s-CTX, u-NTx). Hemos estudiado la correlación de los marcadores con el cambio de la DMO a los 2 años, mediante regresión lineal y ANOVA, tras agrupar el cambio de la DMO en cuartiles y compararlos entre sí.

Resultados: No encontramos asociación de los marcadores con el cambio en la DMO (tabla), aunque existe una tendencia con el s-CTX. En el test de ANOVA no encontramos diferencia significativa entre los cuartiles en ninguno de los marcadores.

Variables independientes	Beta	t	p
(Constante)		-2,463	0,015
FAO	-0,026	-0,266	0,790
OC	-0,055	-0,447	0,655
DPD	0,033	0,342	0,732
s-CTX	-0,192	-1,505	0,134
u-NTx	0,153	1,238	0,217

Variable dependiente: cambio anual DMO.

Conclusiones: Los marcadores bioquímicos no tienen valor predictivo sobre la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas recientes. Únicamente con el s-CTX encontramos una tendencia a la asociación, no significativa.

6

HOMOCISTEÍNA Y MASA ÓSEA

C. Valero, J. M. Olmos, J. L. Hernández, J. A. Riancho y J. González-Macías
Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción: Recientes trabajos relacionan niveles altos de homocisteína con el desarrollo de fractura osteoporótica.

Objetivo: Conocer la relación entre la homocisteína y la masa ósea en un grupo de personas sanas y en un grupo de enfermos coronarios.

Material y métodos: Se estudiaron 111 varones sanos y 99 varones con enfermedad coronaria (IAM o ángor). Se recogieron variables clínicas (edad, peso, talla, IMC, consumo de tabaco y alcohol) y se determinó la homocisteína en sangre (µmol/L) mediante HPLC fase inversa y detección por fluorescencia (Bio-Rad, München, Germany). Se determinó la masa ósea (DMO) mediante DXA con un densitómetro Hologic QDR 4500 en columna (L2-L4) y cadera (cuello de fémur y cadera total).

Resultados: Las variables clínicas en ambos grupos se muestran en la tabla 1. Los niveles de homocisteína estaban elevados en los pacientes frente a los controles (16,0 [8,2] vs. 12,1 [3,6]; p < 0,001). La DMO fue semejante en ambos grupos. No hubo relación entre la homocisteína y la DMO (índice Z) en columna o cadera en ninguno de los dos grupos (tabla 2).

Tabla 1

	Pacientes (99)	Controles (111)	p
Edad (años)	55,4(10,6)	52,7(11,2)	ns
Peso (Kg)	77(12)	78(11)	ns
Talla (cm)	168,5(7,8)	169,6(8,4)	ns
IMC (kg/m ²)	26,7(3,2)	27,1(3,3)	ns
Consumo de tabaco:			
Fumador	n=67 (68%)	n=82 (74%)	
Ex fumador	n=10 (10%)	n=3 (2%)	ns
No fumador	n=22 (22%)	n=26 (24%)	
Consumo de alcohol (g/d)	18,5(23,5)	16,2(19,7)	ns

Tabla 2. Correlaciones de la homocisteína con la DMO

	Z CL	Z CF	Z CT
Pacientes	r=0,18; p=0,07	r= 0,09; p=0,36	r= 0,03; p= 0,76
Controles	r=0,13; p=0,15	r=0,10; p=0,26	r=0,13; p=0,15

Conclusión: Se constata el carácter de factor de riesgo vascular de la homocisteína, pero no hemos encontrado ninguna relación entre ella y la masa ósea en ninguno de los dos grupos estudiados (enfermos coronarios y varones normales).

1

GEOMETRÍA DE CADERA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA PREDICCIÓN DE LA FRACTURA DE CADERA

L. del Río y S. di Gregorio

Servicio de Densitometría Ósea. Centre Mèdic. Barcelona.

Objetivo: Determinar si los pacientes con fractura de cadera (Fx) y sin fractura (No Fx) difieren significativamente en las variables estructurales como son la DMO del cuello de fémur (ajustado por edad), longitud del eje de cadera (LEC), área transversal (CSA), momento de inercia transversal (CSMI) y una combinación de estas variables que denominamos índice de fractura femoral (IFF) y su capacidad para valorar el riesgo de fractura de cadera.

Método: Se analizó la DMO de cuello de fémur, CSA, CSMI e IFF en un grupo de pacientes de sexo femenino con antecedentes de fractura de cadera (n=184), comparándolos con un grupo control sin fracturas de cadera (n=1.244). Se realizaron exploraciones DXA utilizando un densitómetro DXA modelo Lunar Prodigy (GE Medical Systems), con programa de análisis de geometría de fémur (versión 8.00), el IFF fue calculado mediante las ecuaciones desarrolladas por Yoshikawa et al.

Las variables de geometría femoral se ajustaron por la DMO. A su vez la DMO fue ajustada para CSA, CSMI e IFF. Se usó un T-test y F-test para las comparaciones. Se ha calculado asimismo las odds ratios para talla, peso, variables de geometría femoral y DMO, utilizando regresiones logísticas.

Resultados: Las odds ratios para las siguientes variables con límites de confianza del 95%: Z-score de la DMO de cuello de fémur (1,26), Z de LEC (1,95), IFF (2,93), Z de CSA (1,68), Z de CSMI (1,68).

Conclusiones: El índice de fractura femoral, IFF (LEC-DMO ajustados por la edad) es una variable que puede identificar pacientes con Fx de los controles sin Fx, independientemente de la DMO y de la longitud del eje de cadera.

El CSA y el CSMI fueron también predictores de fractura estadísticamente significativos, independientemente de la DMO y la longitud del eje de cadera.

La diferencia entre los valores medios del Z-score (DMO ajustada por la edad), LEC e IFF fueron estadísticamente significativos (p<0,001). Las diferencias para el CSA y CSMI fueron significativas cuando estas variables fueron ajustadas para DMO y LEC (p<0,05).

2

LA PTHrP (107-139) EJERCE ACCIONES ANABÓLICAS Y PROTEGE DE LA MUERTE CELULAR EN CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS HUMANAS

A. R. Gortázar, M. V. Álvarez-Arroyo, V. Alonso y P. Esbrit

Servicio Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo y *Laboratorio de Metabolismo Renovascular. Fundación Jiménez Díaz-UTE. Madrid.

El fragmento C-terminal de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) 107-139 es un potente inhibidor de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Datos recientes de nuestro grupo indican que este fragmento es capaz de estimular la diferenciación osteoblástica cuando es administrado *in vitro* de forma intermitente, e independiente del IGF-1. En la línea celular de osteosarcoma humano de fenotipo osteoblástico MG-63 hemos analizado el efecto del tiempo de exposición a este péptido, comparándolo con la PTHrP (1-36), sobre: 1. La relación osteoprotegerina (OPG)/ligando del receptor activador de NFkappaB (RANK-L); 2. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor estimulado por la PTHrP y la diferenciación osteoblástica, y su receptor VEGFR2, implicados en la supervivencia de distintas líneas celulares; y 3. La viabilidad celular. La exposición transitoria a la PTHrP (107-139) durante las primeras 24 h en 3 ciclos de 48 h estimuló la expresión proteica de OPG (2 veces aprox.) y disminuyó la de RANK-L (50% aprox.), entre 0,1-100 nM, y de modo similar a la PTHrP (1-36). La PTHrP (107-139), a 100 nM, de manera intermitente, estimuló la expresión del VEGF (10 veces aprox.) y la del VEGFR2 (1,5 veces aprox.) (analizada por RT-PCR a tiempo real). Con una exposición similar, la PTHrP (1-36) estimuló la expresión de VEGF en la misma proporción, pero inhibió la expresión de su receptor (50% aprox.). Un anticuerpo neutralizante anti-IGF-1 revertió totalmente el efecto inhibitorio de la PTHrP (1-36) sobre este receptor; mientras no afectó al incremento inducido por la PTHrP (107-139). Este fragmento C-terminal de la PTHrP, añadido entre 1-24 h previas a la dexametasona (1 µM), protegió significativamente de la muerte celular (medida con azul de tripan) inducida por el tóxico en las MG-63. Sin embargo, el fragmento N-terminal de la PTHrP sólo protegió de la muerte celular inducida por dexametasona cuando se administró 1 h antes. Estos resultados sugieren que la administración intermitente de ambos péptidos de la PTHrP inducen efectos anabólicos sobre las células osteoblásticas *in vitro*. La PTHrP (107-139) parece ser más eficaz que la PTHrP (1-36) para proteger de la muerte celular en las MG-63; posiblemente en relación con la diferente regulación del VEGFR2 por ambos fragmentos de la PTHrP.

3

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO DE LA INTERLEUCINA IL-1B EN LA REGIÓN PROMOTORA CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET (EOP)

L. Corral Gudino, J. del Pino, R. González Sarmiento, C. A. Montilla, I. Pastor y J. García Aparicio

Hospital Universitario Salamanca. Servicio Reumatología. Salamanca.

El tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (EOP) incluye los bifosfonatos, que tienen una acción supresora de la resorción ósea, al inhibir la proliferación y actividad de los osteoclastos e inducir su apoptosis. La IL-1β participa en la regulación de la actividad osteoclástica y puede influir en la respuesta al tratamiento.

Objetivo: Evaluar si la variabilidad en los polimorfismos del gen que codifica la IL-1β está asociada con la respuesta al tratamiento con bifosfonatos.

Materiales y métodos: Analizamos los polimorfismos en la región promotora de la IL-1β -511 C/T, exón 5 +3953 T/C, el gen del receptor tipo 1 y el gen del antagonista del receptor. Los genotipos fueron examinados en un grupo de 96 pacientes con formas esporádicas de EOP (tiludronato 42, etidronato 34, risedronato 22, clodronato 11, pamidronato 2). Se consideró respuesta positiva al tratamiento (RPT), la disminución de al menos un 50% en los niveles de fosfatasa alcalina sérica total (FAT) a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Además, se valoró la extensión ósea mediante el índice anatómico de Renier y la actividad bioquímica mediante FAT. El tratamiento estadístico se realizó mediante ANOVA y el test de Tukey para variables continuas.

Resultados: El genotipo de la IL-1β en la región promotora está asociado de forma estadísticamente significativa (p<0,05) con la respuesta al tratamiento con bifosfonatos. La presencia del alelo A1 se asoció con menor porcentaje de éxitos terapéuticos.

	IL-1β 511			IL-1β 3953			IL-1 R1			IL-1 RN	
	A2/A2	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1/A1	A1/A2	m/m	w/w	m/w	A1/A1	Otos
% RPT	59	37	69	50	55	59	27	60	57	58	48
ANOVA		0,00			0,87			0,19			0,40
Renier índice	12	17	16	22	13	18	19	17	13	14	16
ANOVA		0,35			0,05			0,14			0,58
FAT	3,3	5,6	5,2	11	5	4,3	6	5	4	5	5
ANOVA		0,53			0,13			0,74			0,86

Conclusiones: El alelo A2 del polimorfismo de la región promotora IL-1β podría ser un predictor de respuesta favorable al tratamiento con bifosfonatos en la EOP.

4

UTILIDAD DE UNA SERIE DE CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA INDICACIÓN DE UNA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN VARONES CON ARTRITIS REUMATOIDE

C. Gómez Vaquero, J. M. Nolla, D. Roig Vilaseca, L. Mateo, A. Rozadilla, M. Romera y J. Valverde

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

La prevalencia de artritis reumatoide (AR) en la población general es alta; sería necesario identificar los pacientes con un riesgo elevado de osteoporosis a fin de indicarles la realización de un estudio densitométrico. Un grupo de reumatólogos de Amsterdam ha propuesto una serie preliminar de criterios clínicos (edad, actividad de la AR y estado funcional) que aún no han sido validados, aunque podrían ser útiles en la práctica clínica. Nos proponemos analizar el valor de estos criterios en un grupo de varones afectados de AR.

Métodos: Se practicó una densitometría ósea DXA de columna lumbar y cuello femoral a 65 varones afectados de AR controlados de forma ambulatoria en la consulta externa de un hospital terciario y se les aplicaron los criterios de selección propuestos. La población del GTO se utilizó para el cálculo de los *scores* T y Z. Se determinaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 62 ± 12 años con una duración media de la enfermedad de 10 ± 8 años. La PCR media fue de 19,6 ± 21,6 mg/l; la VSG media, 23 ± 19 mm; el HAQ medio, 0,87 ± 0,8. La DMO media en columna lumbar fue de 0,924 ± 0,159 g/cm² y en cuello femoral, 0,750 ± 0,129 g/cm². La DMO de los pacientes fue inferior a la de la población general tanto en columna lumbar (IC 95% para el Z-score: -0,58 a -0,08, p < 0,01) como en cuello femoral (IC 95% para el Z-score: -0,59 a -0,07, p < 0,05). Veinte pacientes (31%) tenían una DMO normal, 32 (49%) tenían osteopenia y 13 (20%), osteoporosis. El 54% de los pacientes cumplían los criterios de selección. La sensibilidad de los mismos para el diagnóstico de osteoporosis fue del 62%; la especificidad, 48%; el valor predictivo positivo, 23%; y el valor predictivo negativo, 83%.

Conclusiones: Los criterios propuestos parecen ser un buen método de selección de pacientes varones afectados de AR para la práctica de una densitometría ósea.

5

α - α CROSSLAPS: UN ENSAYO MUY SENSIBLE PARA MONITORIZAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

L. Álvarez, N. Guañabens, P. Peris, H. Solberg, S. Vidal-Sicart, A. Monegal, F. Pons y P. Cloos
Unidad de Patología Metabólica Ósea. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Introducción: La resorción osteoclástica genera numerosos fragmentos procedentes de la región carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX). Uno de los fragmentos del colágeno recién sintetizado es el α -CTX que con el tiempo se isomeriza a β -CTX. Asimismo, la lisina del epítipo CTX participa en un puente intermolecular por lo que se pueden producir fragmentos α - α , β - β y α - β CTX durante la destrucción del colágeno. El tratamiento CrossLaps es un nuevo ensayo que determina exclusivamente fragmentos α - α CTX. En la enfermedad ósea de Paget (EP) se ha descrito un marcado aumento del α -CTX relacionado con la existencia de hueso plexiforme.

Objetivos: Valorar la utilidad de este nuevo marcador para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con EP, comparándolo con los marcadores óseos disponibles.

Metodología: 32 pacientes con EP tratados con tiludronato (400 mg/día x 3 meses). Antes de iniciar el tratamiento y a los 1 y 6 meses de su finalización se determinaron los siguientes marcadores óseos en orina: α - α CTX, β - β CTX, HIP, NTX y DPD y en suero: FAT, FAO y PINP. Se realizó una gammagrafía ósea cuantificada al inicio y a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Los resultados se compararon con los de un grupo control (C) de 48 sujetos sanos.

Resultados: El α - α CTX fue el marcador que mostró la mejor capacidad para identificar a los pacientes con EP y la mayor reducción tras tratamiento ($p < 0,01$). Este marcador también mostró la mejor correlación con la actividad gammagráfica de la enfermedad ($r^2 = 0,52$; $p < 0,0001$).

C*	EP*	EP/C	% R #	
α - α CTX	0,42 (0,21 - 0,85)	6,55 (2,81 - 15,3)	15,6	- 82 $\pm$ 10
β - β CTX	1,34 (0,83 - 2,16)	3,82 (2,12 - 6,87)	2,9	- 33 $\pm$ 26
NTX	36 (24 - 54)	207 (100 - 431)	5,8	- 65 $\pm$ 20
FAT	152 (115 - 202)	491 (243 - 992)	3,2	- 54 $\pm$ 18
FAO	10,6 (7,4 - 15,3)	58,3 (26,1 - 129,8)	5,5	- 68 $\pm$ 15
PINP	34,7 (24,1 - 50)	171 (83 - 352)	4,9	- 71 $\pm$ 13

*Media geométrica (95 % IC); # Media $\pm$ DS a los 6 meses de tratamiento.

Conclusiones: El α - α CTX es el marcador de resorción más sensible para valorar la actividad y monitorizar la respuesta al tratamiento en la EP.

6

CARACTERIZACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN CONEJOS EN UN MODELO COMBINADO DE OOFORECTOMÍA Y GLUCOCORTICOIDES

S. Castañeda, R. Largo, F. Rodríguez, E. Calvo, E. Marcos, M. A. Álvarez, M. Díaz Curiel y G. Herrero-Beaumont
Servicio de Reumatología. Hospital de la Princesa y Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Objetivo: Cuantificar la pérdida de masa ósea en hueso trabecular y cortical en diferentes localizaciones en un modelo experimental de osteoporosis (OP) en conejos inducida por ooforectomía (OVX) y tratamiento con glucocorticoides (GC).

Material y métodos: Se incluyeron 30 conejas neozelandesas de raza albina de 10 meses distribuidas en 5 subgrupos: 1) tratamiento con 1,2 mg/kg/d de hemisuccinato de metilprednisolona (MPH) parenteral; 2) OVX + 0,5 mg/kg/d de MPH; 3) OVX + 1 mg/kg/d de MPH; 4) OVX + 2,4 mg/kg/d de MPH; 5) grupo control. Se realizó DEXA basal, al mes y 3 meses (Hologic® QDR-1000) con *software* de alta resolución en columna lumbar (L3-L4) y rodilla. En rodilla se estudiaron tres regiones diferentes: global, subcondral y cortical, representativas de hueso mixto, subcondral y cortical puro. Los resultados de las densidades minerales óseas (DMO) se expresan como medias $\pm$ DE. Los efectos del tratamiento sobre la DMO se testaron con el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas.

Resultados: El peso medio basal fue 4,3 kg (r: 3,8-5,5). Las DMO basales y al mes del tratamiento con MPH en mg/cm² fueron:

Grupo	L3-L4	Rodilla total	R subcondral	Cortical tibia
Control: antes	0,296 $\pm$ 0,03	0,467 $\pm$ 0,03	0,659 $\pm$ 0,03	0,618 $\pm$ 0,202
después	0,285 $\pm$ 0,02	0,458 $\pm$ 0,04	0,637 $\pm$ 0,03	0,555 $\pm$ 0,233
MPH	0,316 $\pm$ 0,01	0,425 $\pm$ 0,02	0,561 $\pm$ 0,04	0,686 $\pm$ 0,04
	0,256 $\pm$ 0,03	0,371 $\pm$ 0,09	0,506 $\pm$ 0,166	0,266 $\pm$ 0,07
OVX + MPH «	0,285 $\pm$ 0,02	0,436 $\pm$ 0,03	0,569 $\pm$ 0,04	0,727 $\pm$ 0,323
	0,273 $\pm$ 0,02	0,351 $\pm$ 0,03	0,484 $\pm$ 0,08	0,540 $\pm$ 0,005
OVX + MPH-	0,290 $\pm$ 0,01	0,442 $\pm$ 0,01	0,610 $\pm$ 0,04	0,683 $\pm$ 0,193
	0,244 $\pm$ 0,02	0,384 $\pm$ 0,03	0,533 $\pm$ 0,04	0,456 $\pm$ 0,248
OVX + MPH »	0,279 $\pm$ 0,03			
	0,256 $\pm$ 0,05			

Respecto a la dosis de GC, se observaron diferencias significativas sólo con dosis medias y altas de GC en rodilla global y en región subcondral ($p < 0,05$) con independencia de la OVX. En columna sólo con las dosis más elevadas.

Conclusiones: Este estudio confirma el desarrollo de OP en un modelo combinado, que asienta no sólo en el hueso cortical sino también trabecular. El estudio demuestra la eficacia osteopenizante de las dosis bajas de esteroides cuando se asocian a OVX. Se confirma la utilidad de la DEXA para medir la DMO en hueso subcondral y cortical.

1

ARTROPATÍA DE PIE POR MELOREOSTOSIS

Cb. Beltrán Audera

Servicio de Reumatología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción: La meloreostosis (MR) es una rara enfermedad ósea caracterizada por el aumento de la densidad radiológica, que afecta sobre todo a la diáfisis de huesos largos. Presentamos el caso de un varón de 45 años de edad con artropatía del pie izquierdo secundaria a MR.

Caso clínico: MSF, varón de 45 años de edad sin antecedentes médicos de interés, es atendido en nuestras consultas por dolor y tumefacción de dorso de pie izquierdo de varios meses de evolución. En el examen clínico se objetivó dicha tumefacción, con ligera limitación de movilidad.

En el examen radiológico se apreciaban imágenes densas de aspecto puntiforme acompañadas de otras lesiones osificantes en el tercio inferior de la tibia. La resonancia magnética nuclear (RMN) no aportó datos relevantes. En la gammagrafía ósea se constató hipercaptación en tarso y diáfisis distal de tibia izquierda.

Se realizó diagnóstico de MR y se comenzó tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroides (AINE) con mejoría de la clínica.

Discusión: La MR es una displasia de origen desconocido que puede aparecer a cualquier edad y afecta de manera preferente a diáfisis de huesos largos.

El diagnóstico se realiza básicamente por radiología (imágenes de hiperostosis osificante), pudiendo ser de ayuda la RMN y especialmente la gammagrafía en casos dudosos.

En nuestro caso la imagen radiológica no era característica, dada la localización de la MR, pero la gammagrafía ósea mostró la hipercaptación que acompaña a esta entidad y la distingue de otras displasias.

La afectación ósea se acompaña con frecuencia en la MR de lesiones de articulaciones y tejidos blandos adyacentes, en los cuales se observa calcificación con cierta frecuencia. El caso presentado se presentó con artropatía, pero no observamos la calcificación descrita.

Por último, el tratamiento es generalmente sintomático, con mejoría como en este caso. Se ha ensayado de manera aislada el uso de nifedipino y de difosfonatos, siendo precisa la cirugía en casos graves.

2

ESTUDIO COMPARATIVO DE DENSITOMETRÍA DE CALCÁNEO (DXL) Y DEXA CENTRAL EN LAS UNIDADES DE REUMATOLOGÍA DE LOS HOSPITALES GENERAL Y LA FE DE VALENCIA

J. Calvo Catalá, J.J. García-Borrás, I. Cervera, C. Campos, J. Quiles, M. I. González Cruz, M. Muñoz, A. Baixauli, J. L. Valero Sanz y J. Vicente Más
Servicio de Reumatología. Hospital General y La Fe. Valencia.

El patrón de referencia para determinar la densitometría ósea (DMO) es la absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA), por lo que se recomienda su realización tanto en columna como en cadera. Por motivos económicos, de fácil manejo, etc., se buscan otros métodos que aunque con menor precisión, puedan ser útiles para el manejo del paciente con osteoporosis, y se considera el calcáneo como una zona efectiva para predecir fracturas de columna, antebrazo y cadera. Además, al tener un 95% de hueso trabecular, podría ser útil para el seguimiento terapéutico (por su rápida regeneración).

Para eliminar errores de medición de calcáneo por el tejido adiposo de dicha zona y las fibras blandas existentes, recientemente se ha establecido una nueva técnica de medición de calcáneo, mediante rayos X de energía dual y láser, que completa la exploración y determina el grosor del talón (DXL), pretendiendo así mejorar otras técnicas semejantes (PIXI).

Objetivo: Valorar la utilidad de la densitometría ósea de calcáneo DXL en el manejo del paciente con masa ósea patológica.

Material y métodos: Hemos estudiado 45 pacientes (5 hombres y 40 mujeres), con edad media de 61,7 años (36-77), que acuden a la consulta de osteoporosis. Se les realiza densitometría ósea de columna y cadera mediante densitómetro LUNAR y a la vez, densitometría de calcáneo mediante densitómetro DXL Calsan. Los parámetros de definición de normalidad, osteopenia y osteoporosis son los que marca la Organización Mundial de la Salud (OMS) en ambos aparatos. Hemos comparado los resultados obtenidos con ambas mediciones, valorando la correlación entre masa ósea normal o baja masa ósea patológica (BMOP: osteopenia y osteoporosis).

Resultados: Debemos tener en cuenta que el número de pacientes es pequeño y no representativo de una población general, sino de una consulta de osteoporosis, motivo por el cual hay pocos diagnósticos de normalidad y no nos permite valorar correctamente la especificidad. En 39 casos se correlacionan los resultados de DXL con columna (86,6%) y en 30 casos con cadera (66,6%). Si consideramos el resultado de DXL como un criterio para iniciar el tratamiento, la correlación con DEXA es de un 82,2%, y en nuestra corta casuística existen dos falsos positivos y cinco falsos negativos.

Conclusiones: 1. La correlación DXL es superior en columna que en cadera, aumentando la precisión, especificidad y sensibilidad, si pretendemos detectar una BMOP. 2. Si consideramos la densitometría de calcáneo como otro factor de riesgo para iniciar el tratamiento, la valoración es positiva, ya que hay una correlación con DEXA de un 82,2%, con 2 falsos positivos y 5 falsos negativos. 3. Se precisarían valoraciones más amplias para obtener conclusiones más determinantes.

3

CONOCIMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS Y SUS FACTORES ACOMPAÑANTES. RESULTADOS DEL PROYECTO COSMIS*

J. Calvo Catalá, J.J. García-Borrás, C. Campos Fernández, M. Muñoz Guillém y A. Baixauli Rubio, Grupo COSMIS*.

Hospital General y La Fe. Servicio Reumatología y M. Óseo. Valencia.

Objetivo: Establecer el grado de importancia de la osteoporosis (OP) y los factores acompañantes como son las fracturas en los Servicios de Medicina Interna.

Pacientes y métodos: Se diseñó estudio multicéntrico, transversal, retrospectivo de 1.800 pacientes mayores de 60 años, ingresado en los Servicios de Medicina Interna. Se revisan los informes de alta (sexo, datos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, fracturas vertebrales, enfermedades asociadas, fármacos, etc.).

Resultados: Se revisaron un total de 1.800 informes de alta según los criterios establecidos previamente, de ellos, 726 (40,3%) correspondían a varones y 1.074 (59,7%) a mujeres. 1. En 85 (4,7%) enfermos constaba la presencia de OP entre los antecedentes, y se encontró la OP entre los diagnósticos finales en 61 (3,4%) informes de alta, siendo de ellos 9 varones y 52 mujeres. 2. La presencia de OP entre los diagnósticos finales en los informes de alta mostraba una asociación independiente y significativa ($p < 0,05$) con ser mujer, recibir tratamiento con antirresortivos e historia de fractura previa. 3. No encontramos asociación significativa entre la presencia de OP en los informes diagnósticos finales y la menopausia precoz, tratamiento con corticoides, anticoagulantes, diabetes, inmovilización, tabaquismo o bajo índice de masa corporal (IMC). 4. El diagnóstico de fractura descrito entre los antecedentes apareció en 49 ocasiones, acompañándose en 20 (40,8%) casos del diagnóstico de OP, en 12 (24,5%) casos de la presencia de tratamiento antirresortivo, en 11 (22,5%) casos de tratamiento con calcio y vitamina D y en 5 (10%) casos se realizó densitometría ósea (DMO) durante el ingreso. 5. Los informes de alta recogían 26 casos de fracturas vertebrales en la descripción de la radiografía posteroanterior de tórax, de ellos 13 (50%) se acompañaban del diagnóstico de OP en el alta, 6 (23,1%) se encontraban en tratamiento con calcio y vitamina D y a 3 (11,5%) se les había realizado una DMO durante el ingreso. 6. De los informes revisados, 90 mostraban el diagnóstico de OP o fractura entre los diagnósticos de alta, estando 31 (34%) en tratamiento antirresortivo y 29 (32,2%) en tratamiento con calcio y vitamina D.

Conclusiones: 1. La OP es una enfermedad frecuente por encima de los 60 años, especialmente en mujeres, pero está infradiagnosticada en los enfermos ingresados en los Servicios de Medicina Interna. 2. La presencia del diagnóstico de OP o fractura entre los diagnósticos finales supone en un bajo porcentaje de casos el inicio de tratamiento con fármacos antirresortivos o calcio y vitamina D. 3. Muy pocos enfermos reciben tratamiento, cuando la OP está establecida en forma de fractura vertebral u otro tipo de fracturas. 4. En resumen, debemos realizar un gran esfuerzo para aumentar el conocimiento de la OP entre los profesionales sanitarios con el objetivo de prevenir futuras fracturas.

4

¿QUÉ PIE UTILIZO A LA HORA DE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONOGRAFÍA DE CALCÁNEO?

M. L. Rentero, C. Carbonell, A. Rodríguez, R. Belenguer y J. F. Pastor, en representación del grupo estudio FARO
Departamento Médico Lilly. Madrid.

Objetivo: Valorar los resultados obtenidos en la medición de la masa ósea por ecografía de calcáneo en pie derecho e izquierdo.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Ámbito del estudio: Participaron 97 centros de Atención Primaria españoles y 5.000 mujeres.

Variables: Se recogieron datos demográficos, antropométricos, de factores de riesgo de osteoporosis y se realizó ecografía de calcáneo en ambos pies con modelo Hologic Sahara. Las variables cualitativas serán descritas mediante la frecuencia y el porcentaje y analizadas mediante pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher en caso de que el primero no sea aplicable. Asimismo, se incluirán intervalos de confianza al 95%.

Resultados: El 28,3% de las mujeres evaluadas presentaron una T-score por debajo de -1,5 en el pie derecho con una $p < 0,0001$, el 29,4% presentan una T-score por debajo de -1,5 en pie izquierdo.

Se realizó un coeficiente de correlación de Pearson entre las medidas realizadas en ambos pies y se obtuvo que existe una correlación lineal positiva entre ambas medidas realizadas ($r = 0,867$; $p < 0,0001$).

El 88,8% de los resultados del pie derecho coinciden con el izquierdo.

Conclusiones: Parece existir buena correlación entre los datos del pie derecho y el pie izquierdo según los criterios de interpretación del coeficiente de correlación, lo que parece indicar que es indiferente realizar la prueba en cualquiera de los dos pies.

5

¿SON LOS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS IGUALES EN LAS MUJERES MENORES DE 65 AÑOS QUE EN LAS MAYORES?

R. Belenguer, A. Contado, S. Abajo Olea, M. Abizanda, R. Moya y M. L. Rentero,
en representación del grupo de estudio FARO
Centro

Objetivo: Describir la prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas entre 50 y 65 años en una muestra de población atendida en centros de salud de Atención Primaria.

Diseño y ámbito del estudio: Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Participan 5.000 mujeres divididas en tres grupos de edad: 50-55 (1.118 mujeres), de 56-59 (837) y de 60 a 65 (1.030).

Se recogieron datos demográficos, antropométricos y de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas y se realizaron dos ecografías de calcáneo en pie derecho e izquierdo.

Las variables cuantitativas se han descrito mediante la media, la mediana, la desviación típica, el primer y el tercer cuartil y el rango (valores mínimo y máximo) y analizadas mediante el modelo ANOVA.

Las variables cualitativas mediante la frecuencia y el porcentaje y analizadas mediante pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher en caso de que el primero no sea aplicable. Los intervalos de confianza son del 95%.

Resultados: En el 30,4% de las mujeres presentaba disminución de la talla.

El 43,1% de las mujeres tomaba menos de 600 mg de calcio al día.

El 78,1% no ha fumado nunca.

El 20,1% presenta antecedentes personales de fractura osteoporótica, siendo la más frecuente la de antebrazo.

El 22,3% presenta antecedentes familiares de fractura osteoporótica.

El 34,1% presenta un T-score por debajo de -1,5.

Conclusiones: Los factores de riesgo que aparecen con mayor prevalencia son la ingesta de calcio por debajo de 600 mg, la ingesta de benzodiacepinas y la disminución de la altura.

6

FRECUENCIA Y LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PAGET EN MENORES DE 50 AÑOS EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA

C. Bobórquez, A. Torrijos y D. Peiteado
Hospital Universitario La Paz. Servicio Reumatología. Madrid.

Objetivos: La prevalencia de la enfermedad de Paget en España se calcula en un 1,5 % en mayores de 55 años. Sin embargo, en personas menores de 50 años es poco frecuente. Véase el número de pacientes con esta enfermedad en menores de 50 años en nuestra serie hospitalaria y sus características.

Material y métodos: De 238 pacientes diagnosticados de enfermedad de Paget en la Unidad de Metabolismo Óseo de nuestro servicio se han seleccionado los que tenían en el momento del diagnóstico 50 años o menos, y se han descrito sus principales características.

Resultados: Se encontraron 21 pacientes diagnosticados con 50 años de edad como límite, 10 mujeres y 11 hombres, que representan el 8% de los casos. No se han encontrado diferencias entre sexos. En estudios poblacionales realizados en pacientes, de todas las edades, con esta enfermedad se ha encontrado una proporción varón: mujer de 2:1, mientras que en las series hospitalarias la proporción era de 1:1, igual que ocurre en nuestra serie de casos más jóvenes. La distribución por edades fue la siguiente: < 35 años, 14%; 36-40 años, 10%; 41-45 años, 24%; 46-50 años, 52%. La edad media fue 42,4 años. En un caso se diagnosticó a los 17. Respecto al tipo de afectación, 13 pacientes fueron diagnosticados de Paget polistótico (61%) y 8 de monostótico (38%). La localización más frecuente fue el hueso ilíaco. Como presentación atípica destacamos el caso de un Paget monostótico localizado en fálange, de la que hay pocos casos descritos en la literatura. En tres casos se precisó biopsia para confirmar el diagnóstico. Los niveles medios de fosfatasa alcalina basales fueron de 740 U/L (valores normales: 60-280 U/L), y se objetivaron en un paciente cifras de 4.127 U/L. Dos pacientes presentaron alguna complicación debida a esta enfermedad: hipoacusia en un caso y sarcoma de húmero en el otro. Se confirmaron antecedentes familiares de enfermedad de Paget en tres pacientes.

Conclusiones: La enfermedad de Paget es un diagnóstico poco frecuente antes de la sexta década de la vida, por lo que hay que tenerla en cuenta para su diagnóstico, y no se conocen con seguridad su incidencia ni prevalencia en España. Las características de estos pacientes son similares a las de los pacientes de mayor edad, y se aprecia únicamente un aumento de Paget monostótico.

7

EFFECTO DE LA OVARIETOMÍA SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y ÓSEO EN EL RATÓN

M. A. García-Pérez, I. Noguera y A. Cano

Hospital Clínico. Facultad de Medicina de Valencia. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

En los últimos años se ha presentado una serie de evidencias acerca de la implicación que el sistema inmunológico, como la célula T activada, puede tener en ciertos estados de pérdida ósea activa como en la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, no se ha estudiado suficientemente cómo afecta el cese de la protección estrogénica al sistema inmunológico.

Con el fin de estudiar el efecto de la privación de estradiol sobre determinados parámetros relacionados con la funcionalidad del sistema inmunológico y óseo, se ha sometido a ovariectomía (OVX) al ratón y se han analizado diversos parámetros séricos y en células, tanto en bazo como en médula ósea, a las 5 semanas desde la cirugía. Entre otros, se ha estudiado el turnover óseo, diversas citoquinas implicadas en el metabolismo óseo como la IL-6, el TNF- α y el IFN- γ , el fenotipo y la función celular mediante citometría de flujo y estudios de proliferación *in vitro* respectivamente, así como la expresión de algunos genes relacionados con el sistema óseo e inmune.

El éxito de la ovariectomía en los ratones se estableció mediante determinación de la hipoplasia uterina. Los resultados muestran una mayor tasa de resorción ósea como lo demuestra la mayor calcemia y el mayor número de precursores de osteoclastos en la médula ósea en los ratones OVX. Asimismo, los ratones OVX poseen una mayor cantidad de células B y expresión del receptor para la interleuquina-2 (CD25) en la médula ósea. Asimismo, las células de bazo mostraron una tasa de proliferación celular respecto a PMA y a M-CSF aumentada en los ratones OVX y una mayor resistencia a la apoptosis inducida por dexametasona de las células de la médula ósea de ratones OVX.

No obstante, sorprenden dos hechos; por una parte el ratón OVX posee menor cantidad de fosfatasa alcalina total (expresión génica y actividad) y menor expresión de Cbaf1 (factor de transcripción osteoblástico) en la médula ósea, lo cual sugiere una menor tasa de formación ósea tras la ovariectomía, al menos a las 5 semanas desde la operación y una disminución en la expresión de CD11b tanto en la región mieloide como linfóide y de CD51 en la región linfóide, lo cual sugiere una diferenciación y movilización celular tras la OVX.

8

ESTUDIO OBSERVACIONAL, ANALÍTICO Y PREVENTIVO DE OSTEOPOROSIS DIRIGIDO A POBLACIÓN GENERAL LABORALMENTE ACTIVA

T. Vicente Herrero* y A. A. López González**

Correos (Valencia)*, GESMA Palma de Mallorca**, Servicio Medicina del Trabajo.

Objetivo: Investigar si podemos detectar precozmente alteraciones en la densidad de masa ósea en población general, laboralmente activa y sin discriminación previa por patologías, sexo o edad. Investigar la relación de tales variaciones con los factores de riesgo conocidos hasta el momento.

Material y método: Dentro de la actividad de promoción y prevención de la salud, recogemos datos demográficos, laborales y de factores de riesgo de osteoporosis en nuestras poblaciones laborales. Realizamos también una medida de densidad de masa ósea (BMD) mediante absorciometría de Rayos X en calcáneo, calibrado diariamente y ajustado por edad y sexo.

Establecemos un protocolo de actuación en función del T-score y clasificamos en: normales, osteopenia y osteoporosis. Realizamos estudio de factores bioquímicos o pruebas complementarias en función de resultados y programamos un seguimiento anual de los casos.

Resultados: Población 1.605 trabajadores: 1.132 mujeres y 473 hombres. Distribución similar por edad en ambos colectivos, la edad media es 41,73 (mujeres) y 42 (varones). Los resultados indican alta prevalencia de alteraciones de BMD en edades tempranas, más en varones que en mujeres, superando los varones los valores de mujeres posmenopáusicas.

Realizamos un análisis multivariante mediante paquete estadístico G-stat y se constata la relación de los distintos factores estudiados con los resultados obtenidos, siendo los más significativos los antecedentes familiares ($p<0,0002$), índice de masa corporal ($p<0,0005$), alimentación exenta de lácteos ($p<0,001$) y ausencia de ejercicio físico habitual ($p<0,0015$). Se consideró significativo $p<0,01$.

Conclusiones: De los resultados obtenidos consideramos como altamente preventivo detectar de forma precoz alteraciones en la BMD tanto de varones como de mujeres de cara a establecer planteamientos preventivos en cuanto a los factores de riesgo detectados y a tratar de conseguir los máximos niveles en el pico de masa ósea en personas jóvenes. En las osteopenias y osteoporosis detectadas, confirmar los diagnósticos e introducir lo más precozmente posible medidas de eficacia clínica demostrada.

9

EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO VIBRATORIO A 25 Hz SOBRE LA MASA ÓSEA DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

N. Gusi, A. Raimundo-Mendoza y A. Leal

U. Extremadura-U. Evora F. C. Deporte Hospital Cáceres Traumatología.

El ejercicio vibratorio ha sido muy efectivo para el incremento de la masa ósea en modelos animales, pero su efecto en humanos es desconocido y controvertido. El propósito es evaluar el efecto de un programa de ejercicio vibratorio de 8 meses sobre la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas.

Veintiocho mujeres posmenopáusicas, sanas y no entrenadas físicamente, fueron estudiadas en dos grupos: entrenamiento (n=14) y control (n=14). El entrenamiento consistió en 3 sesiones semanales de 20 minutos que incluían calentamiento, 10 minutos de movilidad del miembro inferior y 6 series de 1 minuto de vibración corporal a 25 Hz y 3 cm de oscilación vertical a partir de los pies mediante un vibrador (Galileo 2000, Novotec, GMBH, Pforzheim, Alemania), recuperando 1 minuto entre series. La persona se mantenía en pie con el tronco erecto verticalmente y una flexión de 60° en la rodilla. La DMO (g/cm³) fue medida en la columna lumbar y la zona de la cadera mediante técnica DXA (Norland Excell Plus). El estudio se basó en el análisis de la varianza para medidas repetidas de la DMO ajustado por el peso.

La DMO en el cuello del fémur de las mujeres que entrenaron en el vibrador aumentó un 2% (p respecto al control=.021) y descendió un 1,6% en el grupo control. La DMO en el trocánter aumentó un 1% en el grupo de entreno (p respecto al control=.095) y descendió un 1,2% en el grupo control. En cambio, la DMO de ambos grupos en la zona lumbar y el triángulo de Ward no varió de forma significativa. La ausencia de efectos en la zona lumbar puede atribuirse parcialmente a la flexión de rodilla que reducían el impacto mecánico en dicha zona.

En conclusión, el programa de ejercicio vibratorio a 25 Hz fue efectivo para prevenir la pérdida de masa ósea en el cuello del fémur en mujeres posmenopáusicas.

10

MASA ÓSEA Y EL CONSUMO COMBINADO DE ALCOHOL Y TABACO DE LAS JÓVENES DURANTE LOS FINES DE SEMANA

N. Gusi, A. Leal y A. Ortega

Universidad de Extremadura. Hospital Cáceres F. C. Deporte Traumatología.

Ante el incremento del consumo de alcohol y tabaco durante los fines de semana, este estudio pretende explorar las relaciones entre el uso combinado de ambas sustancias con la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres jóvenes.

Treinta y dos mujeres entre 18 y 25 años, sanas y no entrenadas físicamente, fueron distribuidas en dos grupos: fumadoras y bebedoras de alcohol sólo durante el fin de semana durante más de tres años (F-B, n=16) y otro control que no fumaban ni bebían (no F-B, n=16). La DMO (g/cm³) fue medida en la columna lumbar y la zona de la cadera mediante técnica DXA (Norland Excell Plus).

El análisis de la varianza de la DMO ajustado por el peso detectó valores significativamente más bajos en la columna lumbar L2-L4 (10%, p<0,05) y en el cuello del fémur (7%, p<0,05) de las F-B. Las F-B también mostraron valores más bajos en el trocánter y el triángulo de Ward, pero dicha tendencia no fue significativa estadísticamente (p>0,05). Por otro lado, el análisis de correlación entre la cantidad de alcohol medio ingerido (g/semana) por la F-B se asoció de forma significativa con una DMO de la columna lumbar menor (r²=0,68; p<0,01).

Concluimos que la combinación de alcohol y tabaco durante los fines de semana se asoció con una menor DMO en mujeres jóvenes, sobre todo en las que beben más alcohol. Por tanto, se recomienda tomar medidas preventivas para reducir la pérdida de masa ósea.

11

IMPACTO SOBRE LA MASA ÓSEA Y LA CALIDAD DE VIDA DE UN PROGRAMA DE TERAPIA FÍSICA ACUÁTICA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON FIBROMIALGIA

N. Gusi, A. Leal, P. Tomas-Carus

U. Extremadura. Hospital Cáceres F. C. Deporte Traumatología.

Atendiendo al bajo umbral de dolor en diferentes partes del cuerpo y los problemas de equilibrio de los pacientes con síndrome de fibromialgia (FM), se les recomienda ejercicio físico en agua templada. Sin embargo, pocos estudios han analizado longitudinalmente dichos programas y ninguno ha estudiado los efectos sobre la masa ósea. El propósito de este estudio es evaluar el impacto sobre la densidad mineral ósea (DMO), así como la salud relacionada con la calidad de vida (SrCAV) de un programa de ejercicio físico de un año en una piscina con agua caliente a 1,20 m de profundidad en mujeres posmenopáusicas con fibromialgia.

Se estudiaron veinticuatro mujeres [media (d.e.) edad 52 (10) años, postmenopáusicas 12 (5) años, duración de los síntomas de FM 20 (9) años] distribuidas en dos grupos: uno control (FMC, n=12) y otro de entrenamiento (FMT, n=12). El programa de ejercicio físico supervisado constó de 3 sesiones de una hora semanales que incluyeron ejercicios aeróbicos (20 minutos), propiocepción (10 minutos), 50 sentadillas de pierna unilaterales. La SrCAV se evaluó con el índice temporal del cuestionario EuroQol 5-D. Se midió la DMO en el cuello femoral, columna lumbar, trocánter y triángulo de Ward mediante técnica DXA (Norland Excell Plus). El estudio se basó en el análisis de la covarianza ajustado por la edad y el peso.

No se observaron cambios significativos en la DMO intragrupos en ninguno de los cuatro sitios (p>0,229) ni entre grupos (p>0,308). En cambio, la SrCAV aumentó significativamente (p=0,011) un 86% en las pacientes FMT y se redujo un 7% en el grupo control.

En conclusión, el programa de ejercicio en piscina mejoró la salud relacionada con la calidad de vida sin efectos adversos sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas con FM.

12

OSTEOPOROSIS. FACTORES DE RIESGO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA NO SELECCIONADA

F. Galdó*, J. Calaf*, J. C. Fernández* y Comité de Expertos en Salud y Menopausia. Reumatología. C. H. U. Juan Canalejo*. A Coruña. Ginecología. Hospital San Pablo. Barcelona**.

Introducción: Con el fin de concienciar a la población sobre la importancia social de la osteoporosis (OP) y para divulgar los métodos de prevención, se desarrollaron tres campañas durante los años 2001, 2002 y 2003 en diversas ciudades españolas, de las que se extrajeron diversas observaciones.

Material y métodos: Novartis Consumer Health dotó un autobús en el cual dos médicos realizaban, a voluntarios captados al azar, una encuesta sobre hábitos de vida y alimentación, así como sobre factores de riesgo y una densitometría con un aparato "DMB sonic Bone Profiler", informándole sobre la prevención de OP. La acción se complementó con charlas divulgativas.

Resultados: En tres años se realizaron un total de 7.184 encuestas útiles, 88% a mujeres, 94% mayores de 40 años y 41,66% mayores de 60 años. El 21,89% fumaba más de 10 cigarrillos/día. El 36,05% tenía un peso inferior a los 64 kg. La ingesta de lácteos que en la juventud era de una ración o menos en el 32,8%, en el momento actual tan sólo el 22,04% mantenía esta baja ingesta, mientras que el 60,99% toma dos o tres raciones. El 44,38% realiza ejercicio menos de una hora a la semana. El 27,59% afirma tener antecedentes familiares de OP o fractura ósea. Entre ellos el 18,68% tuvo alguna fractura ósea, el 17,61% dice tener facilidad para caerse y el 31,5% afirma tener problemas de visión a pesar de usar gafas. De 1.200 mujeres (16,7% de la muestra) responden que les cesó la menstruación antes de los 45 años, en el momento de la encuesta el 41,55% llevaba más de 10 años sin menstruación. Entre otras respuestas, llama la atención que 1.011 encuestadas (14,07% de la muestra) había tomado corticosteroides por vía oral en dosis superiores a 7,5 mg/día en algún período de su vida.

Conclusiones: Tratándose de un grupo no seleccionado que acude atraído por los medios de comunicación, llama la atención: la baja ingesta de calcio, el elevado número de personas que no hace ningún ejercicio, la escasa exigencia en cuanto al sentido de la vista y el alto porcentaje de menopáusicas precoces.

13

LOS FITOESTRÓGENOS GENISTEÍNA, DAIDZEÍNA Y RESVERATROL EJERCEN ACCIONES OSTEOGÉNICAS EN CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS HUMANAS

A.R. Gortázar, V. Alonso y P. Esbrit

Fundación Jiménez Díaz-UTE Servicio Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Madrid.

La deficiencia estrogénica asociada a la menopausia constituye la causa principal de la pérdida de masa ósea con la edad. Los efectos farmacológicos de los fitoestrógenos –como la genisteína (G), la daidzeína (D) y el resveratrol (R)– son de gran interés por su posible papel en el tratamiento de la osteoporosis.

Hemos analizado el efecto de estos fitoestrógenos, comparado con el del β -estradiol (E; el estrógeno natural más potente) sobre algunos marcadores osteoblásticos en la línea celular de osteosarcoma humano MG-63.

Las células subconfluentes se trataron durante 6 días, cambiando el medio cada dos días, con los agonistas para determinar la actividad de la fosfatasa alcalina y la formación de nódulos de mineralización. Además, se analizó la expresión de otros marcadores osteoblásticos. Para ello, las células confluentes se trataron durante 3 días en ausencia de suero con los agonistas. Estos fitoestrógenos, de modo similar al E, a 100 nM, inhibieron un 30% tanto la ALP como la formación de nódulos. Sin embargo, no afectaron a la actividad del factor de transcripción runx2 (utilizando EMSA) ni a la expresión proteica del receptor PTH1 en estas células (por transferencia western). Por otro lado, estos fitoestrógenos estimularon de modo similar, entre 0,1-100 nM, el ARNm de la osteocalcina y la expresión de la osteoprotegerina (OPG) (ARNm y proteína; por RT-PCR y transferencia western, respectivamente). Además, estos agentes inhibieron (E) o no afectaron al ligando del receptor del factor nuclear (NF)- κ B (RANK-L). Sin embargo, inhibieron de modo similar la expresión basal de la interleuquina-6 (IL-6) –a través del factor NF κ B–; aunque la D y el R fueron menos eficaces que los otros agonistas en inhibir la estimulación de la IL-6 inducida por la PTHrP (1-36).

Los efectos de los fitoestrógenos y del E sobre esta citoquina y la OPG fueron revertidos por el raloxifeno y el ICI 182,780, dos antagonistas de los receptores estrogénicos, en las MG-63. Estos hallazgos indican que los fitoestrógenos analizados ejercen acciones osteogénicas similares al β -estradiol *in vitro* en células osteoblásticas humanas.

14

EL PLATO YUXTA-EPIFISARIO Y SU VASCULARIZACIÓN COMO VECTOR DE LA FORMACIÓN DE LA EPÍFISIS Y DEL CRECIMIENTO DEL HUESO LARGO

M. P. Alonso Martínez, F. Navarrina Gámez, E. R. Meaños Melón, M. J. Muizulis Alonso, J. A. Navarrina Martínez, M. Tarrazo Antelo, D. Fernández Fernández y U. Novo Rivas
Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.
Servicio de Rehabilitación Hospital Clínico Universitario y Centro de Investigación Natalio A. Navarrina Verdecie. A Coruña.

El estudio de investigación se ha realizado en ratas albinas Sprague-Dawley de ambos sexos y se ha escogido este animal experimental debido a los conocimientos que sobre él existen, publicados por nuestra Escuela.

Es sumamente interesante que la microvascularización de la rata albina es la más extrapolable al humano. El plato yuxta-epifisario tiene una localización sobre la capa amorfa o matriz de la fisis. Demostramos en nuestra investigación que aquellos factores que alteran la microvascularización de esta zona tienen una respuesta sobre la fisis y, por tanto, sobre el crecimiento del hueso largo. La microvascularización del plato yuxta-epifisario es donada por la arteria epifisaria (rama yuxtaepifisaria), no sólo el aporte arterial tiene un gran valor, sino que el factor venoso en esta zona presenta características muy distintas, según los diferentes experimentos que aportamos.

Hemos usado para el estudio fisisario las técnicas histológicas usuales y aportamos la modificación de la técnica de azan (Navarrina-Alonso-Sanz), a través de la cual podemos observar nítidamente la evolución bioquímica e histológica de las diferentes capas fisisarias.

El estudio realizado en la rata albina tiene otro factor muy importante para definir nítidamente las distintas zonas microvasculares del hueso largo, dado que la presencia de la fisis constante en dicho animal nos permite la identificación de los vasos de cada región: epífisis, metafisis y diáfisis.

La patología ósea nos establece, según la evolución de la fisis, enfermedades que provienen de hiperplasias e hipoplasias fisisarias, que forman un conjunto de procesos de gran interés y repercusión clínica.

15

DEXA CENTRAL Y PERIFÉRICA. RELACIÓN CON FRACTURAS PREVALENTES

M. Ciriá, J. Fernández, L. Pérez-Edo, I. González, M. Coll, P. Benito y J. Carbonell

Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona.

Introducción: El diagnóstico de osteoporosis (OP) se lleva a cabo, hoy por hoy, por densitometría axial. Sin embargo, la escasez de equipos y el coste de la exploración obligan al uso de equipos periféricos, más accesibles. La validez de dichos equipos está en entredicho, sin haber logrado aún su validación definitiva para el diagnóstico de dicha patología. Por otro lado, la presencia de fracturas previas es un factor de riesgo de nueva fractura, siendo también la complicación más temible de esta enfermedad.

Objetivo: Presentamos el presente estudio para valorar el poder de la densitometría axial y el equipo periférico AccuDEXA para discriminar una población fracturada de una no fracturada.

Materiales y métodos: Se incluye en el estudio un total de 1.679 primeras exploraciones con DEXA axial entre el año 2001 y 2003 (Hologic QDR 1000, Hologic INC, Waltham, MA) en mujeres posmenopáusicas, y un total de 789 mujeres a las que se realizó AccuDEXA en falange distal. En ambos grupos se cumplimentó un cuestionario que incluyó la existencia de fracturas asociadas a OP, tanto vertebrales como de Colles y femorales. El criterio diagnóstico de OP fue el aceptado por la OMS para DEXA axial en columna y en cuello femoral, y una T-score de $\leq -2,5$ DE (ACCUEDEXA 1) y DE $-1,65$ DE en el ACCUEDEXA 2. Los resultados se expresan como odds ratio.

Resultados: Ambas poblaciones no mostraron diferencias significativas en edad. Las fracturas prevalentes fueron más frecuentes en la población en la que se realizó DEXA axial (fractura vertebral: 10,2 % frente a 3,4%, $p < 0,05$; fractura de Colles: 11,9% frente a 10,5% $p = ns$; fractura femoral: 3% frente a 1,6%, $p < 0,05$). La odds ratio para cada fractura y localización de DEXA se muestra en la tabla:

Tipo fractura	OP lumbar	OP femoral	Accudexa 1	Accudexa 2
Vertebral	ns	2,22 (1,92-2,56)	2,1 (1,3-3,5)	1,7 (1,3-2,3)
Femoral	ns	1,85 (1,44-2,37)	2,6 (1,4-4,7)	ns
Colles	ns	1,5 (1,26-1,79)	2,4 (1,8-3,3)	1,9 (1,6-2,3)

Conclusiones: El equipo periférico AccuDEXA se ha mostrado capaz de discriminar una población con fracturas prevalentes, incluso mejor que la densitometría clásica, pese a la menor prevalencia de fracturas que presenta su muestra. Este estudio puede indicar que el equipo periférico AccuDEXA puede tener un papel importante en el cribado de población con riesgo de fractura.

16

RELACIÓN ENTRE MASA ÓSEA Y CATECOLAMINAS EN POBLACIÓN GENERAL

J. C. Martín Escudero, J. L. Pérez Castrillón, F. Simal, D. Arzua, J. Bellido y J. Mena

Servicio Medicina Interna. Centro de trabajo Hospital Río Hortega. Valladolid.

Introducción: La relación entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el metabolismo óseo es conocida desde hace algún tiempo, no existiendo uniformidad en los resultados de los diferentes estudios experimentales, y son escasos los realizados en humanos.

Objetivos: Estudiar la relación entre catecolaminas urinarias, como expresión de actividad simpática, y masa ósea en población general.

Materiales y métodos: Se estudiaron 274 individuos, 124 varones y 150 mujeres, que formaban parte de la cohorte Hortega, estudio de morbilidad cardiovascular en el área oeste de la provincia de Valladolid. A todos se les determinaron catecolaminas fraccionadas en orina (dopamina, noradrenalina y adrenalina) en orina de 24 horas por HPLC y densidad mineral ósea en calcáneo con un aparato Pixi-Lunar (Lunar Corp, Madison, Wisconsin USA). Los datos se introdujeron en una base de datos Excel y fueron analizados con el programa SPSS.

Resultados: La edad media era de 54 ± 18 años, con un 55% de mujeres y un 45% de varones. Los valores de catecolaminas determinados estaban dentro de límites normales, y se encontró una asociación estadísticamente significativa ($r: 0,229$, $p = 0,0001$) entre dopamina urinaria y densidad mineral ósea (DMO) en calcáneo. Al realizar un análisis de regresión múltiple, se mantuvo la significación de la dopamina independiente de la edad, sexo y peso. Las otras dos catecolaminas no mostraban asociación estadísticamente significativa, a pesar de que la norepinefrina es el mejor marcador de actividad simpática.

Conclusiones: Existe una correlación positiva entre dopamina y masa ósea en población general. No hay relación entre actividad simpática y masa ósea en nuestra población.

17

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO COMO PREDICTORES DE OSTEOPOROSIS EN MUJERES

D. Fernández García, M. de la Higuera, R. Reyes García, G. Alonso, J. Mesa, P. Mezquita, J. J. Jiménez Moleón, F. Escobar-Jiménez y M. Muñoz-Torres
Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad metabólica ósea con una incidencia creciente y ligada a un conjunto de factores de riesgo. Sin embargo, estudios previos han cuestionado la capacidad de estos factores de riesgo para predecir densidad mineral ósea (DMO) con fiabilidad en la práctica clínica.

Objetivos: Analizar distintos parámetros de la historia clínica como elemento predictivo de OP ($T\text{-score} < -2,5$ DE) en una población de mujeres no seleccionada que acudieron a la Unidad de Densitometría Ósea del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Pacientes y métodos: Estudiamos 311 mujeres que fueron remitidas de forma consecutiva para efectuar una exploración densitométrica. Se determinó la DMO por DXA (Hologic QDR 4500) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT), y en todos los casos se completó un cuestionario protocolizado (*Historia Clínica SEIOMM*).

Resultados: Se evaluaron 311 mujeres (86% posmenopáusicas, 14% premenopáusicas), con una edad media de 58 ± 11 años. El 28,5% de los casos (32% posmenopáusicas frente a 8,7% premenopáusicas) cumplían criterios densitométricos de OP. El 10% de las pacientes presentaba una fractura por fragilidad prevalente (13 vertebrales, 11 Colles, 2 cadera, 7 otras). Los antecedentes ginecológicos (edad de la menarquía, edad de la menopausia, paridad, lactancia, amenorrea) y otros factores de riesgo (bajo peso, ingesta cálcica, consumo de alcohol, tabaco y cafeína) no se comportaron como variables predictoras de OP en esta población. La edad $>$ de 65 años (OR: 2,34; IC: 1,30-4,20; $p=0,004$), los antecedentes personales (OR: 4,04; IC: 1,88-8,65; $p=0,001$) o familiares de fracturas por fragilidad (OR: 2,21; IC: 1,20-4,06; $p=0,009$) y el estatus menopáusico (OR: 4,26; IC: 1,4-12,8; $p=0,01$) mostraron una asociación significativa con el diagnóstico de osteoporosis.

Conclusión: La evaluación de factores de riesgo muestra un pobre rendimiento para predecir DMO. Nuestros datos apoyan el cribado sistemático de OP en mujeres mayores de 65 años y en las que presenten antecedentes personales o familiares de fracturas por fragilidad.

18

EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE OPG Y RANKL EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA: RESULTADOS A 3 MESES

R. Reyes García, D. Fernández García, M. de la Higuera, P. Mezquita Raya, G. Alonso, J. J. Jiménez Moleón, M. E. Ruiz Requena, F. Escobar-Jiménez y M. Muñoz-Torres
Unidad Metabolismo Óseo. Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Diversos estudios han evidenciado que el efecto antirresorptivo de los bisfosfonatos es debido a la inhibición de la osteoclastogénesis. En este contexto, el sistema OPG-RANKL se considera un elemento crítico en la diferenciación y activación del osteoclasto. Sin embargo, no se ha establecido el efecto del alendronato sobre dichas citoquinas *in vivo*.

Objetivos: Determinar el efecto de la administración en 70 mg de alendronato/semana sobre las concentraciones séricas de OPG, RANKL y marcadores de metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

Pacientes y métodos: Seleccionamos 32 pacientes posmenopáusicas con criterios densitométricos ($T\text{-score} < -2,5$ DE) de osteoporosis (edad media 63 ± 7 años). Determinamos (basal y 3 meses) parámetros antropométricos básicos, bioquímica sérica elemental, marcadores de remodelado óseo, niveles séricos de OPG (ELISA KB 1011 Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany), RANKL total (RANKL ELISA K 1016 Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) y DMO (DXA; Hologic QDR 4500) en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF).

Resultados: Los niveles séricos de OPG ($6,8 \pm 1,3$ frente a $6,5 \pm 1,9$ pmol/ml) al igual que los de RANKL total ($771,4 \pm 1.294$ frente a $662,5 \pm 1.054$ pg/ml), no mostraron cambios significativos a los 3 meses de tratamiento ($p=0,2$ y $p=0,7$ respectivamente). Además, evidenciamos una disminución significativa de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina total ($76,2 \pm 11,9$ frente a $64,2 \pm 11,7$ UI/L; $p=0,001$), fosfatasa alcalina ósea (14 ± 7 frente a $4,2 \pm 4$ ug/ml; $p=0,001$), fosfatasa ácida tartrato resistente ($3 \pm 0,6$ frente a $2,5 \pm 0,5$ UI/L; $p=0,002$), osteocalcina ($2,3 \pm 1,6$ frente a $1,08 \pm 1,1$ ng/ml; $p=0,002$). No encontramos cambios significativos en los niveles de vitamina D y PTH.

Conclusiones: El tratamiento con alendronato en mujeres posmenopáusicas no produce cambios significativos en las concentraciones séricas de OPG y RANKL total, al menos a los 3 meses. La explicación a este hallazgo puede atribuirse a que el efecto inhibidor del remodelado óseo de este fármaco se asocie a otros mecanismos de acción o a que el efecto del fármaco sea dependiente del tiempo.

19

MICROARQUITECTURA EN 3-DIMENSIONES DE LA METAFISIS TIBIAL DE RATAS ORQUIDECTOMIZADAS Y TRATADAS CON PTH

S. Gómez, S. Luna, D. Serfati, C. de la Piedra y M. Díaz-Curiel
Servicio de Anatomía Patológica, Fisiopatología Ósea y Medicina Interna.
Universidad de Cádiz y Fundación Jiménez Díaz.

La rata adulta tras la orquidectomía pierde masa ósea y como esta pérdida ha de reflejarse en la microarquitectura trabecular, rescatamos un método microscópico para visualizar directamente estos cambios en 3-dimensiones.

Para ello las tibias procedentes de tres grupos de ratas macho de 12 meses (grupo 0, SHAM; grupo 1, orquidectomizadas (OQX) hace dos meses y medio; grupo 2, OQX+PTH orquidectomizadas hace dos meses y medio y desde entonces tratadas diariamente con $1\text{-}34$ PTH (4×10^{-6} g/kg/día subcutáneo) se cortaron en rodajas de $300 \mu\text{m}$ de espesor con una sierra circular de precisión de diamante (Isomet 1000) y a continuación se hicieron anorgánicas con hipoclorito sódico.

Las muestras se observaron con lupa microscópica (objetivo plan x2) y se fotografiaron con la mayor profundidad de campo posible para conseguir nitidez en los planos superpuestos. A continuación las muestras fueron digitalizadas en escala de grises de modo que a las trabéculas más cercanas a la lente se les asignó mayor contraste.

Aunque la microarquitectura de la metafisis tibial es compleja y varía de acuerdo con el plano de sección y el grupo, fue posible por comparación evidenciar que las trabéculas en el grupo OQX eran más delgadas que las del control. Contrariamente, las del grupo OQX+PTH eran más gruesas.

20

COMPARACIÓN DE LA SECRECIÓN Y EXPRESIÓN DE OPG EN CULTIVOS DE OSTEÓBLASTOS HUMANOS DE PACIENTES CON Y SIN OSTEOPOROSIS. RESPUESTA A ESTÍMULOS DE ESTRADIOL Y VITAMINA D3

M. Giner, M. J. Montoya, R. Pérez Temprano, M. A. Vázquez, R. Moruno, M. J. Miranda, M. J. Gómez Tejeda y R. Pérez Cano
Servicio Medicina Interna, Unidad Metabolismo óseo. Centro de Trabajo HUV Macarena. Sevilla.

El sistema OPG/RANKL es considerado actualmente como la vía efectora de comunicación entre osteoblastos y osteoclastos, y se conoce la existencia de receptores estrogénicos y para la vitamina D en osteoblastos con influencias sobre el crecimiento y la función celular.

Objetivo: Comparar los niveles proteicos y la expresión génica de OPG entre pacientes con osteoporosis primaria y pacientes no osteoporóticos, en cultivos primarios de osteoblastos humanos (hOB), tanto en condiciones basales como tras los tratamientos con 17-beta-estradiol (E2) y/o vitamina D3.

Material y métodos: Hemos realizado el cultivo de hOB a partir de biopsias óseas obtenidas de 8 pacientes que fueron sometidos a artrodesis de cadera o rodilla, dos de ellos por fractura osteoporótica y 6 por osteoartritis.

Cuantificamos los niveles de secreción proteica de OPG (ELISA) y su expresión genética (RT-PCR) en condiciones basales y tras incubación con E2 (10^{-7} M) y/o vitD3 (10^{-8} M) durante 24h.

Resultados: En todos los cultivos celulares hemos detectado secreción proteica de OPG, siendo los niveles inferiores en los pacientes osteoporóticos comparados con el grupo de osteoartritis. Tras el tratamiento estrogénico observamos un aumento de la secreción proteica de OPG en todos los cultivos que fue mayor con la asociación de estrógeno y vitamina D3 y máxima tras el tratamiento aislado de vitD3. El rango de incremento fue muy variable entre los distintos pacientes analizados. No observamos diferencias en la expresión genética de OPG en los hOB tratados con E2, aunque sí obtenemos un aumento de la expresión del ARNm de OPG en los cultivos tratados con VitD3.

Conclusiones: La secreción basal de OPG en hOB osteoporóticos es menor que en controles con osteoartritis. En ambos casos se induce un aumento de la secreción proteica tras la incubación con E2 y VD3, sin diferencias entre ambos grupos. Únicamente observamos un aumento de la expresión génica de OPG en las células tratadas con vitD3.

21

ESTUDIO PROSPECTIVO DE INCIDENCIA DE FRACTURAS ÓSEAS

M. A. Vázquez, I. García, M. J. Montoya, R. Moruno, M. J. Miranda, M. J. Gómez Tejada, R. Pérez-Temprano y R. Pérez Cano
Servicio Medicina Interna. Unidad de Metabolismo Óseo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivos: Estudio prospectivo a 10 años para conocer la incidencia de nuevas fracturas óseas en una población mayor de 60 años y los posibles factores de riesgo que favorecen la aparición de dicha fractura.

Material y métodos: Se han incluido 400 sujetos, 153 hombres (edad media de 71,3±10,8 años) y 247 mujeres (edad media 70,5±8,4 años), escogidos al azar de la provincia de Sevilla, que participaron en un estudio transversal de población realizado hace 10 años.

A todos ellos se les realizó una encuesta telefónica en la que se recogieron datos sobre aparición de nuevas fracturas óseas y localización de las mismas, propensión a la caída y edad de menopausia en las mujeres. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían datos de densitometría basal, en función de la cual fueron clasificados. A aquellos que refirieron haber sufrido una fractura o presentaban dorsalgia con antecedentes de caída se les solicitó un estudio radiológico para objetivar la posible fractura.

Resultados: De los 400 pacientes estudiados, 22 sufrieron una nueva fractura vertebral, de las cuales 16 fueron en mujeres y sólo 6 en hombres, siendo la tasa de incidencia global del 4%. Cuando los sujetos se clasificaron en función de su masa ósea, encontramos un 3,4% de las fracturas en los sujetos con masa ósea normal, un 3,9% en los osteopélicos y el 14,3% en osteoporóticos, teniendo este último grupo 4 veces más probabilidades de fracturarse que los sujetos con masa ósea normal. La incidencia de fracturas fue significativamente mayor en el grupo de mujeres (p=0,002), siendo en este grupo la propensión a la caída, el antecedente de fractura vertebral previa y la masa ósea los únicos factores de riesgo entre los estudiados, que favorecen la aparición de una nueva fractura vertebral. Tener alguna fractura previa en cualquier otra localización no aumentó el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral.

Conclusiones: La fractura vertebral es la complicación más frecuente en mujeres osteoporóticas mayores de 60 años. Una mayor propensión a la caída, una fractura vertebral previa y una baja masa ósea favorecen la aparición de nuevas fracturas vertebrales.

22

COMPARACIÓN DE FRACTURAS DE CADERA EN HOMBRES Y MUJERES. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

M. J. Montoya, C. Escorial, M. A. Vázquez, M. J. Miranda, R. Moruno, M. J. Gómez de Tejada y R. Pérez-Cano
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Metabolismo Óseo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

La fractura de cadera es la complicación más temida en la osteoporosis. Los estudios que analizan aspectos epidemiológicos, factores asociados a este tipo de fracturas y frecuencia de otras fracturas en estos pacientes son escasos y se han realizado de forma aislada.

Objetivos: Valorar la masa ósea (DMO), la frecuencia de fracturas osteoporóticas, los factores asociados a la fractura actual y los niveles séricos de parámetros relacionados con el metabolismo óseo en un grupo de pacientes con fractura de cadera reciente y comparar los resultados con los obtenidos con controles sin este tipo de fractura.

Material y métodos: Se estudian 125 personas, 81 con fracturas de cadera (Fx C), 24 hombres y 57 mujeres y como grupo control 44 sin fracturas (C), 25 hombres y 19 mujeres a los que se exigió función renal normal (Cr< 1,5 mg%). Valoramos DMO de columna y fémur (DEXA QDR 1000), encuesta sobre estilo de vida, ingesta de fármacos, enfermedades concomitantes, niveles séricos de H. sexuales, vit D, PTH (ELISA y RIA) y prevalencia de deformidades vertebrales radiológicas (radiografía de columna lateral dorsal y lumbar).

Resultados: No encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres con Fx C, salvo en la edad (mujeres 81±8, hombres 76±11 años) y en los niveles de estradiol (mujeres 15,6±15,4, hombres 30±26 pg/m). Los hombres y las mujeres con Fx C presentaron significativamente un menor índice de masa corporal (IMC), DMO, niveles séricos de Ca y estradiol y unos mayores niveles de FAO. Los factores que estuvieron significativamente relacionados con una mayor frecuencia de fracturas de cadera fueron el padecer una fractura previa (Colles o cadera), un valor de DMO en rango osteoporótico o una menor actividad física.

Conclusiones: No existen diferencias importantes entre hombres y mujeres con fractura de cadera. Los factores asociados con mayor riesgo de fracturas de cadera son una baja masa ósea, padecer otra fractura previa y una menor actividad física.

23

ALTERACIONES EN EL TRANSCRIPTOMA DEL TEJIDO ÓSEO EN ARTROSIS

E. Gil-Garay, L. Álvarez, M. Rodríguez, L. Munuera y N. Vilaboa
Servicio Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La artrosis primaria es un trastorno osteoarticular con gran incidencia en la población de mayor edad y cuya etiología no está totalmente esclarecida. De forma clásica se ha dado una mayor importancia a la alteración del cartilago y se han considerado secundarias las modificaciones del hueso subcondral. El hecho de que en pacientes con artrosis se haya observado engrosamiento trabecular, así como diferentes alteraciones bioquímicas en tejido óseo de regiones anatómicas alejadas de las articulaciones afectadas sugiere la posibilidad de que la artrosis sea una alteración primaria del tejido óseo que produce un aumento en la rigidez ósea. Esta alteración comprometería la capacidad de amortiguación de la carga del tejido óseo en la articulación produciéndose la degeneración del cartilago articular.

Con el fin de determinar si en la artrosis el tejido óseo está afectado de forma sistémica, en nuestro laboratorio hemos abordado el estudio de los posibles cambios en los perfiles de expresión génica de hueso alejado del foco artrósico. Para ello hemos empleado microarrays de ácido desoxirribonucleico (ADN) que permiten el análisis simultáneo de la expresión de 8.327 genes. Hemos comparado los perfiles de expresión génica de muestras de cresta ilíaca procedentes de pacientes sometidos a artroplastias de cadera con los de donantes no afectados por la enfermedad. Los datos recogidos hasta la fecha indican que el tejido óseo de zonas anatómicamente alejadas del foco artrósico muestra alteraciones significativas en los patrones de expresión de numerosos genes. En concreto, hemos observado diferencias en los niveles de expresión de genes relacionados con: a) la biología celular ósea: receptor de calcitonina, BMP 6, receptor de BMP tipo II, bamacan, colágeno tipo I α1, colágeno tipo XVII α1, procolágeno tipo III, FOS B; b) procesos metabólicos básicos; c) procesos de transcripción; d) regulación del ciclo celular; e) rutas de degradación de proteínas; f) transportadores de solutos, entre otros. Estos resultados indican que la artrosis puede implicar alteraciones significativas del transcriptoma óseo en localizaciones alejadas de las articulaciones afectadas.

24

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET: DIFERENCIAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS ENTRE DOS PERÍODOS DE TIEMPO

J. González Domínguez, P. Font, I. Gómez Gracia, A. Salmoral, J. M. Quesada*, J. Carpintero** y E. Collantes
Servicio de Reumatología, Endocrinología* y Traumatología**.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Objetivos: Evaluar si existían diferencias clínico-radiológicas entre pacientes con enfermedad ósea de Paget (EP) atendidos entre dos diferentes períodos de tiempo.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 58 pacientes con EP. Se consideraron dos períodos de tiempo de 8 años, (I) de 1987-1994, que incluyó a 22 varones (V) y 16 mujeres (M) y (II) de 1995 a 2003 con 10 V y 10 M.

Análisis de variables clínico-radiológicas: edad, sexo, historia familiar, localización ósea y extensión, complicaciones y tratamiento. Estudio estadístico.

Resultados: En el grupo I la edad media fue de 69,7± 7,5 años y en el grupo II fue de 64,5 ± 11,3 (p< 0,03). La distribución de la lesiones RX fue el siguiente:

— En grupo I: pelvis (68,4%), fémur (36,8%), cráneo (28,9%), raquis (31,6%).
— En el grupo 2: pelvis (45%), fémur (15%), cráneo (25%), raquis (25%).

Entre las complicaciones: Coxopatía grupo I (31,6%) frente al grupo II (10%).

Conclusiones: En el período más reciente, pacientes con diagnóstico de EP más jóvenes. Menor frecuencia de afectación en pelvis y fémur, así como menor frecuencia de coxopatía patética.

25

FRACTURA DE CADERA: DIFERENCIAS EN LA INCIDENCIA A LO LARGO DE 10 AÑOS. ESTUDIO EN POBLACIÓN URBANA Y RURAL

J. González Domínguez, P. Font, I. Gómez Gracia, A. Salmoral, J. M. Quesada*, E. Collantes y P. Carpintero**

Servicio de Reumatología, Endocrinología*, Traumatología**. Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba.

Objetivos: Comparar la incidencia de fracturas de cadera (intraarticular y extraarticular) en población urbana y rural a lo largo del tiempo.

Pacientes y métodos: Grupo I (1992): 312 fracturas (fr) que incluían 243 mujeres (M) y 58 varones (V). Grupo II (2003): 497 fr (388 M y 117 V). Datos epidemiológicos: edad, sexo, tipo de fractura, distribución geográfica. Comparación de tasa de incidencia en mayores de 50 años. Estudio estadístico.

Resultados: Grupo I (1992): edad media M = 78 ± 9,5 años, V = 72,5 ± 1,5 años. Incidencia de fr. urbanas M: 341,5, V: 113,8, fr. rurales M: 330,18, V: 89. Grupo II (2003): edad media M = 80,3 ± 5,3 años, V = 80,6 ± 5,8.

Incidencia de fr. urbanas M: 351,9, V: 207,5, fr. rurales M: 792,4, V: 195,8. Moderado aumento en fr. intraarticulares (2003) en M rurales y V urbanos y rurales, moderado aumento en fr. extraarticulares en V rurales y urbanos y marcado aumento de incidencia en M rurales (1992): 168,8 frente a (2003): 569,9.

Conclusiones: Mayor incremento de lo esperado de la incidencia de fractura de cadera extraarticular en mujeres rurales, debido probablemente a otros factores diferentes al envejecimiento.

26

PREOCUPACIONES EN SALUD Y SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS QUE INICIAN TRATAMIENTO CON RALOXIFENO

J. Ferrer, M. Fuentes, M. Grifols, N. Perulero y X. Badía
Servicio de Ginecología. Hospital General de Asturias. Oviedo.

Objetivos: Desarrollo y validación de un cuestionario para conocer las preocupaciones en salud y satisfacción con el tratamiento, en pacientes posmenopáusicas que inician tratamiento con raloxifeno.

Métodos: *Fase elaboración:* se desarrollaron los cuestionarios en tres etapas: 1) revisión de la literatura, 2) focus grup pacientes piloto (n=10), 3) grupo de expertos (n=5). Se elaboró un cuestionario de preocupaciones en salud (12 ítems) y otro de satisfacción con el tratamiento (13 ítems). *Fase validación:* se realizó un estudio epidemiológico, prospectivo y multicéntrico en el que participaron Centros de Asistencia Primaria (CAP) de toda la geografía española. Se incluyeron mujeres mayores de 50 años en las que a juicio clínico estuviera indicado iniciar tratamiento con raloxifeno para la osteoporosis entre mayo 2001-2002. En la visita basal se recogieron variables socio-demográficas, clínicas y se administró el cuestionario de preocupaciones en salud, repitiéndose este último a los 3-12 meses. El cuestionario de satisfacción con el tratamiento se administró a los 3 y 12 meses.

Resultados: Participaron 721 mujeres. En la visita basal el 58% se mostraron bastante o muy preocupadas por su salud actual y el 69,7% mostraron preocupación porque ésta empeorara en los próximos años. La mayor preocupación era perder memoria y/o lucidez (60%), quedarse parálisis (59%), perder autonomía (56%) y tener mucho dolor (54%). El porcentaje de pacientes bastante-muy satisfechas con la medicación se mantuvo constante a lo largo del estudio (83%); un 86% de las mismas refirió estar dispuesta a tomar la medicación el resto de su vida.

Conclusiones: Las pacientes posmenopáusicas que inician tratamiento con raloxifeno refieren un alto grado de preocupación por su salud. La satisfacción con el tratamiento es alta y se mantiene estable a lo largo del tratamiento.

27

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET CON AFECTACIÓN DE CALOTA CRANEAL

P. Peris, L. Álvarez, N. Gualabens, S. Vidal-Sicart, H. Solberg, P. Cloos, A. Monegal, J. L. Bedini, F. Pons y A. M. Ballesta

Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. Nordic Bioscience, Denmark. Unidad de Patología Metabólica ósea.

Los pacientes con enfermedad de Paget (EP) con afectación de calota craneal suelen presentar un marcado aumento de los marcadores de remodelado óseo. Sin embargo, se desconoce su efecto sobre la respuesta al tratamiento. El objetivo de este estudio ha sido valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con EP con y sin afectación de calota craneal y comparar la utilidad de los nuevos marcadores de remodelado óseo en la valoración de estos pacientes.

Metodología: Se incluyeron 37 pacientes con EP (9 con afectación de calota) que fueron tratados con tiludronato (400 mg/d x 3 m) y 26 controles sanos. Se determinaron los siguientes marcadores de formación: FAT, FAO y PINP, y de resorción ósea: α -CTX, β -CTX y NTX en orina, al mes y 6 m de finalizar el tratamiento (tto). Se realizó una gammagrafía ósea cuantificada al inicio y a los 6 m. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: pacientes con afectación de calota (grupo 1), pacientes sin afectación de calota (grupo 2) y pacientes sin afectación de calota, pero con similar actividad gammagráfica que los pacientes con afectación de calota (grupo 3).

Resultados: Los pacientes con afectación de calota tenían unos valores significativamente más altos en todos los marcadores analizados comparados con los del grupo 2 y similares a los del grupo 3 (excepto para el NTX, que era más alto en el grupo 1). El α -CTX fue el marcador que estaba más aumentado en este grupo de pacientes. A los 6 meses de finalizar el tto el porcentaje de pacientes con normalización de los marcadores fue: en pacientes del grupo 1: 33% para FAT, 22% para FAO, 0% para PINP, 13% para NTX, 17% para α -CTX y 17% para β -CTX; en pacientes del grupo 2: 71% para FAT, 71% para FAO, 63% para PINP, 54% para NTX, 48% para α -CTX y 52% para β -CTX; en pacientes del grupo 3: 60% para FAT, 60% para FAO, 50% para PINP, 33% para NTX, 31% para α -CTX y 38% para β -CTX.

Conclusión: Los pacientes con EP con afectación de calota craneal presentan un marcado aumento del recambio óseo y una menor respuesta al tratamiento con bisfosfonatos. Estos resultados sugieren que estos pacientes probablemente deben tratarse con dosis más altas de bisfosfonatos o durante un tiempo más prolongado.

28

EVALUACIÓN DE LA ULTRASONOGRAFÍA CUANTITATIVA DEL CALCÁNEO EN PACIENTES TRASPLANTADOS

G. Martínez, E. García, A. Escalona, E. Jódar, E. Moreno y F. Hawkins
Hospital 12 de Octubre. Servicio de Endocrinología. Madrid.

La osteoporosis es una de las complicaciones más frecuentes y que más deterioran la calidad de vida tras el trasplante. El papel de la ultrasonografía cuantitativa del calcáneo (QUS) en estos pacientes no ha sido establecido. Nuestro objetivo es evaluar la QUS como método para identificar a los pacientes trasplantados con osteoporosis. Se evaluaron de forma transversal 140 pacientes trasplantados (85 tx. hepático, 55 tx. cardíaco). La edad media era de 53,6 ± 12,5 años y el tiempo medio desde el trasplante de 67,9 ± 53,3 meses. La BMD se evaluó mediante DXA con densitómetro Hologic QDR 4500 (Hologic Inc, MA, USA) en columna y cadera, y en el calcáneo mediante QUS con aparato Sahara® (Hologic Inc, MA, USA). A partir de dos parámetros obtenidos de la QUS, la velocidad del sonido (SOS, m/s) y la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA, dB/MHz), se obtuvieron el índice ultrasonográfico cuantitativo (QUI) y la BMD estimada del calcáneo para cada paciente. La T-score del QUI se obtuvo a partir de los valores de normalidad española.

Resultados: A partir de las mediciones con DXA y siguiendo los criterios de la OMS, el 53% de los pacientes tenía osteopenia y el 17% tenía osteoporosis. Se observó correlación significativa entre los parámetros QUS (BUA, SOS y QUI) con la BMD mediante DXA ($r=0,35-0,44$; $p<0,001$). Mediante curvas ROC se estudió la utilidad de la QUS para identificar a los pacientes con osteoporosis densitométrica (tabla). Para obtener la máxima sensibilidad (5% de falsos negativos), el punto de corte del T-score QUI debe situarse en -0,6 DE, siendo la especificidad en este punto de 42%. Para minimizar los falsos positivos (5%) el punto de corte debería situarse en -2,1 DE.

Parámetro QUS	Área bajo la curva	IC 95%	p
SOS	0,805	0,707-0,903	<0,001
BUA	0,742	0,625-0,859	<0,001
T-score QUI	0,777	0,669-0,886	<0,001

Conclusión: En pacientes con trasplante hepático y cardíaco, existe correlación significativa entre los parámetros QUS y la BMD lumbar y femoral. El QUS puede tener un papel como método de cribaje en este tipo de pacientes.

29

INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS SOBRE LA MASA ÓSEA DETERMINADA POR ULTRASONOGRAFÍA DE CALCÁNEO

J. L. Callejas, N. Ortego, L. López-Pérez, M. N. Benticuaga, A. Fernández Moyano*, M. D. Navarro* y M. V. Bermudo*.

Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada. *Servicio de Medicina. Hospital San Sebastián. Écija. Sevilla.

Introducción: La ultrasonografía cuantitativa de calcáneo (QUS) puede predecir el riesgo de fractura osteoporótica de forma similar a la densitometría axial (DEXA), convirtiéndose en una alternativa. La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) obtenida por DEXA se ha correlacionado con diversos factores de riesgo (FR).

Objetivos: Estudiar la correlación entre los FR y la DMO determinada por QUS.

Pacientes y métodos: Estudio poblacional de 1.134 mujeres mayores de 50 años, posmenopáusicas de Écija en el período comprendido entre mayo de 2002 y junio de 2003. Se elaboró un protocolo para la recogida de datos clínicos y demográficos (edad, peso, talla, IMC, edad de la menopausia, tiempo desde menopausia, ingesta de calcio mediante encuesta dietética, tabaquismo, actividad física, antecedentes familiares de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Se obtuvo el índice de Stiffness (IS) mediante la realización de una QUS (Sahara Hologic) en calcáneo derecho.

Resultados: Las características demográficas y la prevalencia de los distintos FR se expondrán en tablas. En el análisis multivariante los factores relacionados de forma significativa con la pérdida de DMO fueron la edad, el peso, la menopausia precoz, el tabaquismo, el sedentarismo y los antecedentes familiares de osteoporosis.

Conclusiones: Los FR clásicos asociados a la pérdida de DMO por DEXA también se correlacionan con el IS obtenido por QUS.

30

RENDIMIENTO DE LA ULTRASONOGRAFÍA DE CALCÁNEO PARA DISCRIMINAR FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

J. L. Callejas, N. Ortego, I. Aomar, A. Pardo, C. Palmero*, J. Delgado* y F. J. Sotillo*

Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada. *Servicio de Medicina. Hospital San Sebastián. Écija. Sevilla.

Introducción: El punto de corte diagnóstico de osteoporosis por DEXA de la OMS puede no ser apropiada para otras técnicas con la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo (QUS).

Objetivos: Calcular el mejor punto de corte por QUS para discriminar fracturas osteoporóticas.

Pacientes y métodos: entre mayo de 2002 y junio de 2003 estudiamos a 1.134 mujeres mayores de 50 años, posmenopáusicas de Écija, Sevilla. Elaboramos un protocolo para recogida de variables demográficas y factores de riesgo de osteoporosis. Consideramos fractura osteoporótica (FO) cuando ocurrió con un traumatismo menor o espontáneamente. Para estudiar la prevalencia de fracturas vertebrales se realizó radiografía lateral de columna, aplicando criterios de Genant. Con una curva ROC obtuvimos el punto de corte del índice de Stiffness (IS) para la clasificación de los pacientes con y sin fractura.

Resultados: 156 (13,8%) de las mujeres tuvieron FO. Las fracturadas tuvieron significativamente mayor edad y tiempo de evolución desde la menopausia, y menor IS y T-score. La prevalencia de menopausia precoz, tabaquismo y antecedentes familiares de osteoporosis fue también significativamente mayor. El IS que alcanzó un mayor balance entre sensibilidad (S) y especificidad (E) fue de -1,9 ds (S:85,3%, E:75,4%).

Conclusiones: El IS de -1,9 ds fue el punto de corte con mayor S y E para discriminar entre pacientes con y sin fractura osteoporótica.

31

FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS COMO PREDICTORES DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA LUMBAR EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS RECIENTES

J. A. Blázquez, L. Navarro, F. Mateos y J. del Pino*

Análisis Clínicos. Medicina Interna. Hospital Universitario de Albacete. Departamento de Medicina*. Hospital Universitario de Salamanca*.

Objetivo: estudiar la posible asociación de los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas con la masa ósea en una población de mujeres posmenopáusicas recientes sanas.

Sujetos y métodos: Seleccionamos al azar una muestra de 183 mujeres posmenopáusicas, de 51 a 56 años, en el área de salud de Albacete, sin ninguna enfermedad relevante ni tratamiento antirresortivo. Mediante un cuestionario se recogieron los factores de riesgo agrupados por: antecedentes familiares, fenotipo, historia de vida fértil, hábitos de vida, dolor óseo, caídas recurrentes y fracturas previas. Se realizó una DXA AP de columna lumbar L₁-L₄ (Norland). Hemos estudiado la correlación mediante el modelo de regresión lineal (criterio de salida de variables: p<0,1).

Resultados: Véase la tabla.

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados Beta	t	p
	B	Error típ.			
(Constante)	0,418	0,173		2,410	0,017
IMC	0,007	0,002	0,239	3,253	0,001
Años fértiles	0,007	0,004	0,123	1,685	0,094
Alcohol	-0,004	0,002	-0,143	-1,977	0,050
Calcio lácteos	6,129E-05	0,000	0,222	3,061	0,003
Caídas recurrentes	-0,070	0,032	-0,157	-2,174	0,031

Variable dependiente: DMO L₁-L₄

Conclusiones: El IMC y la ingesta de calcio de los lácteos son los principales factores predictivos de la masa ósea lumbar. La ingesta de alcohol y el número de años fértiles pueden ser factores secundarios. Además, encontramos asociación entre las caídas recurrentes y la masa ósea.

32

¿PENSAMOS EN OSTEOPOROSIS SECUNDARIA EN ATENCIÓN PRIMARIA?

S. Álvarez, C. Carbonell, F. Gómez, M. Abizanda, M. Gómez y A. Rodríguez

Centro de Salud de Marbella, Barcelona, Getafe, Barcelona, Madrid, Palmas de Gran Canaria.

La osteoporosis (OP) inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria a fármacos.

Nuestra hipótesis es que los enfermos que reciben crónicamente tratamiento con corticoides, que acuden a las consultas de Atención Primaria, en un alto porcentaje no son evaluados y/o tratados adecuadamente de su mayor riesgo de OP y fracturas osteoporóticas.

Existen guías de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides que debemos aplicar en Atención Primaria, así como en especializada.

Material y métodos: Es un estudio multicéntrico (6 centros de Atención Primaria) descriptivo, transversal. Se incluyeron a todas las personas que estuvieran tomando, o que hubieran tomado, corticoides por vía oral durante un tiempo > a 3 meses.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, peso, tiempo de tratamiento, dosis y tipo de corticoide, enfermedad subyacente, realización o no de DEXA, o ecografía ósea, presencia de fracturas osteoporóticas, años desde el inicio del tratamiento hasta la fractura, tratamiento con calcio, vitamina D, antirresortivos.

Resultados: Los datos se están procesando, pero estarán para la reunión monográfica en Cáceres, creyendo que son de gran interés.

Conclusión: Muy bajo porcentaje de enfermos córtico-dependientes evaluados y/o tratados adecuadamente, según las recomendaciones de las guías para el manejo de la OP por glucocorticoides. Desde Atención Primaria podemos realizar una tarea importante en identificar a los pacientes con mayor riesgo de OP y fractura e instaurar las medidas oportunas para evitar la aparición de las fracturas.

33

RELACIÓN ENTRE LAS VITAMINAS LIPOSOLUBLES (A, D Y E) Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

J. M. Mata-Granados, M. D. Luque de Castro y J. M. Quesada-Gómez
 Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía.
 Córdoba. Unidad de I+D+I. Sanyres. Córdoba. Departamento de Química analítica.
 Universidad de Córdoba.

La vitamina D está reconocida en la patogénesis, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, pero hay evidencias consistentes de que otras vitaminas liposolubles también desempeñan un papel significativo. La vitamina K aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce las fracturas. El exceso de vitamina A estimula la resorción ósea, inhibe la formación y produce pérdida ósea; la hipervitaminosis A, aun subclínica, disminuye la DMO y aumenta el riesgo de fractura. La importancia de la vitamina E es poco conocida, una ingesta insuficiente de ella aumenta el riesgo de fractura.

El papel de la vitamina E sobre el metabolismo óseo no está claramente establecido, por ello evaluamos las relaciones entre las vitaminas A (retinol) y E (α -tocoferol) y la DMO en mujeres menopáusicas sanas. La población del estudio abarca 232 mujeres menopáusicas sanas enviadas para cribado de osteoporosis. Las vitaminas A, E y D se midieron por un método de cromatografía líquida de alta eficiencia previamente descrito por nuestro grupo. La DMO se midió en columna lumbar (LS) y cuello femoral (CF) por densitometría ósea DEXA (Hologic QDR1000 Hologic, Francia). Los niveles séricos de vitamina E en mujeres posmenopáusicas fueron semejantes a grupo control $8 \pm 3,3$ frente a 11 ± 3 mg/l. Los niveles de vitamina E son más bajos en mujeres posmenopáusicas osteopénicas que las que tienen masa ósea normal ($T\text{-score} < -1$) ($12,6 \pm 1$ frente a $10,9 \pm 0,5$, $p < 0,03$). Evidenciamos correlaciones lineales entre la vitamina E y la DMO de CL ($r = 0,17$; $p < 0,03$). Las vitaminas E y A ($r = 0,40$; $p < 0,0001$); vitamina E y colesterol total ($r = 0,213$, $p = 0,007$) o LDL ($r = 0,26$; $p < 0,0001$). Nuestros datos apoyan la importancia de las vitaminas E y A, además de la D, en la salud ósea y su posible papel en la patogénesis de la pérdida ósea en el envejecimiento. Los mecanismos de esta acción y su relevancia merecen una investigación adecuada, fundamental para determinar el correcto empleo de las vitaminas A, D y E en suplementación, y fortificación de comidas, zumos y leches y derivados.

Trabajo patrocinado por Sanyres XXI; Grupo PRASA. Córdoba y Fondo de Investigación de la Junta de Andalucía (96/02). Grupo PAI CTS 413 Junta de Andalucía.

34

LOS POLIMORFISMOS DEL PROMOTOR CDX-2 DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) Y RIESGO DE OSTEOPOROSIS

J. M. Quesada Gómez, R. Cuenca Acevedo, A. Casado y L. Barrios Gabriel Dorado
 Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía.
 Córdoba. Unidad de I+D+I. Sanyres. Córdoba. Departamento de Biología Molecular.
 Universidad de Córdoba.

Se ha descrito la relación entre los polimorfismos de la región promotora del gen del VDR (*cdx-2*) y la densidad mineral ósea/riesgo de fractura, por lo cual es interesante estudiar la asociación entre este polimorfismo y la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas de otros grupos étnicos.

Efectuamos un cribado previo en una cohorte de 225 mujeres posmenopáusicas empleando la técnica de *DNA pooling*. Evidenciamos que el alelo A protege de la osteoporosis χ^2 , $p = 0,018$; OR: $-0,61$).

A continuación evaluamos la asociación VDR (*cdx-2*) y DMO mediante estudio genotipado individual aplicando un método original alelo específico, empleando PCR cuantitativa a tiempo real (QRT-PCR). Las reacciones se desarrollaron como sigue: un ciclo desnaturalizante y activación de *AmpliTag* Gold a 94°C durante 7 min; tres ciclos desnaturalizantes a 94°C durante 25 seg, hibridación a 59°C durante 25 seg y extensión a 72°C durante 20 seg. Hemos encontrado las frecuencias genotípicas siguientes: 8% AA (adenina en la posición -3731 relativa al comienzo del lugar de la transcripción del gen humano *vdr* 5'-ATAAAACTTAT-3'), 58% GG (guanina en posición -3731 5'-GTAAAACTTAT-3') y 34% AG (heterocigoto). Distribución genotípica para $T\text{-score} < -2,5$ GG frente a GA OR: $0,57$; $p < 0,05$.

El método de mezclas de ADN ("*DNA pooling*") es una herramienta válida para el cálculo de las frecuencias alélicas en poblaciones. El alelo A del polimorfismo CDX-2 del gen VDR está asociado con una mayor DMO en la población de mujeres posmenopáusicas estudiadas. Las mujeres posmenopáusicas heterocigóticas (GA) tienen menor riesgo de osteoporosis en la población estudiada. El genotipado del polimorfismo CDX-2 del gen VDR junto con otros factores reconocidos de riesgo, participa en el desarrollo de un modelo eficiente en el cribado de osteoporosis.

Trabajo patrocinado por Sanyres XXI; Grupo PRASA. Córdoba y Fondo de Investigación de la Junta de Andalucía (96/02). Grupo PAI CTS 413 Junta de Andalucía.

35

POLIMORFISMO $A^{163}G$ EN EL PROMOTOR DEL GEN DE LA OSTEOPROTEGERINA CANDIDATO PARA LA EVALUACIÓN DE OSTEOPOROSIS

A. Casado, R. Cuenca Acevedo, L. Barrios, G. Dorado y J. M. Quesada Gómez
 Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía.
 Córdoba. Unidad de I+D+I. Sanyres. Córdoba.

Los osteoblastos expresan el ligando de membrana RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear B), y osteoprotegerina (OPG), que se unen al receptor de membrana RANK de las células hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos y osteoclastos maduros. El sistema osteoprotegerina-RANKL regula la diferenciación y la actividad de los osteoclastos y actúa como un regulador paracrino del remodelado óseo, controlando la resorción ósea. Los genes codificantes se plantean como importantes candidatos en la búsqueda de marcadores moleculares para el diagnóstico de enfermedades óseas como la osteoporosis. Para el gen de la OPG de 29kb, compuesto de 5 exones, se han descrito varios polimorfismos que se relacionan con la prevalencia de fracturas osteoporóticas.

Estudiamos la relación del polimorfismo $A^{163}G$ en el promotor del gen de la OPG con la densidad mineral ósea en una población de 225 mujeres posmenopáusicas. Para el genotipado de las muestras se ha utilizado una técnica de PCR a tiempo real (QRT-PCR) específica de alelo y en tubo único, en la que los dos posibles productos de PCR se han discriminado por su temperatura de fusión. Los experimentos se realizaron en el termociclador a tiempo real LightCycler (Roche). El alelo A fue más abundante en la población estudiada (89,6%) que el alelo G (10,4%). Según criterios de la OMS atendiendo a la densidad de masa ósea, la población se dividió en tres grupos: normales ($T\text{-score} > -1$, $n = 91$); osteopénicas ($-1 > T\text{-score} > -2,5$, $n = 49$) y osteoporóticas ($T\text{-score} < -2,5$, $n = 85$). Las frecuencias alélicas en cada uno de estos grupos fueron normales: A: 90,1% y G: 9,9%, osteopénicas 88,8% A y 11,2% G y de 89,4% A y 10,6% G en osteoporóticas. La distribución genotípica observada en los tres grupos fue: 80,2% AA : 19,8% AG : 0,0% GG en normales; 81,6% AA : 14,3% AG : 4,1% GG en osteopénicas y 81,2% AA : 16,5% AG : 2,3% GG en osteoporóticas.

Nuestros resultados confirman que el alelo G es poco frecuente también en nuestra población y que las mujeres homocigotas GG tienen menor densidad mineral ósea.

36

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SEVERA Y CON TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Rodríguez-García, C. Gómez, *L. G. Diéguez, *M. Rodríguez, **M. T. Fernández Coto, M. Naves y J. B. Cannata-Andía
 Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. *Digestivo y **Bioquímica.

Los estados de déficit o de insuficiencia de vitamina D son muy prevalentes en la población general y se han descrito niveles bajos de 25 OH vitamina D en pacientes con insuficiencia hepática severa y en estadios iniciales del trasplante hepático.

El objetivo del estudio ha sido evaluar los niveles de 25 OH vitamina D en 38 pacientes con insuficiencia hepática severa en lista de espera de trasplante y 39 pacientes con trasplante hepático a lo largo de los dos años del programa de trasplante hepático de nuestro centro, así como analizar la influencia de la suplementación con vitamina D en la evolución de los valores de masa ósea de los pacientes.

Se estudiaron 30 hombres y 8 mujeres con insuficiencia hepática severa y 25 hombres y 15 mujeres portadores de trasplante. Se determinaron los niveles de PTH, 25 OH vitamina D, 1-25 OH vitamina D y la masa ósea a nivel de columna lumbar y cadera mediante DXA (Hologic QDR 1000), repitiéndose al año la misma valoración.

Los niveles de 25OH-vitamina D en pacientes con insuficiencia hepática severa y trasplantados hepáticos fue 18 ± 12 ng y 23 ± 12 ng respectivamente; siendo < 30 ng/ml en el 83% y 67,7% de los casos, porcentaje superior al encontrado en la población general en los pretrasplantados. En las mujeres pretrasplantadas los valores de 25 OH vitamina D se correlacionaron con los de calcitriol ($r = 0,83$; $p < 0,05$), implicando dependencia de sustrato. Los valores de masa ósea en pacientes trasplantados hepáticos categorizados según los criterios de la OMS en la densitometría inicial y al año tras suplementación con vitamina D fue (DMO en columna lumbar: normal 47,4% frente a 68,4%, osteopenia 44,7% frente a 26,3% y osteoporosis 13,2%). Observándose una correlación entre los valores de masa ósea lumbar con los niveles de 25 OH-vitamina D ($r = 0,54$; $p < 0,005$), al año de la suplementación.

En conclusión, la insuficiencia de vitamina D es muy prevalente en este tipo de pacientes y, aunque su suplementación pueda no ser suficiente en todos los pacientes para prevenir pérdida de masa ósea y fracturas en el posttrasplante inmediato, es necesario plantear una correcta suplementación para optimizar la recuperación de la masa ósea.

37

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PARATIROIDEA MEDIANTE DETERMINACIÓN DE PTH-INTACTA Y BIO-PTH. IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

C. Gómez, M. Rodríguez-García, *M. T. Fernández Coto, M. Naves, M. Serrano, M. A. González-Carcedo, F. Passardi y J. B. Cannata-Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral, *Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación.

La determinación de los niveles de PTH desempeña un papel muy importante en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas. Los métodos diagnósticos han ido evolucionando desde la evaluación de fragmentos carboxi y amino terminales, la PTH intacta (PTH) y, en los últimos años la bio-PTH que, por utilizar anticuerpos frente a los aminoácidos 1-7 y 39-84, evitan la detección de metabolitos de la PTH que, habiendo perdido los primeros aminoácidos de la cadena, son inactivos pero detectables con los métodos de PTH-i.

El objetivo del estudio ha sido evaluar los niveles de PTHi y bio-PTH en 77 pacientes, con diversas enfermedades metabólicas óseas, para valorar la relación entre ambas técnicas y el impacto que podría tener la utilización de bio-PTH en el seguimiento clínico.

Se utilizaron los kits de PTHi y Bio-PTH de Nichols Advantage®. De los 77 pacientes incluidos el 22% correspondían a diagnóstico de malabsorción/malnutrición, 21% IRC terminal, 17% hemodiálisis, 16% osteoporosis, 13% trasplante renal, 4 % hiperparatiroidismo primario y un 7% a otras patologías. Además de la evaluación de los niveles de PTH se incluyó una analítica general con calcio y fósforo séricos.

Los valores de bio-PTH fueron un 64% inferiores a los de PTHi (121 ± 14 frente a 329 ± 38 ; $p < 0,001$), siendo la correlación global entre ambos valores excelente ($r = 0,99$; $p > 0,001$). Se observaron diferencias significativas entre las ratios Bio-PTH/ PTHi en función de los diagnósticos de base, siendo estos inferiores en aquellos pacientes con deterioro de función renal ($0,42 \pm 0,05$) respecto a los pacientes con osteoporosis o malabsorción/malnutrición ($0,48 \pm 0,05$; $p < 0,005$) como cabría esperar por el cúmulo de metabolitos por la insuficiencia renal. Sin embargo, la ratio más baja encontrada se correspondió a los pacientes con hiperparatiroidismo primario ($0,39 \pm 0,06$).

En conclusión, la utilización de los kits de Bio-PTH pueden permitirnos evaluar de forma más precisa los niveles de hormona paratiroidea activa circulante. A la hora de considerar el seguimiento de los pacientes con evaluaciones previas de PTHi es preciso considerar la función renal. En los casos de hiperparatiroidismo primario es preciso aumentar el número de casos para validar la ratio hallada.

38

PREDOMINIO DEL ALELO A2 DEL POLIMORFISMO DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUKINA 1 EN LAS FORMAS FAMILIARES DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET (EOP) DE UN FOCO DE ALTA PREVALENCIA

L. Corral Gudino, J. del Pino, R. González Sarmiento, C. A. Montilla, I. Pastor, J. García Aparicio
Servicio Reumatología. Hospital Universitario Salamanca. Salamanca.

Introducción: La enfermedad ósea de Paget (EOP) es principalmente una enfermedad de los osteoclastos. La IL-1 desempeña un papel importante en la fisiopatología del proceso de remodelado normal del hueso, modulando la diferenciación y la actividad osteoblástica y, por lo tanto, su estudio podría aportar datos a la etiopatogenia de la EOP.

Objetivo: Valorar la distribución de los polimorfismos de la IL-1 en la EOP.

Material y métodos: Se estudiaron 126 casos (44 procedentes del foco de alta prevalencia de Vitigudino) y 122 controles. Analizamos los polimorfismos de la región promotora del gen de la IL-1 β (511 C/T), del exón 5 (3953 T/C), del gen del receptor tipo 1 de la IL1 (IL-1 R1), y del antagonista del gen de la IL-1 (IL-1 RN). Los genotipos fueron valorados por su asociación con la procedencia o no la zona de Vitigudino. Se calculó la frecuencia de los distintos haplotipos y se calculó el test de desequilibrio de ligamiento de Hardy-Weinberg. Para la comparación de las distintas proporciones se utilizó el test χ^2 .

Resultados: Nuestros datos demuestran una asociación entre la presencia del alelo A2 del polimorfismo del gen de la IL-1 RN y la enfermedad ósea de Paget (16% en los pacientes con EOP frente al 11% en los controles), así como una mayor presencia de este alelo tanto en las formas familiares (30% frente al 15% en las esporádicas), como en los pacientes pertenecientes al foco de alta prevalencia de Vitigudino (26% frente al 11% en los pacientes procedentes de otras áreas). Cabe destacar que el porcentaje de presencia del alelo A2 en los pacientes que no pertenecen al área de Vitigudino es muy parecido al de los controles (en ambos grupos el porcentaje que corresponde al alelo A2 es del 11%), estando, por tanto, condicionada la alta prevalencia de este alelo en el grupo total de pacientes al elevado porcentaje de éstos que proceden del área de Vitigudino.

Discusión: El alelo A2 tiene un efecto proinflamatorio y se ha relacionado con distintas enfermedades sistémicas. Queda por establecer si su mayor prevalencia en los pacientes de la zona de Vitigudino se debe al aumento en esta zona de casos con afectación ósea sea más extensa y con mayor actividad metabólica.

Short-Term changes in the hormonal profile and OPG-RANKL system in osteoporotic patients treated with raloxifene

D. Fernández*¹, P. Mezquita-Raya*¹, M. de la Higuera*¹, R. Reyes*¹, G. Alonso*¹, M. Ruiz-Requena*², F. Escobar-Jiménez*¹ and M. Muñoz-Torres¹

¹Bone Metabolic Unit. Department of Endocrinology, University Hospital San Cecilio, Granada, Spain, ²Biochemistry Division, University Hospital San Cecilio, Granada, Spain.

Low performance of circulating RANKL to identify postmenopausal women with osteoporosis and pre-existing vertebral fractures

P. Mezquita-Raya*¹, M. de la Higuera*¹, D. Fernández*¹, G. Alonso*¹, M. Ruiz-Requena*², F. Escobar-Jiménez¹ and M. Muñoz-Torres¹.

¹Bone Metabolic Unit. Department of Endocrinology, University Hospital San Cecilio, Granada, Spain, ²Biochemistry Division, University Hospital San Cecilio, Granada, Spain.

The polymorphisms of the vdr cdx-2 influence bone mineral density (BMD) in postmenopausal women

J. M. Quesada-Gómez*/*, A. Casado */*, R. Cuenca-Acevedo*, L. Barrios*, C. Díaz-Molina* and G. Dorado***

*Unidad Metabolismo Mineral, Hospital Reina Sofía, Córdoba; **Unidad I+D+I Sanyres (Grupo PRASA); and ***Dep. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain.

Osteoprotegerin Levels In Cirrhotic Patients Referred For Orthotopic Liver Transplantation

A. Monegal, N. Guañabens, M. Navasa, L. Álvarez, D. Ozalla, P. Peris and J. Rodés

Metabolic Bone Diseases and Liver Units. Hospital Clínic. IDIBAPS. University of Barcelona. Spain.

Different Responses Of Bone Turnover Markers To Bisphosphonate Therapy In Pagetic Patients With Skull Involvement

L. Álvarez¹, P. Peris², N. Guañabens², S. Vidal-Sicart*³, H. Solberg*⁴, P. Cloos*⁴, A. Monegal*², J. Bedini*¹, F. Pons*³ and A. Ballesta*¹

¹Biochemistry, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ²Rheumatology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ³Nuclear Medicine, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ⁴Nordic Bioscience, Herlev, Denmark.

Anabolic Effects of Intermittent Parathyroid Hormone-Related Protein (107-139) (Osteostatin) on Human Osteoblastic Cells in Vitro

A. R. de Gortázar*, V. Alonso* and P. Esbrit

Bone and Mineral Metabolism Laboratory, Fundación Jiménez Díaz-UTE, Madrid, Spain.

Correlation Between Bone Mineral Density (BMD) and Gene Expression of OPG-RANKL of Human Osteoblast Cultures from Postmenopausal Women

S. Ruiz-Gaspà*, A. Enjuanes*, J. C. Monllau*, E. Cáceres*, M. Payes*, J. Vila*, L. Mellibovsky*, J. Blanch, I. Aymar*, A. Díez-Pérez and X. Nogués

Urfoa, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Is the Effect of Raloxifene and Estrogen on Bone Mediated by a Differential Expression of Estrogen Receptors?

M. Naves*, A. Rodríguez-Rodríguez*, C. Gómez, A. González-Carcedo*, N. Carrillo-López* and J. B. Cannata-Andía

Bone and Mineral Research Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.

Is The Nulliparity A Risk Factor For Osteoporotic Fracture In Post Menopausal Women?

L. del Río, S. di Gregorio and J. Rosales

Cetir Centre Mèdic. Barcelona Spain.

Interleukin 18 -511 C/T polymorphism is related to the response to bisphosphonate treatment in Paget disease of bone (PDB)

L. Corral-Gudino², J. del Pino-Montes*¹, R. González-Sarmiento*³, C. A. Montilla*¹, I. Pastor*² and J. García-Aparicio*².

¹Medicine. Rheumatology, University Hospital. Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, ²Medicine, University Hospital. Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, ³Medicine, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain.

Effects of PTH on Bone Architecture and Bone Mass in Orchidectomized Rats

S. Gómez, M. Díaz-Curiel, C. de la Piedra, D. Serfati, M. Montero, F. Pérez Martínez, S. Luna and J. García.

Facultad de Medicina Universidad de Cádiz, Cádiz, Spain. Medicina Interna Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain. Fisiopatología Ósea Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain. Medicina Experimental, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain. Facultad de Medicina Universidad de Cádiz, Cádiz, Spain, Facultad de Medicina Universidad de Granada, Granada, Spain.

Osteoporotic fracture prevalence in an area of Barcelona (Spain). Relationship with peripheric densitometry and risk of fracture questionnaire

M. Ciria, L. Pérez-Edo, J. Blanch, M. Coll, J. Carbonell, I. González* and J. Fernández**

Servei de Reumatologia de l'IMAS, *ABS Baix Guinardó, Barcelona, **ABS Besós, Barcelona, Spain.

A

Abajo Olea, S., 105
 Abizanda, M., 105, 111
 Aguadé, S., 98
 Alonso, G., 98, 108, 114
 Alonso, M.A., 100
 Alonso, V., 102, 107, 114
 Alonso Martínez, M.P., 107
 Álvarez, L., 98, 103, 109, 110, 114
 Álvarez, M.A., 103
 Álvarez, S., 111
 Álvarez-Arroyo, M.V., 102
 Aomar, I., 111
 Ardua, D., 107
 Aymar, I., 100, 114

B

Badía, X., 110
 Baixauli Rubio, A., 104
 Balcells, S., 98, 114
 Ballesta, A.M., 110
 Barrios Gabriel Dorado, L., 112, 114
 Bedini, J.L., 110, 114
 Belenguer, R., 104, 105
 Bellido, J., 107
 Bellido, T., 10
 Beltrán Audera, Ch., 104
 Benito, P., 107
 Benticuaga, M.N., 111
 Bermudo, M.V., 111
 Blanch, J., 100, 114
 Blázquez, J.A., 101, 111
 Bohórquez, C., 105
 Bustamante, M., 98

C

Cáceres, E., 114
 Calaf, J., 106
 Callejas, J.L., 99, 111
 Calvo, E., 103
 Calvo Catalá, J., 104
 Campos Fernández, C., 104
 Cannata Andía, J.B., 99, 112, 113, 114
 Cano, A., 105
 Carbonell, C., 104
 Carbonell, C., 111
 Carbonell, J., 100, 107, 114
 Carbonell Abella, C., 12
 Carpintero, P., 109, 110
 Carrillo López, N., 99, 114
 Casado, A., 112, 114
 Castañeda, S., 103
 Cervera, I., 104
 Cháfer, M., 101
 Chappard, D., 100
 Ciria, M., 100, 107, 114
 Cloos, P., 103, 110, 114
 Coll, M., 107, 114

Collantes, E., 109, 110
 Conde, A., 99
 Corral Gudino, L., 102, 113, 114
 Coutado, A., 105
 Cuenca Acevedo, R., 112, 114

D

Delgado, J., 111
 Díaz-Curiel, M., 11, 103, 108, 114
 Díaz-Molina, C., 114
 Diéguez, L.G., 112
 Díez-Pérez, A., 98, 100, 114
 Dorado, G., 112, 114
 Ducy, P., 10

E

Encabo, G., 98
 Enjuanes, A., 98, 100, 114
 Esbrit Argüelles, P., 12, 102, 107, 114
 Escalona, A., 110
 Escobar-Jiménez, F., 98, 108, 114
 Escorial, C., 109

F

Fernández, J., 107, 114
 Fernández, J.C., 106
 Fernández Coto, M.T., 112, 113
 Fernández Fernández, D., 107
 Fernández García, D., 98, 108, 114
 Fernández Moyano, A., 111
 Ferrer, J., 110
 Font, P., 109, 110
 Fuentes, M., 110

G

Galdo, F., 106
 García, E., 110
 García, I., 109
 García, J., 114
 García Aparicio, J., 102, 113, 114
 García-Borrás, J.J., 104
 García-Giralt, N., 98
 García-Pérez, M.A., 105
 Gil Garay, E., 109
 Giner, M., 101, 108
 Gómez, C., 112, 113, 114
 Gómez, F., 111
 Gómez, M., 111
 Gómez, S., 108, 114
 Gómez de Tejada, M.J., 101, 108, 109
 Gómez Gracia, I., 109, 110
 Gómez Vaquero, C., 102
 González, I., 107, 114
 González Caicedo, A., 99
 González-Carcedo, M.A., 113, 114
 González Cruz, M.I., 104
 González Domínguez, J., 109, 110

González Macías, J., 100, 101
 González Sarmiento, R., 102, 113, 114
 Gortázar, A.R., 102, 107, 114
 Gregorio, S. di, 102, 114
 Grifols, M., 110
 Grinberg, D., 98
 Guañabens, N., 98, 103, 110, 114
 Gusi, N., 106
 Gutiérrez, C., 98

H

Hawkins, F., 110
 Hernández, J.L., 101
 Herrero-Beaumont, G., 103
 Higuera López-Frías, M. de la, 98, 108, 114

J

Jiménez Moleón, J.J., 98, 108
 Jódar, E., 110

L

Largo, R., 103
 Leal, A., 106
 López, C., 98
 López González, A., 105
 López-Herrero, E., 101
 López-Pérez, L., 111
 Luna, S., 108, 114
 Luque de Castro, M.D., 112

M

Marcos, E., 103
 Mariñoso, M.L., 100
 Martín Escudero, J.C., 107
 Martínez, G., 110
 Mata-Granados, J.M., 112
 Mateo, L., 102
 Mateos, F., 101, 111
 Meaños Melón, E.R., 107
 Mellibovsky, L., 98, 100, 114
 Mena, J., 107
 Mesa, J., 108
 Mezquita Raya, P., 98, 108, 114
 Miranda, M.J., 101, 108, 109
 Monegal, A., 98, 103, 110, 114
 Monllau, C., 114
 Montero, M., 114
 Montilla, C.A., 102, 113, 114
 Montoya, M.J., 101, 108, 109
 Moreno, E., 110
 Moruno, R., 101, 108, 109
 Moya, R., 105
 Muizulis Alonso, M.J., 107
 Munuera, L., 109
 Muñoz Guillén, M., 104
 Muñoz-Torres, M., 98, 108, 114

N

Navarrina Gámez, F., 107
Navarrina Martínez, J.A., 107
Navarro, L., 101, 111
Navarro, M.D., 111
Navarro-Pelayo, F., 99
Navas, A., 99
Navasa, M., 98, 114
Naves, M., 99, 112, 113, 114
Noguera, I., 105
Nogués, X., 98, 100, 114
Nolla, J.M., 102
Novo Rivas, U., 107

O

Olmos, J.M., 101
Ortega, A., 106
Ortego, N., 99, 111
Ozalla, D., 98, 114

P

Palmero, C., 111
Pardo, A., 111
Parra, J., 99
Passardi, F., 113
Pastor, I., 102, 113, 114
Pastor, J.F., 104
Payes, M., 100, 114
Peiteado, D., 105
Peral, E., 101
Pérez Cano, R., 101, 108, 109
Pérez Castrillón, J.L., 107
Pérez-Edo, L., 100, 107, 114

Pérez Martínez, F., 114
Pérez Temprano, R., 108, 109
Peris, P., 98, 103, 110, 114
Perulero, N., 110
Piedra, C. de la, 108, 114
Pino-Montes, J. del, 101, 102, 111, 113, 114
Pons, F., 103, 110, 114
Puig, Ll., 100

Q

Quesada-Gómez, J.M., 109, 110, 112, 114
Quiles, J., 104

R

Raimundo-Mendoza, A., 106
Rentero, M.L., 104, 105
Reyes García, R., 98, 108, 114
Riancho, JA., 100, 101
Río, L. del, 102, 114
Rodés, J., 98, 114
Rodríguez, A., 104
Rodríguez, A., 111
Rodríguez, F., 103
Rodríguez, M., 109
Rodríguez, M., 112
Rodríguez-García, M., 112, 113
Rodríguez Rodríguez, A., 99, 114
Roig Vilaseca, D., 102
Romera, M., 102
Romero, G., 98
Rosales, J., 114
Rozadilla, A., 102
Ruiz-Gaspà, S., 98, 100, 114
Ruiz Requena, M.E., 98, 108, 114

S

Salmoral, A., 109, 110
Saló, G., 100
Sanz, C., 100
Sañudo, C., 100
Serfati, D., 108, 114
Serrano Arias, M., 99, 113
Serrano, S., 100
Simal, F., 107
Solberg, H., 103, 110, 114
Sotillo, F.J., 111
Supervía, A., 98

T

Tarrazo Antelo, M., 107
Tomas-Carus, P., 106
Torrijos, A., 105

V

Valero, C., 101
Valero Sanz, J.L., 104
Valverde, J., 102
Vázquez, M.A., 101, 108, 109
Vicente Herrero, T., 105
Vicente Más, J., 104
Vidal-Sicart, S., 103, 110, 114
Vila, J., 100, 114
Vilaboa, N., 109

Z

Zarrabeitia, M.T., 100