



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO EN
PACIENTES CON GAMMAPATÍAS
MONOCLONALES

STUDY OF BONE METABOLISM IN PATIENTS
WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES

Autora: Celia Cabañero Lausín

Directores: Carmen Valero Díaz de Lamadrid
M. Aranzazu Bermúdez Rodríguez

Santander, Junio 2024

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	5
1.1.1. MIELOMA MÚLTIPLE	5
1.1.2. GMSI	5
1.1.3. MIELOMA QUIESCENTE	5
1.2. OSTEOPOROSIS.....	6
1.3. SALUD OSEA EN LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.	8
1.3.1. AFECTACIÓN OSEA EN EL MM	8
1.3.2. AFECTACION OSEA EN LA GMSI.....	10
1.3.3. AFECTACION OSEA EN EL MIELOMA QUIESCENTE	12
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.....	14
3.2. PERIODO DE ESTUDIO	14
3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y ASPECTOS TÉCNICOS.....	14
3.4. VARIABLES ESTUDIADAS (HOJA DE RECOGIDA DE DATOS).....	15
3.4.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.	15
3.4.2. VARIABLES DE DENSITOMETRÍA.....	15
3.4.3. VARIABLES ANALÍTICAS.....	16
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
4. RESULTADOS	18
4.1. MASA OSEA.....	19
4.2. VARIABLES ANALÍTICAS.....	21
4.3. RESULTADOS VARIABLES HEMATOLÓGICAS	23
4.4. PACIENTES CON PATOLOGIA HEMATOLÓGICA VS. CONTROL	24
5. DISCUSIÓN	27
6. CONCLUSIÓN	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. AGRADECIMIENTOS	34
9. ANEXO	35
9.1. ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	35

ABREVIATURAS

MM: Mieloma Múltiple

MQ: Mieloma quiescente

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto.

FISH: Hibridación fluorescente in situ

OP: Osteoporosis

DMO: Densidad mineral ósea

DMOv: Densidad mineral ósea volumétrica

DE: Desviación estándar

P1NP: Propeptido aminoterminal de procolágeno tipo

CTX: telopeptido carboxiterminal del colágeno

SERMs: moduladores del receptor de los estrógenos

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B

OPG: Osteoprotegerina

M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos

TNF: Factor de necrosis tumoral

PTHrP: Péptido relacionado con la hormona paratiroidea

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

IL: Interleukina

OC: osteocalcina

RR: Riesgo Relativo

TBS: Trabecular Bone Score

CF: Cuello de fémur

CT: Cadera total

CL: Columna lumbar

FX: fracturas

RESUMEN

Introducción: Las lesiones óseas son frecuentes en el MM. La GMSI y MQ preceden al MM y podrían presentar alteraciones óseas.

Objetivos: Medir la DMO, DMOv y los marcadores de actividad ósea en GMSI y MQ.

Material y métodos: Estudio descriptivo en 21 pacientes (12 GMSI y 9 MQ) del Servicio de Hematología del HUMV. Comparándolos con 21 controles sin enfermedad hematológica (Cohorte Camargo). Se recogieron variables clínicas, la 25OHD, PTH, PINP y CTX y la DMO en CL y cadera mediante DXA, DMOv y TBS. El estudio fue aprobado por el CEIM.

Resultados: Los pacientes con GMSI y MQ tienen menor masa ósea en cadera. El IT de CF en GMSI fue $-1,08 \pm 1,09$ frente a $-0,36 \pm 0,79$ en los controles ($p=0,04$) y en MQ $-0,81 \pm 1,03$ frente a $0,05 \pm 0,91$ ($p=0,03$). La DMOv fue menor en los pacientes con MQ frente a los controles en el componente trabecular (174 ± 49 vs. 213 ± 41 ; $p=0,03$) y casi significativa en el cortical (156 ± 26 vs 175 ± 23 ; $p=0,06$). No hubo diferencias en el TBS, marcadores y prevalencia de hipovitaminosis D. El 8% de las GMSI y el 22% de los MQ tenían osteoporosis. La PTH fue mayor en las GMSI y MQ.

Conclusiones: La salud ósea de las GMSI y MQ puede verse afectada.

Palabras clave: OP, GMSI, MQ, DXAv, marcadores óseos.

ABSTRACT

Introduction: Bone lesions are common in MM. MGUS and SM precede MM and may present bone alterations.

Objectives: Measure BMD, volumetric BMD, and bone activity markers in MGUS and SM patients.

Materials and Methods: Descriptive study of 21 patients (12 MGUS, 9 SM) from the Hematology Department of HUMV, compared to 21 controls without hematologic disease (Camargo Cohort). Clinical variables, 25OHD, PTH, PINP, CTX, BMD in the lumbar spine and hip via DXA, vBMD, and TBS were collected. The study was approved by CEIM.

Results: MGUS and SM patients have lower hip bone mass. T-score for CF in MGUS was -1.08 ± 1.09 vs. -0.36 ± 0.79 in controls ($p=0.04$) and in SM -0.81 ± 1.03 vs. 0.05 ± 0.91 ($p=0.03$). vBMD was lower in SM patients in the trabecular component (174 ± 49 vs. 213 ± 41 ; $p=0.03$) and nearly significant in the cortical component (156 ± 26 vs. 175 ± 23 ; $p=0.06$). No differences in TBS, markers, or vitamin D deficiency prevalence. Osteoporosis was present in 8% of MGUS and 22% of SM patients. PTH was higher in MGUS and SM.

Conclusions: Bone health in MGUS and SM may be affected.

Keywords: Osteoporosis, MGUS, SM, DXA, bone markers

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Las gammapatías monoclonales son un grupo de trastornos hematológicos en los que hay una proliferación clonal de células plasmáticas que sintetizan una proteína de carácter monoclonal (componente M) que se detecta en suero y/o orina. Existen diferentes tipos: la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el mieloma quiescente (MQ), el mieloma múltiple (MM), la amiloidosis primaria, el plasmocitoma localizado, la macroglobulinemia de Waldenström y la enfermedad de las cadenas pesadas.

1.1.1. MIELOMA MÚLTIPLE

El MQ es una neoplasia clonal de células plasmáticas que presenta el 1% de todos los cánceres y el 10% de neoplasias malignas hematológicas (1). Normalmente, está precedido por etapas previas asintomáticas denominadas GMSI y MQ (2). El MM se define por la presencia de células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular comprobado con biopsia y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma (CRAB): hipercalcemia (calcio sérico $> 0,25$ mmol/L), insuficiencia renal, anemia (hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior normal, o un valor de hemoglobina < 10 g/dL) y lesiones óseas líticas en radiografía simple o TAC(1). En caso de no existir ningún evento definitorio de mieloma, la presencia de un 60% de células plasmáticas clonales en médula es suficiente para determinar el diagnóstico de MM (3).

1.1.2. GMSI

La GMSI es una neoplasia de células plasmáticas premaligna, con una elevada prevalencia en la población mayor de 50 años. (3). La GMSI se define como la presencia de < 3 gr/dL de proteína monoclonal sérica o $< 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea asintomática (2) La tasa de progresión de GMSI a MM es de 0,5 a 1% por año, pero el riesgo se ve afectado por la concentración de la proteína monoclonal, el tipo de proteína monoclonal, la luz libre en suero-relación de cadenas, la existencia de plasmocitosis en la médula ósea, la proporción de células plasmáticas fenotípicamente clonales y la presencia de inmunoparesia (2).

1.1.3. MIELOMA QUIESCENTE

El MQ es una proliferación clonal asintomática de células plasmáticas. Se define como la presencia de proteínas monoclonales séricas ≥ 3 g/dL y/o $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en médula ósea sin síntomas o eventos definitorios de MM, (CRAB) o amiloidosis (4). El MQ es una entidad heterogénea que comprende 3 poblaciones de pacientes: en la primera, la biología de la enfermedad se asemeja a la de GMSI; en el segundo, la enfermedad progresa lentamente hacia MM; y en el último, la enfermedad es un mieloma en evolución y se convertirá en una enfermedad manifiesta en < 2 años (5). El riesgo de progresión a MM en los primeros 5 años es del 10% al año (4). El riesgo

disminuye al 3% anual durante los siguientes 5 años y al partir del 10º año al 1%, equiparándose al riesgo en GMSI (5).

Mediante el estudio de variables como el tamaño y el tipo de proteína monoclonal , el tipo de cadena pesada involucrada, el grado de afectación ósea o las anomalías de la hibridación fluorescente in situ (FISH) entre otras, se puede estratificar el riesgo y tomar decisiones terapéuticas en acordes a los resultados(5).

1.2. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis (OP) es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la masa ósea baja y una alteración de la arquitectura ósea, lo que compromete la resistencia ósea, aumentando el riesgo de fracturas (6) un índice T en la densitometría mediante DXA (absorciometría radiológica dual) en columna lumbar, cuello femoral o cadera total $\leq -2,5$ o bien por la presencia de fracturas por fragilidad (7).

Se han descrito números factores relacionados con el riesgo de desarrollar fracturas óseas. Los principales factores epidemiológicos son el sexo (femenino), la edad, el bajo índice de masa corporal (IMC kg/m²), la densidad mineral ósea (DMO), el antecedente personal de fracturas por fragilidad o el antecedente de fractura de cadera en familiares de 1º grado. Existen numerosas enfermedades y tratamientos que también intervienen en el riesgo de desarrollar fracturas (tabla 1), así como factores asociados a caídas. Tras sufrir una fractura hay más posibilidades de sufrir una nueva fractura en los siguientes años (8).

Tabla 1. Enfermedades y fármacos que aumentan el riesgo de osteoporosis (8)

<ol style="list-style-type: none">1. Principales factores asociados a osteoporosis<ul style="list-style-type: none">- Hipogonadismo- Menopausia precoz, amenorrea- Anorexia nerviosa- Malabsorción- Artritis reumatoide- Diabetes (tipo 1 principalmente)- Inmovilización- Enfermedad de Cushing- Fármacos: glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa, agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas2. Otros factores asociados con menor consistencia<ul style="list-style-type: none">- Hiperparatiroidismo. Hipertiroidismo- Deficit de calcio- Déficit de vitamina D- Fármacos: ISRS, IBP, anticonvulsivantes, antirretrovirales,- Tóxico: alcohol, tabaco

La densitometría ósea es la prueba más utilizada para valorar el riesgo de fractura. Se trata de una técnica no invasiva de medición de la densidad ósea a través de la absorciometría de rayos X de doble energía (9). La medición se realiza en Columna lumbar (L1-L4) y fémur proximal. Los resultados se expresan en DMO (gr/cm²), índice T que consiste en el número de desviaciones estándar (DE) con respecto al valor de la media juvenil (20- 39 años del mismo sexo) e índice Z (DE respecto a la media para la misma edad) (9).

Otras técnicas útiles son el Trabecular bone score (TBS), software que permite evaluar el deterioro de la microestructura ósea trabecular y que es útil para predecir el riesgo de fracturas (8). También la DXA-3D (Galgo Medical) que analiza la DMO volumétrica, ya que la DXA convencional no ajusta por el tamaño del hueso, hecho importante en la medición de la DMO. Además, la DXA convencional no analiza los diferentes compartimentos óseos (trabecular y cortical) que si hace la DXA 3D.

En cuanto a los marcadores de recambio óseo son utilizados para valorar la formación y destrucción ósea. Los marcadores de formación más utilizados son la fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y el propeptido aminoterminal de procolágeno tipo I (P1NP) y entre los marcadores de resorción destacan el telopeptido carboxiterminal del colágeno (CTX) (10)

Pese a que los marcadores de recambio óseo no son útiles para el diagnóstico de OP sí que se pueden usar para identificar pacientes con mayor riesgo de fracturas o monitorizar la respuesta al tratamiento (8)

El tratamiento de la OP se basa en medidas no farmacológicas como la práctica de ejercicio físico, eliminación de hábitos tóxicos, dieta equilibrada, aporte adecuado de calcio (1.000 mg diarios) y vitamina D (≥ 30 ng/ml diarios) y la prevención de caídas (7). Los tratamientos farmacológicos más utilizados y que reducen el riesgo de fracturas son los bisfosfonatos (fármacos antirresortivos, inhiben la resorción ósea mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos y estimular su apoptosis), el denosumab (potente efecto antirresortivo que inhibe la acción de los osteoclastos mediante su unión al RANKL evitando que se una al receptor RANK presente en osteoclastos), la teriparatida (fragmento 1-34 de la PTH, tiene un efecto oseto formador), el romosozumab (Ac antiesclerostina con acción dual) y los SERMs (moduladores del receptor de los estrógenos) (8).

1.3. SALUD OSEA EN LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.

Existen múltiples enfermedades hematológicas que cursan con una alteración en el metabolismo óseo, entre ellas las gammapatías monoclonales.

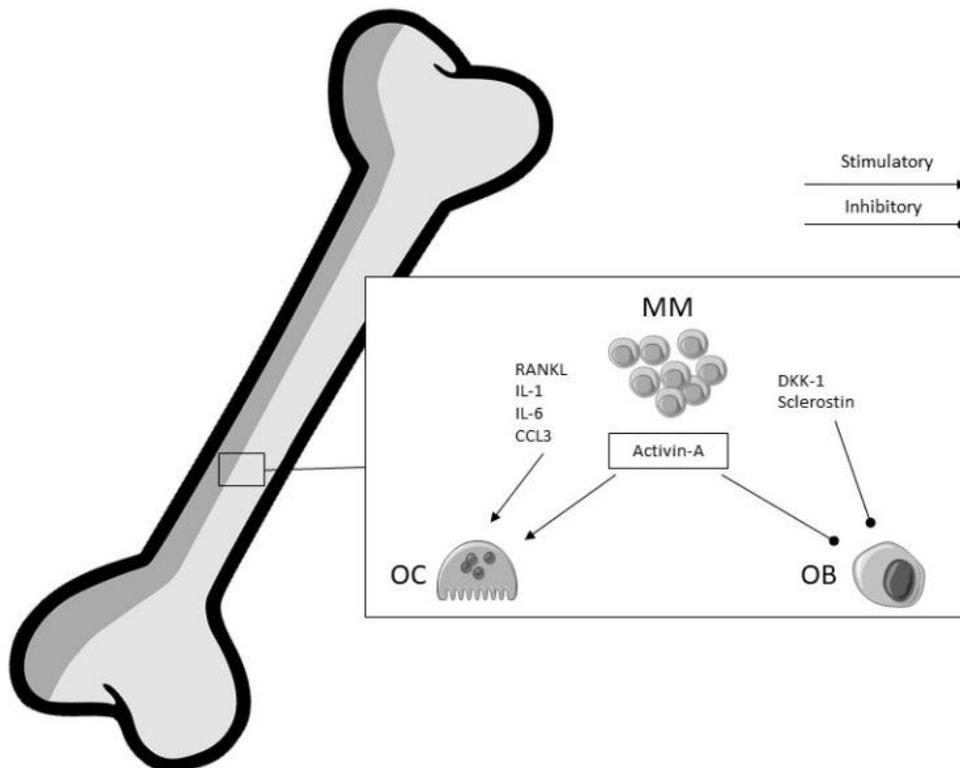
1.3.1. AFECTACIÓN OSEA EN EL MM

Los pacientes con MM tienen mayor riesgo de sufrir fracturas patológicas secundarias a la destrucción del hueso. Los huesos que más se afectan son los cuerpos vertebrales, el cráneo, la pelvis y las costillas. Las lesiones óseas en el MM se relacionan con la progresión de la enfermedad (11) y son debidas al aumento de la actividad de los osteoclastos (12) mediada por el aumento de citocinas inflamatorias y a la interacción de las células del MM con las células encargadas de la remodelación ósea(12).

El MM favorece la secreción de varias citoquinas que estimulan la diferenciación y la actividad de los osteoclastos(11). Se ha demostrado que el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) desempeñan un papel central en el proceso de osteoclastogénesis en el MM (13). En personas sanas, el equilibrio óseo se mantiene adecuadamente gracias al sistema RANKL/OPG. No obstante, en el MM, esta relación se ve alterada, ya que aumenta el nivel de RANKL y disminuye el de OPG, lo que conduce, en última instancia, a un incremento en la resorción ósea(12). Algunas otras citoquinas involucradas en la formación de osteoclastos en el MM son las interleucinas (IL-6, IL-1 α , IL-1 β , IL-11), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa y beta (TNF- α , TNF- β), el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) o el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(13). Se ha demostrado que la IL6 además de activar la formación de osteoclastos, favorece la proliferación de células del mieloma(14).

Las células MM también pueden aumentar la actividad de algunos inhibidores de la formación ósea como dickkopf-1 (DKK1) y la esclerostina, inhibiendo así la osteoblastogénesis (11).

Figura 1. Patogenia simplificada de la osteoporosis en mieloma múltiple (11). Factores Estimuladores de los osteoclastos e inhibidores de los osteoblastos que actúan en el MM.



Se ha evidenciado que las células anormales del MM se adhieren a las células estromales de la médula ósea a través de la unión entre la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) en las células estromales y la integrina $\alpha 4\beta 1$ en las células del MM (13). Un estudio que examinó esta unión evidenció que, además de potenciar la actividad osteoclastogénica aumentaba la actividad por parte de las células del mieloma (15). Otra investigación demostró que las células del MM inactivas residen preferentemente dentro de nichos osteoblásticos y que estos pueden favorecer la proliferación de las células de MM (16).

Los bisfosfonatos y el denosumab son fármacos antirresortivos en el tratamiento de primera línea para los pacientes con MM para prevenir fracturas patológicas y aliviar el dolor causado por la enfermedad ósea (11,17). Los bisfosfonatos han demostrado prevenir, reducir y retrasar las complicaciones esqueléticas relacionadas con el MM (17). Además de ser fármacos antirresortivos pueden tener una actividad antitumoral e inmunomoduladora, este hecho respalda la idea de que también se pueden usar en MM asintomáticos de riesgo bajo e intermedio (18). En un estudio se observó que el zolendronato endovenoso fue superior al placebo y al etidronato mejorando la supervivencia general y reduciendo las fracturas vertebrales (19). Se recomienda el uso del ácido zolendrónico como primera opción de tratamiento en pacientes recién diagnosticados de MM con o sin afectación ósea, tras valorar la respuesta se puede considerar disminuir o interrumpir el tratamiento (20).

El denosumab es un anticuerpo altamente específico contra el RANKL, inhibiendo el desarrollo y la actividad de los osteoclastos. Disminuye la resorción ósea y aumenta la

densidad mineral ósea (21). El denosumab podría aumentar el periodo de supervivencia sin progresión en pacientes con MM y enfermedad ósea (20). La eficacia de denosumab fue comparada con la de zoledronato en un extenso ensayo clínico aleatorio que no reveló diferencias significativas entre ambos tratamientos (22). A diferencia del zoledronato, el denosumab puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal, lo cual es especialmente relevante considerando que es frecuente que la función renal este disminuida en los pacientes con MM (23).

Otro tratamiento biológico es el romosozumab, un anticuerpo monoclonal anti-esclerostina humanizado, útil en el tratamiento de la OP. Se ha visto que es útil también para prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas en las primeras fases de la enfermedad (24).

Otros fármacos empleados en el tratamiento de la osteólisis en el MM son los inhibidores del proteosoma, que, a través de la reducción de la diferenciación osteoclástica, mediada por RANKL, regulan el metabolismo óseo (17).

La suplementación de Vitamina D también es una parte importante en el tratamiento de estos pacientes. En una revisión de 15 artículos se muestra una prevalencia alta de hipovitaminosis D en el MM (42,3% de los participantes de los estudios tenían 25OHD <20 nmol/L). El estudio concluyó que el déficit de Vitamina D es bastante prevalente en los pacientes con MM y que podía estar asociado con el estadio de la enfermedad, la aparición de neuropatía periférica y con la supervivencia reducida. Sin embargo, ningún estudio en humanos aclara cual es la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de desarrollar MM (25). Tanto en esta revisión, como en otra realizada sobre 13 estudios, llegaron a la conclusión de que es necesario más investigaciones para valorar la relación de la Vitamina D con el MM.

1.3.2. AFECTACION OSEA EN LA GMSI

La GMSI también parece estar asociada a alteraciones en la salud ósea pero no hay una evidencia tan clara como en el MM. Tampoco se conocen con exactitud las vías por las que se altera la masa ósea en esta entidad que puede evolucionar a un MM.

Los pacientes con GMSI no presentan lesiones óseas líticas ni hipercalcemia, pero se ha descrito mayor prevalencia de osteoporosis y riesgo de desarrollar fracturas (26). En un estudio de 65 mujeres postmenopáusicas con GMSI de novo, se vio que aproximadamente el 54% de pacientes tenían osteopenia (T-score entre -1,0 DE y -2,5 DE) y el 26% osteoporosis (T- puntuación \leq -2,5 DE) (11).

Además, el riesgo de fracturas podría ser mayor en la GMSI, sobre todo en los varones. Un estudio realizado sobre ambos sexos describe que los varones con GMSI aumentaron el riesgo de fracturas en comparación con controles (HR, 1,49; IC del 95 %, 1,03-2,08), mientras que este hecho no se describió en las mujeres (HR, 1,02 ; IC 95%, 0,74-1,40). En las mujeres posmenopáusicas, la tasa generalmente aumentada de pérdida ósea podría enmascarar el impacto de la GMSI sobre el metabolismo óseo (27). En otra investigación se siguió a 488 pacientes con GMSI, se observó que el riesgo de fracturas

axiales, pero no periféricas, aumentaban en los pacientes con GMSI incluso sin haber progresado a MM. En total, 200 pacientes sufrieron 385 fracturas, comparándolas con las esperadas en la comunidad hubo un aumento significativo de fracturas a nivel vertebral (RR, 6,3; IC 95 %, 5,2–7,5) y un ligero aumento en las fracturas de cadera (RR, 1,6; IC 95 %, 1,2–2,2), pero no de fracturas distales de antebrazo (RR, 0,8; IC 95 %, 0,4–1,5) (28).

Sin embargo, otros trabajos no encuentran un mayor riesgo de fracturas en estos pacientes(29).

Así mismo se ha visto que la microarquitectura ósea trabecular también esta alterada en los pacientes con GMSI. En un estudio que incluyó a 50 pacientes con GMSI y 100 controles ajustados por edad y sexo, se observó un aumento de la porosidad ósea cortical y una reducción de la resistencia ósea del radio distal no dominante mediante HRpQCT. Los pacientes con GMSI tenían una porosidad cortical significativamente mayor (+16,8 %; $P < 0,05$) y menor vBMD cortical (–4,5%; $P < 0,001$) comparándolos con los controles (30).

En cuanto a la fisiopatología de la pérdida de masa ósea en la GMSI hay datos histológicos en biopsias óseas de pacientes con GMSI que sugieren que la medición de la superficie erosionada puede ayudar al diagnóstico y pronóstico de la GMSI. Un estudio en 17 pacientes con GMSI con biopsias óseas seguidos durante 40 meses se encontraron 14 valores normales, sin progresión a enfermedad maligna. Por otro lado, en 3 pacientes se describen áreas de superficie erosionadas y desarrollo de neoplasias malignas, tipo mieloma (31).

En la GMSI parece estar alterado el recambio óseo, con un aumento de la resorción ósea y una reducción de la formación ósea debida a la mayor producción de citocinas proinflamatorias (26). Son pocos los estudios realizados sobre marcadores de remodelación. En un trabajo se midió la fosfatasa alcalina total sérica, la fosfatasa alcalina ósea específica (FA) y la osteocalcina (OC) en 40 pacientes con GMSI encontrando que en los pacientes con GMSI la FA, pero no la OC sérica, era menor que en los controles sanos, lo que podría reflejar una tasa de formación ósea menor(32).

Los pacientes con GMSI podrían beneficiarse del tratamiento para la osteoporosis. En un estudio realizado en 100 pacientes con GMSI tratados y no tratados con alendronato 70 mg/semanal más calcio y vitamina D durante 18 meses se vio un aumento del 6,1% en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y del 1,5% en fémur total en los tratados con alendronato, así como reducciones significativas en los marcadores de remodelación (33). Otro trabajo en 54 pacientes con GMSI con osteopenia/osteoporosis a los que se les administró ácido zoledrónico 4 mg iv a los 0, 6 y 12 meses concluye que el índice T lumbar mejoró en 0,27 DE, lo que correspondió a un aumento de DMO medio del 15,0%. En cadera el índice T mejoró una media de 0,10 DE lo que correspondió con un aumento de 6,0 % en la DMO. El zoledronato fue bien tolerado (no se observaron efectos adversos) y mejoro sustancialmente la densidad mineral ósea en pacientes con GMSI. Así mismo, el ácido zolendronico puede ser efectivo para prevenir nuevas fracturas en esta población (34).

1.3.3. AFECTACION OSEA EN EL MIELOMA QUIESCENTE

Un estudio en 163 pacientes con MQ (81 reciben 4 mg por vía intravenosa mensual durante 12 meses y 82 placebo) muestra menor número de fracturas patológicas e hipercalcemia en el grupo que había recibido el bisfosfonato. Respecto al nivel del componente monoclonal, la proporción de células plasmáticas en MO o la tasa de progresión a MM (44,4% en el grupo de ácido zoledrónico y 45,1% en el grupo de placebo), ninguno de los resultados fue significativo. (35) Otros trabajos han analizado la eficacia, sobre la progresión de la enfermedad, de otro bisfosfonato como el pamidronato en pacientes con un mieloma en estadio temprano. En uno de estos estudios 12 pacientes con MQ reciben 90 mg en infusión intravenosa mensual durante 12 ciclos. Tampoco se encontraron resultados significativos en cuanto a la progresión de la enfermedad, aunque la DMO aumentó significativamente en comparación con el valor basal. Los marcadores de resorción y formación ósea disminuyeron con el tratamiento. Los niveles séricos de IL-6, IL-1 β se mantuvieron sin cambios (36).

El denosumab también podría estabilizar la DMO en pacientes con MQ (37).

No encontramos estudios que analicen claramente la prevalencia de OP en pacientes con un MQ. Tampoco que evalúen el papel de los marcadores de remodelación ósea o niveles de vitamina D en esta enfermedad .

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Los pacientes con una GMSI o un MQ podrían tener alteraciones en la DMO y en el remodelado óseo. Los objetivos concretos del estudio son:

- 1) Medir la DMO y DMO volumétrica en los pacientes con GMSI y MQ.
Determinar la prevalencia de osteoporosis en estos pacientes.
- 2) Determinar los marcadores de remodelación ósea, formación y resorción, en estos pacientes.
- 3) Determinar la prevalencia de hipovitaminosis D.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Estudio descriptivo en 21 pacientes de ambos sexos diagnosticados de una GMSI (12) y MQ (9) en el Servicio de Hematología del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander). Utilizamos como grupo control 21 pacientes, sin enfermedad hematológica, ajustados por edad y sexo, pertenecientes a una corte de población atendida en un centro de salud de Cantabria (Cohorte Camargo).

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos diagnosticados de GMSI o MQ

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no den su consentimiento informado.
- Pacientes que hayan recibido o reciban tratamiento con corticoides > 1 mes en el momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes que hayan recibido o reciban tratamiento con bisfosfonatos, denosumab o teriparatida en el momento de la inclusión.
- Pacientes con otro tumor concomitante.
- Pacientes con ERC, EPOC o hiperparatiroidismo.

3.2. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio fue desde diciembre de 2023 hasta febrero de 2024.

3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y ASPECTOS TÉCNICOS

A todos se les realizó una densitometría ósea en columna lumbar (L1-L4) y cadera, así como la medición de la DMO volumétrica y el TBS. Se les extrajo sangre para las determinaciones del metabolismo óseo en la consulta.

La densitometría ósea se realizó en el densitómetro Hologic QDR 4500 de la Facultad de enfermería perteneciente al departamento de Medicina Interna. La medición se realizó mediante DXA (absorciometría radiológica dual con haz de rayos X de baja exposición) en columna lumbar (L1-L4) y cadera (cuello de fémur y cadera total). Los resultados se expresaron en densitometría mineral ósea (DMO) en g/cm² y el índice T definido como la diferencia, expresada en DE, de la masa ósea del individuo respecto a la masa ósea de una población joven (20-40 años) del mismo sexo.

La DXA 3D es un software que se aplica a la densitometría convencional de la cadera y que nos proporciona valores de la DMO volumétrica tanto en hueso trabecular como en

cortical en mg/cm^3 . Se utilizó el software 3D-Shaper® (versión 2.7; Galgo Medical, Barcelona).

El trabecular bone score (TBS) es un índice numérico que estima la microarquitectura del hueso que se calculado a partir de la densitometría convencional de la columna lumbar. Se ha utilizado el software informático TBS iNsignht®.

Se han realizado un análisis de sangre en la consulta de Medicina Interna con la extracción de 3 tubos de sangre (10cc cada uno) mediante la venopunción y la recogida de orina de 24h para proteinuria de Bence-Jones. Entre las variables que hemos analizado están los marcadores de recambio óseo que proporcionan información sobre la dinámica ósea. Hemos medido marcadores de formación: fosfatasa alcalina y propeptido aminoterminal del procolageno tipo I (P1PN) y marcadores de resorción como el telopéptido C terminal de reticulación (CTX).

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS (HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)

3.4.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad
- Sexo.
- Peso (Kg), altura (m), IMC (kg/m^2).
- Tipo de Gammapatía monoclonal: MQ (1), GMSI (2), controles (3)
- Actividad física: sedentario (cama-sofá) (1), moderado (<3h/semana) (2) e intenso (>3h/semana) (3) .
- Consumo de tabaco: fumador (1), no fumador (2), exfumador(>1 año) (3)
- Tabaco (paquetes/año).
- Consumo de alcohol: consume alcohol (1), no consume alcohol (2), exconsumidor de alcohol (>1 año) (3)
- Nº de hijos.
- Edad de menarquia
- Edad de menopausia.
- Antecedentes personales de fracturas.
- Tipo de Fx: vertebrales (1), cadera (2), humero (3), colles (4), otras (5)
- Antecedentes de fractura de cadera en familiares de 1º grado.

3.4.2. VARIABLES DE DENSITOMETRÍA

DXA:

- DMO de columna lumbar (L1-L4) (g/cm^2).
- Índice T columna lumbar
- DMO de cuello de fémur (g/cm^2).
- Índice T cuello de fémur.

- DMO de cadera total (g/cm²).
- Índice T cadera total.

Se definió:

- Osteoporosis : Índice T en columna lumbar, cuello de fémur o cadera total < -2,5
- Osteopenia: Índice T en columna lumbar, cuello de fémur o cadera total entre -2,5 y -1
- Normalidad: Índice T en columna lumbar, cuello de fémur o cadera total > -1

DXA-3D

- DMO volumétrica trabecular (g/cm³).
- sBMD cortical (g/cm³).

TBS (Trabecular bone score). Hemos estratificado el TBS de la siguiente manera:

- Microarquitectura normal : >1350
- Microarquitectura parcialmente deteriorada: 1200-1350
- Microarquitectura degradada < 1200

3.4.3. VARIABLES ANALÍTICAS.

- Albumina g/dl.
- Filtrado glomerular (ml/min) y creatinina (mg/L).
- Ca total (mg/dl).
- Fosforo (mg/dl).
- Magnesio (mg/dl).
- TSH (mU/L).
- PINP (ng/ml).
- CTX (ng/ml).
- 25-OH-VitD (ng/dl).
- PTH (pg/ml).
- Fosfatasa Alcalina (U/L)
- Hemoglobina (g/dl).
- B2 microglobulina (mg/L).
- LDH (U/L).
- Componente M sérico (gr/L y %).
- Tipo de Ig: Ig G (1), IgM (2), IgA (3)
- Cadenas libres kappa y lambda (mg/L) y ratio kappa/lambda.
- Proteinuria de Bence-Jones y cuantía.

Las determinaciones bioquímicas generales se realizaron de manera automatizada en un ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA).

Los niveles de 25-OHD (ng/dl) y PTH (pg/ml) mediante ensayo quimioluminiscente automatizado (Liaison XL, DiaSorin y IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser).

El P1NP ng/ml y CTX ng/ml se determinaron mediante quimioluminiscencia (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyzer, Pouilly-en Auxois, France).

Para el hemograma se han utilizado los analizadores DxH 800 y DxH 900 de Beckman Coulter® (Brea, California, Estados Unidos). Los citómetros son Dx FLEX de Beckman Coulter® y Miltenyi Biotec® (Bergisch Gladbach, Renania del Norte-Westfalia, Alemania).

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos están expresados con la media y la desviación estándar. Se analizó la distribución de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la T de Student o el test de Mann-Whitney y para las variables cualitativas la prueba de Chi² o Test de Fisher. Para las pruebas de contraste de hipótesis, se considera un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Todos los datos han sido analizados con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA).

3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se ha solicitado el consentimiento informado a todos los pacientes que han participado en el estudio, así mismo, se les ha proporcionado y explicado la hoja de información al paciente. Los datos obtenidos han sido tratados únicamente por los investigadores ajustándose a la Ley de protección de datos en vigor (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos personales).

Se obtuvo la autorización del comité de ética de la investigación con medicamento de Cantabria (CEIM) para la realización del estudio.

4. RESULTADOS

Se han comparado entre los tres grupos las variables epidemiológicas mostradas en la tabla 2. La media de edad de los participantes fue de 64,7 (12,4) años. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos estudiados en el IMC, el AF de fractura y en el consumo de tabaco o alcohol (Tabla 2).

Tabla 2. Variables epidemiológicas.

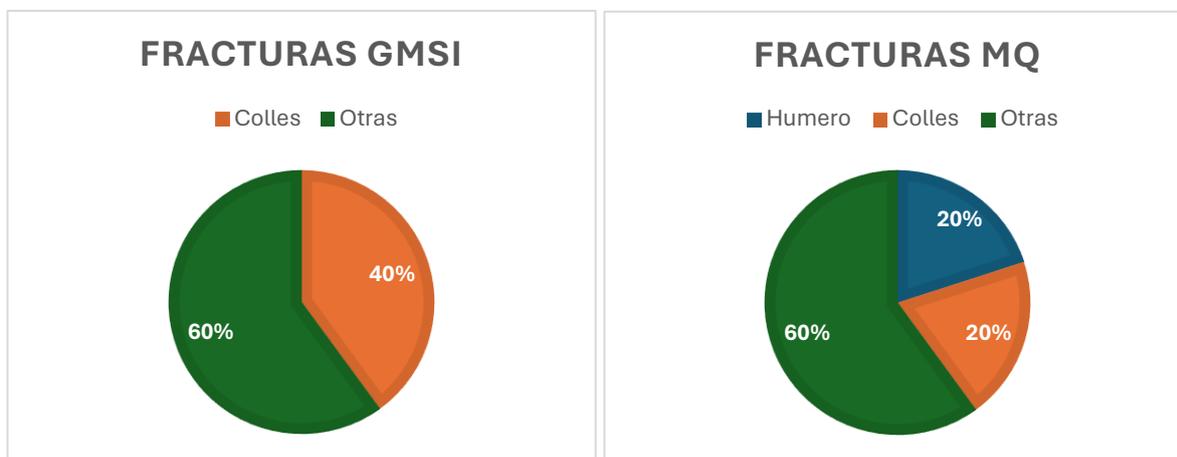
	GMSI (N=12)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
Sexo			
- Varón	V= 8 (66,7%)	V= 6 (66,7%)	V= 14 (66,7%)
- Mujer	M=4 (33,3%)	M= 3 (33,3%)	M= 7 (33,3%)
	*p=0,64	**p= 0,65	
Edad (años)	64,2 (12,4)	62,6 (14,3)	64,4 (11,9)
	*p=0,96	**p= 0,72	
IMC (kg/m²)	26,6 (4,76)	28,3 (5,76)	29,17 (5,72)
	*p=0,2	**p= 0,73	
AP fractura	5 (41,7%)	5 (55,6%)	1 (4,8%)
	*p=0,01	**p= 0,05	
AF fractura	3 (25%)	2 (28,6%)	3 (14,3%)
	*p:0,37	**p: 0,36	
Actividad física			
- Sedentario	3 (25%)	1(11,1%)	0 (0%)
- Moderado	1 (8,3%)	1(11,1%)	10 (47,6%)
- Intenso	8 (66,7%)	7 (77,8%)	11 (52,4%)
	*p=0, 01	**p= 0,07	
Tabaco			
- Fumador si	4 (33,3%)	2(25%)	2 (9,5%)
- Fumador no	5 (41,7%)	5 (62,5%)	13 (61,9%)
- Exfumador	3 (25%)	1 (12,5%)	6 (28,6%)
	*p=0,14	**p= 0,44	
Alcohol			
- Alcohol si	5 (41%)	3 (33,3%)	5 (23,8%)
- Alcohol no	7 (58,3%)	6 (66,7%)	14 (66,7%)
- Ex	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,5%)
	*p=0,36	**p= 0,58	

* p (GMSI-controles)**p (MQ-controles). Media (DE) o n (%). U de Mann-Whitney o Chi2

El 42% de las GMSI y casi la mitad de los pacientes con MQ (55%) habían sufrido algún tipo de fractura en el pasado frente al 4,8% de los controles. Analizamos los tipos

fracturas de todos los grupos (Figura 2). En la GMSI el 40% fueron fracturas de colles y el 60% otras localizaciones (fractura en la clavícula, falange del pie y rodilla). En el MQ el 40% fueron fracturas en la extremidad superior y el 60% correspondieron a otras (fractura de rotula y falange de la mano).

Figura 2. Descripción de los tipos de fracturas del grupo de GMSI y MQ



4.1. MASA OSEA

DMO (DXA)

Los valores de Masa ósea mediante DXA se muestran en la tabla para los 3 grupos. En valores absolutos no hubo diferencias, si en el índice T. Los pacientes con GMSI tuvieron respecto a los controles, menor índice T en CF (-1,08 ±1,09 vs. -0,36 ±0,79; **p=0,04**). El grupo de MQ tuvieron menor índice T en la cadera total que los controles (-0,81±1,03 vs. 0,05±0,91; **p=0,03**) (Tabla 3)

Tabla 3. Valores de la densidad mineral ósea de los tres grupos (DXA)

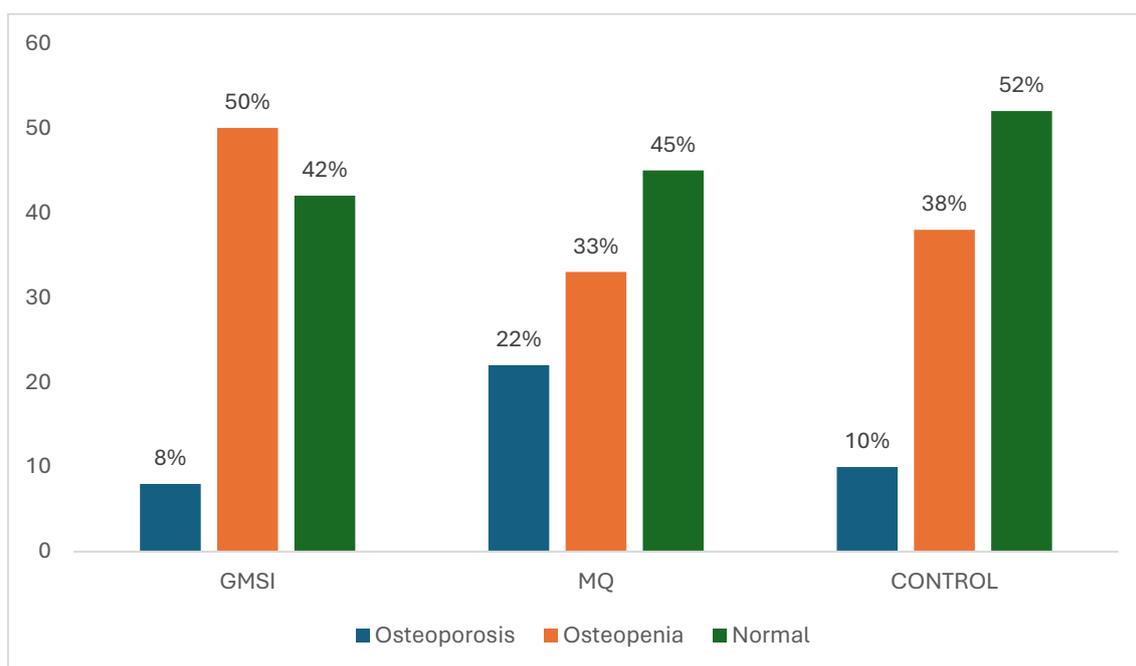
	GMSI (N=12)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
DMO CL (g/cm ²)	0,959 (0,147) *p= 0,07	1,003 (0,191) **p= 0,38	1,063 (0,161)
DMO CF (g/cm ²)	0,809 (0,192) *p=0,37	0,786 (0,159) **p= 0,17	0,856 (0,107)
DMO CT (g/cm ²)	0,985 (0,207) *p=0,78	0,903 (0,151) **p= 0,08	1,001 (0,133)
Índice T CL	-0,96 (1,35) *p=0,23	-0,63 (1,73) **p= 0,64	-0,35 (1,41)
Índice T CF	-1,08 (1,09) *p= 0,04	-0,9 (1,22) **p= 0,16	-0,36 (0,79)
Índice T CT	-0,46 (1,05) *p=0,16	-0,81 (1,03) **p= 0,03	0,05 (0,91)

* p (GMSI-controles) **p (MQ-controles). Media (DE) o n (%). U Mann-Whitne

Hemos analizado la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en los participantes del estudio basándonos en el índice T obtenido en la densitometría (DXA). Se define OP con índice $T < -2,5$, osteopenia entre $-2,5$ y -1 y normal > -1 en cualquiera de las tres localizaciones (o bien CL o CF o CT).

En el grupo de las GMSI, el 8% de los pacientes tenían osteoporosis, el 50% osteopenia y el 42% normal ($p=0,79$). En el grupo de los MQ el 22% de los pacientes tenía osteoporosis, el 33% osteopenia y el 45% de los pacientes valores normales ($p=0,64$). En los controles el 10% tenía osteoporosis, el 38% osteopenia y el 52% restante tenían valores normales. (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia.



DXA-3D

Se analizaron los valores de DMO volumétrica obtenidos en la DXA-3D. Los pacientes con MQ tuvieron valores inferiores de DMOv trabecular respecto a los controles ($p=0,03$) (tabla 4).

Tabla 4. DXA-3D

	GMSI (N=12)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
Cortical sBMD	170(30) * $p=0,58$	156 (26) ** $p= 0,06$	175 (23)
Trabecular vBMD	191 (60) * $p=0,21$	174 (49) ** $p= 0,03$	213 (41)

*p (GMSI-controles) **p (MQ-controles). Media (DE) o n (%). U Mann-Witney

TRABECULAR BONE SCORE

Respecto al valor del TBS no encontramos diferencias entre los tres grupos (tabla 4).

Tabla 5. TBS

	GMSI (N=21)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
TBS	1,361 (0,169) *p= 0,83	1,309 (0,09) **p=0,48	1,349 (0,153)

*p (GMSI-controles) **p (MQ-controles). Media (DE). U Mann-Whitney

Estratificando los valores de TBS en:

- Microarquitectura normal TBS >1350
- Microarquitectura parcialmente deteriorada TBS entre 1350 y 1200.
- Microarquitectura degradada TBS <1200.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje en cada grupo (Tabla 5).

Tabla 6. Estratificación del TBS

	GMSI (N=21)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
TBS >1350	7 (58%)	3 (33%)	10 (53%)
TBS entre 1350 y 1200	3 (25%)	5 (56%)	6 (31%)
TBS <1200	2 (17%)	1 (11%)	3 (16%)

4.2. VARIABLES ANALÍTICAS

Analizamos diferentes parámetros analíticos relacionados con el metabolismo óseo en los tres grupos. No hubo diferencias en la mayoría de ellos entre los tres grupos. Los niveles de 25-OHD y los marcadores de formación PINP y resorción CTX fueron similares (tabla 7).

Tabla 7. Parámetros relacionados con el metabolismo óseo

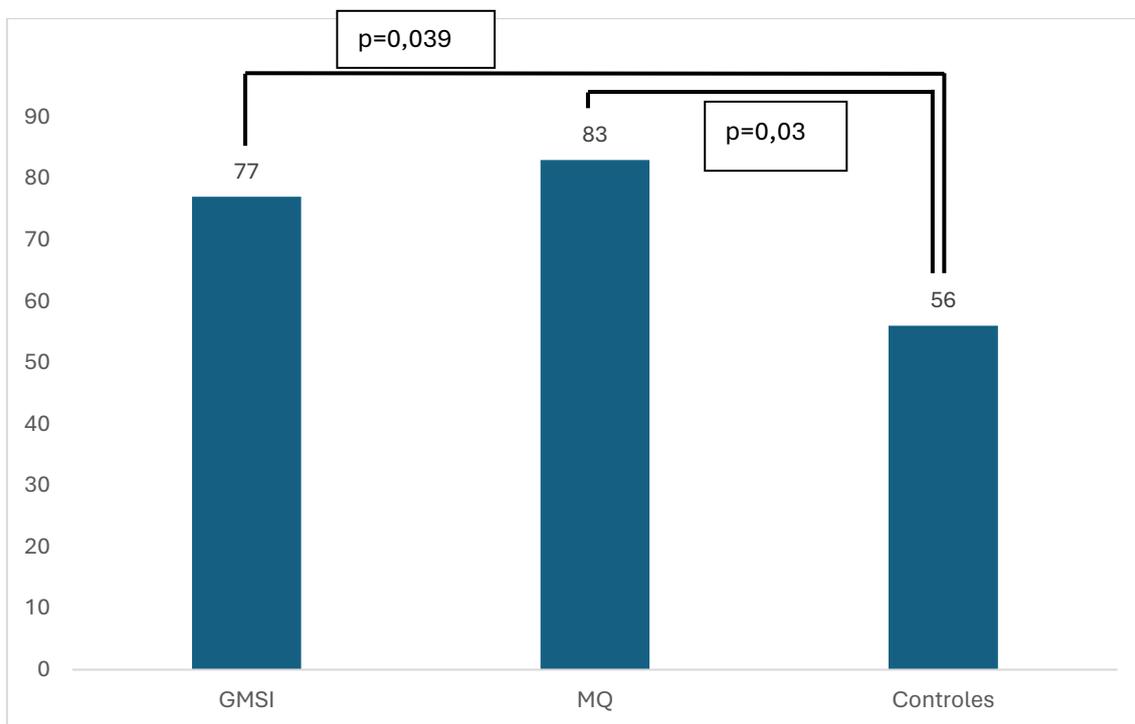
	GMSI (N=12)	MQ (N=9)	CONTROL (N=21)
Creatinina (mg/L)	0,87 (0,21) *p=0,06	0,97(0,44) **p=0,62	1,04 (0,24)
Albumina (g/dl)	4,3 (0,2) *p=0,2	4,0 (0,3) **p=0,03	4,5 (0,3)
Ca total (mg/dl)	9,1 (0,3) *p=0,002	9,1 (0,4) **p=0,01	9,6 (0,4)
Fosforo (mg/dl)	3,2 (0,2) *p=0,46	3,0 (0,3) **p=0,095	3,3 (0,4)

25-OHD (ng/dl)	20,6 (8,8) *p=0,5	21,7 (9,7) **p=0,79	22,6 (7,7)
TSH (mU/L)	2,06 (1,12) *p=0,06	1,73 (0,86) **p=0,32	1,39 (0,84)
PTH (pg/ml)	77 (35) *p=0,039	83 (44) **p= 0,03	56 (21)
PINP (ng/ml)	36,5 (18,0) *p=0,39	46,3 (11,5) **p= 0,76	43,6 (25,1)
CTX (ng/ml)	0,336 (0,125) *p=0,62	0,376 (0,180) **p= 0,98	0,377 (0,273)
FA (U/L)	66 (24) *p= 0,25	101 (95) **p= 0,26	76 (24)
Hemoglobina (g/dl)	13,8 (1,1) *p= 0,24	12,7 (2,1) **p= 0,01	14,3 (1,3)

*p (GMSI-controles). **p (MQ-controles). Media (DE). U Mann-Whitney.

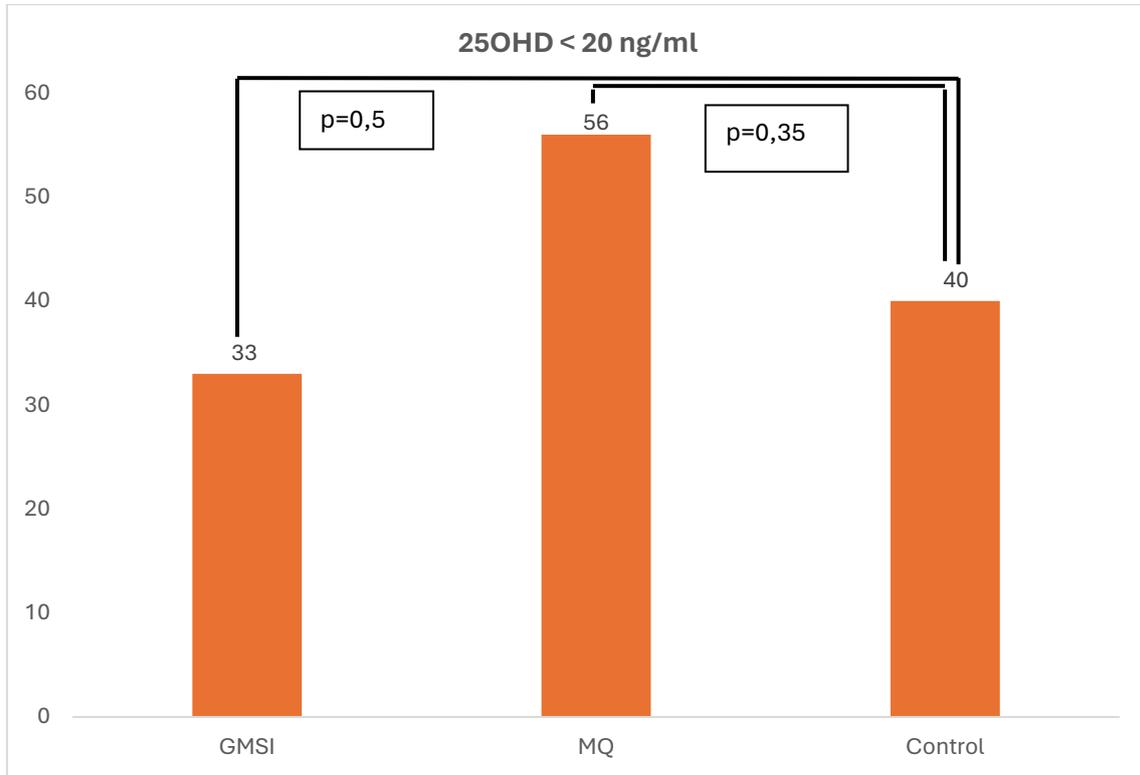
Sólo encontramos un nivel mayor de PTH tanto en la GMSI (77,2 ±35,04 vs. control 56,3±20,9; p=0,039) como en el MQ (82,5±44,2 vs. control 56,3 ±20,9; p=0,03)(Figura 4).

Figura 4. Niveles de PTH pg/ml



La prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml) fue de 33% en la GMSI ,56% en el MQ y 40% en el grupo control (Figura 5).

Figura 5. Pacientes con hipovitaminosis D.



4.3. RESULTADOS VARIABLES HEMATOLÓGICAS

En los pacientes hematológicos se analizaron los niveles de beta 2 microglobulina, componente monoclonal sérico (% y gr), tipo de Ig y tipo de cadenas libres (kappa, lambda y coeficiente kappa/lambda) (Tabla 6). En los pacientes con MQ también recogimos los resultados de las biopsias de MO que se les realizaron al diagnóstico.

Al comparar entre GMS y MQ no encontramos diferencias en el tipo de Inmunoglobulina. El 75% de las GMSI y el 62,5% de los MQ tuvieron Ig G, el 25% y el 37,5% tenían Ig A respectivamente. Como es lógico los pacientes con MQ tienen mayor componente monoclonal en sangre (tanto en % como en gramos) y mayor ratio Kappa/Lambda (Tabla 8)

El 36,4% de los pacientes del grupo de GMSI tuvieron una proteinuria de Bence-Jones positiva frente al 22,2% de los pacientes del grupo de MQ.

Tabla 8. Valores analíticos hematológicos.

	GMSI (N=12)	MQ (N=9)	P
B2-Microglobulina (mg/L)	2,62 (1,62)	3,35 (1,74)	0,33
LDH (U/L)	192,4 (32,4)	150,2 (66,1)	0,06
Componente monoclonal (%)	11,7 (8,1)	29,8 (10,5)	0,0003
Componente monoclonal (gr)	0,88 (0,69)	2,56 (1,14)	0,001
Cadenas Kappa (mg/L)	56 (65)	140 (163)	0,12
Cadenas Lambda (mg/L)	33 (45)	160 (44)	0,33
Ratio Kappa/Lambda	3,4 (3,9)	12,0 (13,0)	0,04

Media (DE). U Mann-Whitney

4.4. PACIENTES CON PATOLOGIA HEMATOLÓGICA VS. CONTROL

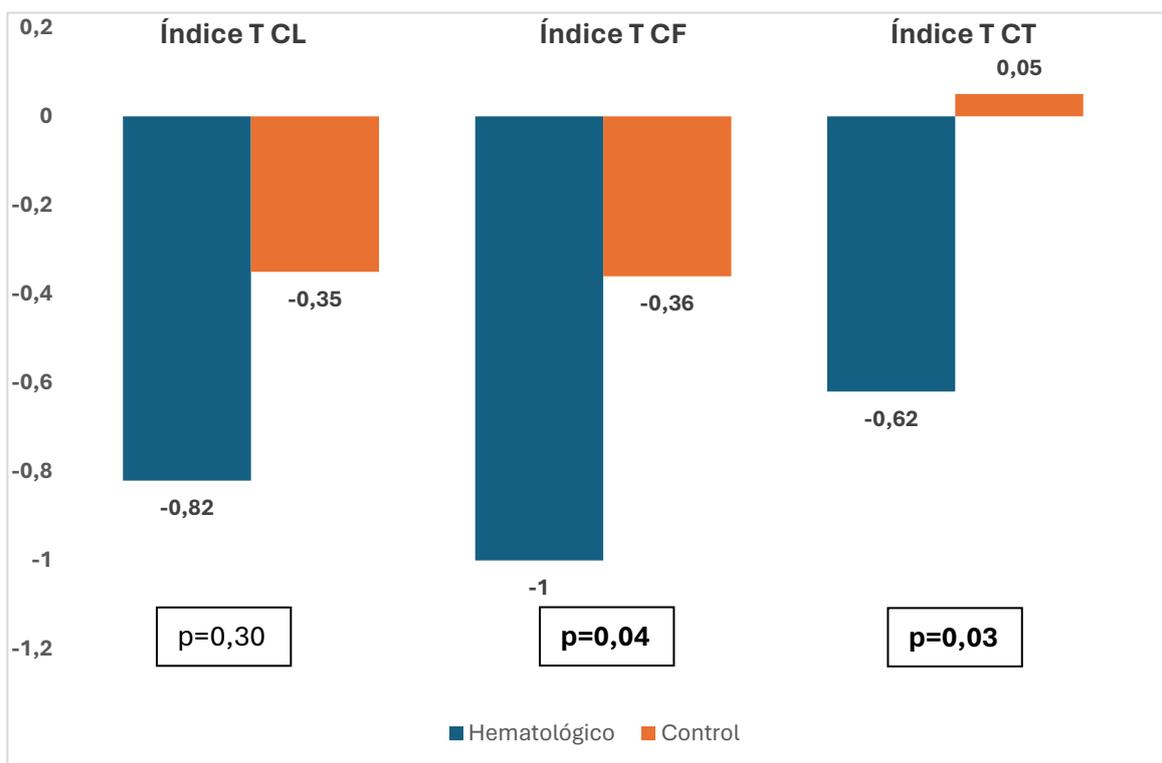
Quisimos analizar en su conjunto las gammapatías monoclonales estudiadas (MQ y GMSI) frente al grupo control comprobando que el índice T de cadera (CF y CT) era menor en el grupo de pacientes hematológicos en más de media DE (Tabla 9 y Figura 6).

Tabla 9. Valores de la densidad mineral ósea de ambos grupos (DXA)

	HEMATOLÓGICO (n=21)	CONTROL (N=21)	P
DMO Columna lumbar (g/cm ²)	0,978 (0,164)	1,06 (0,16)	0,09
DMO cuello fémur (g/cm ²)	0,799 (0,145)	0,85 (0,12)	0,21
DMO cadera total (g/cm ²)	0,950 (0,185)	1,00 (0,13)	0,3
IT columna lumbar	-0,81 (1,49)	-0,35 (1,41)	0,3
IT cuello fémur	-1,00 (1,12)	-0,36 (0,79)	0,04
IT cadera total	-0,62 (1,03)	0,05 (0,91)	0,03

Media (DE). U Mann-Whitney.

Figura 6. Índice T de columna lumbar, cuello de fémur y cadera total.



De igual manera los pacientes con enfermedad hematológica tienen menor DMOv trabecular (tabla 10).

Tabla 10. DXA-3D.

	HEMATOLÓGICO (N=21)	CONTROLES (N=21)	P
Cortical sBMD	183(55)	213 (41)	0,18
Trabecular vBMD	164 (29)	175 (25)	0,049

Media (DE). U Mann-Whitney.

No hubo diferencias significativas en los valores de TBS (Tabla 11)

Tabla 11. TBS

	HEMATOLÓGICO (N=21)	CONTROLES (N=21)	P
TBS	1.338 (0.140)	1.349 (0.153)	0,82

Media (DE). U Mann-Whitney.

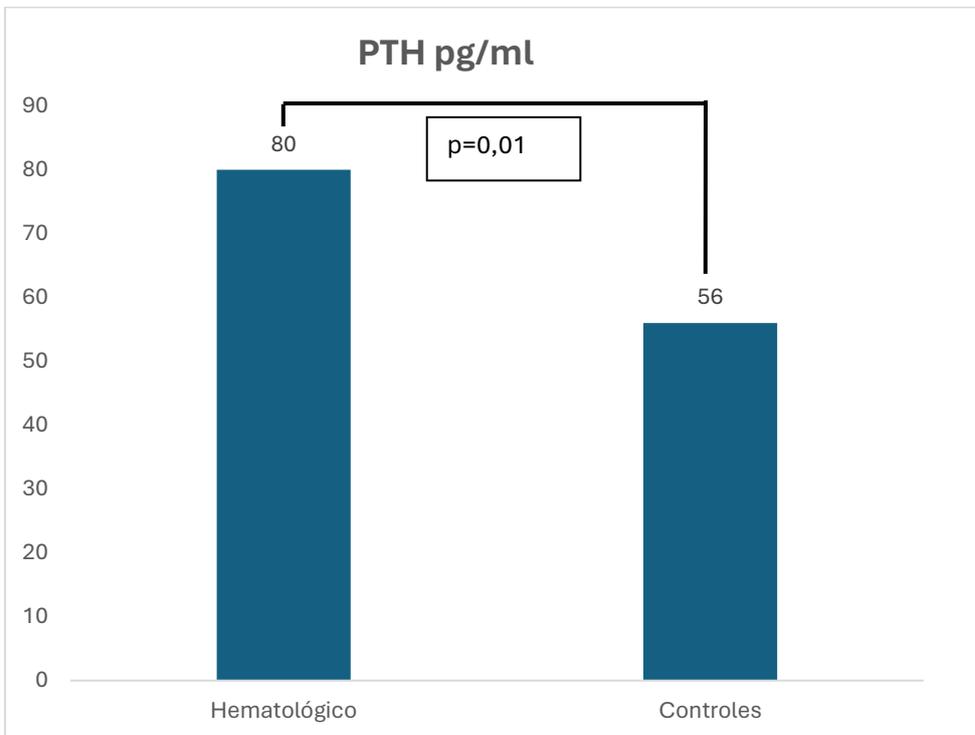
Se mantienen las diferencias en los niveles de PTH que son superiores en el grupo hematológico (Figura 7). En el resto de las variables no hubo diferencias (Tabla 12).

Tabla 12. Variables analíticas.

	HEMATOLÓGICO (N=21)	CONTROL (N=21)	P
25OH D (ng/dl)	21,1 (8,9)	22,6 (7,7)	0,49
PTH (pg/ml)	80 (38)	56 (21)	0,01
PINP (ng/ml)	40,7 (16,0)	43,6 (25,1)	0,87
CTX (ng/ml)	0,35 (0,15)	0,38 (0,27)	0,60
FA (U/L)	68 (27)	76 (24)	0,18

Media (DE) U Mann-Whitney.

Figura 7. Niveles de PTH



5. DISCUSIÓN

En este estudio vemos que los pacientes con GMSI o MQ tienen alterada la masa ósea, sobre todo a nivel de la cadera. La diferencia en el índice T es mayor de media DE lo que podría suponer un mayor riesgo de fracturas en estos enfermos respecto a la población general. Otros trabajos han descrito una disminución de masa ósea y un aumento del riesgo de fractura en los pacientes con una GMSI, entidad que aumenta con la edad como lo hace la OP. Por ejemplo, un estudio realizado sobre 1012 pacientes con GMSI, en el que vieron que el 65% tenían OP y el 20% osteopenia (38). En otro estudio realizado sobre 36 pacientes con GMSI en Barcelona también obtuvieron valores inferiores de masa ósea que en la población (39). En el caso del MQ no hay estudios sobre la DMO. Describimos además la prevalencia de OP en ambas entidades que es del 8% y 22%.

En este estudio hemos analizado también por primera vez la DMO volumétrica mediante DXA-3D en estos enfermos lo que nos proporciona una información más detallada de la estructura del hueso y de sus componentes, cortical y trabecular, encontrando valores inferiores en ambos componentes a los de la población control. Esto apoya la idea de que tienen peor masa ósea sobre todo en la cadera. Estos resultados son importantes ya que hasta ahora no se había analizado la DMOv ni en la GMSI ni en el MQ.

Por otra parte, estudiamos la microarquitectura del hueso trabecular vertebral mediante el TBS y no encontramos diferencias con el grupo control. Sin embargo, otros trabajos si la describen como el publicado en el 2020 en 155 pacientes con GMSI y un grupo control que encuentra valores inferiores de TBS en la GMSI, aunque no fue útil para discriminar fracturas en dos años de seguimiento, comentando los autores que quizás el componente cortical es el más afectado en esta enfermedad (40).

Otro aspecto interesante en nuestro estudio es el análisis de la remodelación ósea. En nuestro trabajo los marcadores de formación y resorción no están alterados ni en la GMSI ni en el MQ. Otros estudios encuentran niveles mayores de ambos marcadores en pacientes con GMSI que progresaron a un MM que podrían ser biomarcadores de progresión de la enfermedad. (41) Nuestro trabajo es el primero que describe ambos marcadores en el MQ.

En nuestro trabajo encontramos niveles mayores de PTH tanto en la GMSI como en el MQ, lo que podría indicar una mayor afectación del hueso.

La prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro trabajo es alta en los pacientes hematológicos, pero no superior a la descrita en los controles. El papel de la vitamina D en esta enfermedad no está claramente definido. En el MM la deficiencia de vitamina D si se relacionan con mayor progresión de la enfermedad. En la GMSI hay varios trabajos con resultados diferentes. En un estudio en 3896 mujeres (Women's Health Study) entre 50-79 años (334 con GMSI) la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor en la GMSI, pero los niveles de 25OHD < 20 ng/mL no se asociaron significativamente a la misma (HR 1,27; 95% CI: 0,95-1,72). Se necesitan estudios que analicen sus niveles en las enfermedades previas al Mieloma.

Nuestro trabajo tiene limitaciones ya que la muestra es pequeña y no hemos podido incluir un mayor número de pacientes. Además, la falta de seguimiento nos impide valorar la progresión de los pacientes estudiados a MM y la relación de la salud ósea con la misma. Sin embargo, es el primer trabajo que analiza diferentes aspectos de la salud ósea en pacientes con un MQ y lo compara con un grupo control.

6. CONCLUSIÓN

Concluimos que los enfermos con GMSI y MQ tienen un descenso de la DMO y DMOv en la cadera, encontrando una alteración del remodelado en base a niveles altos de PTH. Consideramos que sería interesante continuar el estudio y seguimiento de estos pacientes para determinar el papel de estas alteraciones en la progresión de la enfermedad a MM.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 15 de abril de 2024];91(1):101. Disponible en: /pmc/articles/PMC5223450/
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 1 de noviembre de 2014;15(12):e538-48.
3. Alejo E, Puertas B, Mateos MV. Monoclonal gammopathy of uncertain significance. Med Clin (Barc) [Internet]. 8 de septiembre de 2023 [citado 22 de abril de 2024];161(5):217-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37330390/>
4. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 22 de abril de 2024];12(9). Disponible en: /pmc/articles/PMC9445066/
5. Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. Blood [Internet]. 8 de agosto de 2022 [citado 22 de abril de 2024];140(8):828. Disponible en: /pmc/articles/PMC9412010/
6. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. Medical Clinics of North America. 1 de septiembre de 2020;104(5):873-84.
7. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 22 de abril de 2024];7(6):357-79. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-actualizacion-2011-del-consenso-sociedad-articulo-S1699258X11001859>
8. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón – SEIOMM, Sociedad Española de Investigación Ósea [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://seiomm.org/guia_clinicas/guias-de-practica-clinica-en-la-osteoporosis-postmenopausica-glucocorticoidea-y-del-varon/
9. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. Medicina de Familia SEMERGEN [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 22 de abril de 2024];36(1):27-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-interpretacion-densitometria-osea-S1138359309000069>
10. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. Endocr Rev [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 22 de abril de 2024];44(3):417-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510335/>

11. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolì L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de mayo de 2020 [citado 24 de abril de 2024];21(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429497/>
12. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 24 de abril de 2024];22(12). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8227693/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429497/)
13. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 24 de abril de 2024];26(6):e12761. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ecc.12761>
14. Cheung WC, Van Ness B. Distinct IL-6 signal transduction leads to growth arrest and death in B cells or growth promotion and cell survival in myeloma cells. *Leukemia* [Internet]. 2002 [citado 24 de abril de 2024];16(6):1182-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040451/>
15. Michigami T, Shimizu N, Williams PJ, Niewolna M, Dallas SL, Mundy GR, et al. Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and $\alpha 4\beta 1$ -integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood* [Internet]. 1 de septiembre de 2000 [citado 24 de abril de 2024];96(5):1953-60. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V96.5.1953>
16. Chen Z, Orlowski RZ, Wang M, Kwak L, McCarty N. Osteoblastic niche supports the growth of quiescent multiple myeloma cells. *Blood* [Internet]. 4 de abril de 2014 [citado 24 de abril de 2024];123(14):2204. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3975258/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011111/)
17. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 24 de abril de 2024];23(6). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8951013/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011111/)
18. Raje N, Anderson KC. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 15 de julio de 2000 [citado 24 de abril de 2024];96(2):381-3. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V96.2.381>
19. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 16 de mayo de 2012 [citado 24 de abril de 2024];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003188.pub3/full>
20. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet*

- Oncol [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 24 de abril de 2024];22(3):e119-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545067/>
21. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* [Internet]. abril de 2008 [citado 24 de abril de 2024];11(2):325-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375161/>
 22. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 24 de abril de 2024];19(3):370-81. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S147020451830072X/fulltext>
 23. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 24 de abril de 2024];105:11-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789921/>
 24. McDonald MM, Reagan MR, Youlten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, et al. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 29 de junio de 2017 [citado 24 de abril de 2024];129(26):3452-64. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-773341>
 25. Mirhosseini N, Psihogios A, McLaren MD, Seely D. Vitamin D and Multiple Myeloma: A Scoping Review. *Current Oncology* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 24 de abril de 2024];30(3):3263. Disponible en: </pmc/articles/PMC10047650/>
 26. Veronese N, Luchini C, Solmi M, Sergi G, Manzato E, Stubbs B. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone health outcomes: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 24 de abril de 2024];36(1):128-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243796/>
 27. Thorsteinsdottir S, Lund SH, Lindqvist EK, Thordardottir M, Sigurdsson G, Costello R, et al. Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood Adv* [Internet]. 26 de diciembre de 2017 [citado 24 de abril de 2024];1(27):2790-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296931/>
 28. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture Risk in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 1 de enero de 2004 [citado 24 de abril de 2024];19(1):25-30. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.0301212>

29. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* [Internet]. 1 de septiembre de 2006 [citado 24 de abril de 2024];134(5):485-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06217.x>
30. Farr JN, Zhang W, Kumar SK, Jacques RM, Ng AC, McCready LK, et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* [Internet]. 30 de enero de 2014 [citado 24 de abril de 2024];123(5):647-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-505776>
31. Bouvard B, Royer M, Chappard D, Audran M, Hoppé E, Legrand E. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 1 de marzo de 2010;77(2):120-4.
32. Woitge HW, Horn E, Keck A V., Auler B, Seibel MJ, Pecherstorfer M. Biochemical Markers of Bone Formation in Patients with Plasma Cell Dyscrasias and Benign Osteoporosis. *Clin Chem* [Internet]. 1 de abril de 2001 [citado 24 de abril de 2024];47(4):686-93. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/47.4.686>
33. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML, Piemonte S, Fassino V, Romagnoli E, et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* [Internet]. junio de 2008 [citado 24 de abril de 2024];82(6):418-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528609/>
34. Berenson JR, Yellin O, Boccia R V., Flam M, Wong SF, Batuman O, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 24 de abril de 2024];14(19):6289-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829511/>
35. Musto P, Petrucci MT, Bringham S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* [Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 6 de mayo de 2024];113(7):1588-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.23783>
36. Martín A, García-Sanz R, Hernández J, Bladé J, Suquía B, Fernández-Calvo J, et al. Pamidronate induces bone formation in patients with smouldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect. *Br J Haematol* [Internet]. 1 de julio de 2002 [citado 6 de mayo de 2024];118(1):239-42. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2002.03549.x>
37. Lipof JJ, Baran AM, Passero FC, Burrows K, Lipe B. Denosumab for the Treatment of Smoldering Multiple Myeloma: Rates of Osteoporosis and Change in Lowest T-

- Score after 12 Months of Treatment. *Blood* [Internet]. 15 de noviembre de 2022 [citado 6 de mayo de 2024];140(Supplement 1):12645-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-168297>
38. Dizdar O, Erman M, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z, Yavuz BB, et al. Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol* [Internet]. enero de 2008 [citado 29 de mayo de 2024];87(1):57-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874101/>
 39. Orduna G, Mellibovsky L, Abella E, Nogués X, Granero R, García-Giralt N, et al. Bone tissue quality in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 29 de mayo de 2024];38(4):563-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974675/>
 40. Sfeir JG, Pena Guzman TD, Bedatsova L, Broski SM, Drake MT. Use of trabecular bone score for risk stratification of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Bone* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 29 de mayo de 2024];137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360588/>
 41. Vallet S, Hoyle NR, Kyle RA, Podar K, Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 3 de octubre de 2018 [citado 29 de mayo de 2024];59(10):2431-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345175/>

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a la Dra. Valero, directora de este TFG, su ayuda, predisposición y disponibilidad, ha sido una excelente guía durante todo el proceso. A la Dra. Bermúdez, cotutora de este TFG, y a sus compañeras de servicio la Dra. Montes y la Dra. Puente, por estar siempre a mi disposición y ayudarme a encontrar a los participantes del estudio.

A Raquel, la técnica de rayos y a los enfermeros Medicina interna, gracias por implicaros en mi TFG, sin vuestra ayuda no lo habría conseguido.

A mis amigas, que han estado a mi lado durante toda la carrera, me han acompañado durante la realización de todo el TFG y se han convertido en mi segunda familia lejos de casa.

Por último, a mis padres y a mi hermano, siendo siempre el pilar fundamental de mi vida y apoyándome en todas mis decisiones.

9. ANEXO

9.1. ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

NOMBRE: _____ Nº HISTORIA: _____

FECHA DE NACIMIENTO: / / EDAD: _____

SEXO: MUJER (1) VARON (2)

PESO(Kg): _____ TALLA (cm): _____ IMC: _____

DX PREVIO DE OSTEOPOROSIS: SI(1) NO(2) FECHA FX: / /

AP FRACTURAS: SI(1) NO(2) FECHA FX: / /

TIPO: VERTEBRAL (1) CADERA (2) HUMERO (3) COLLES (4) OTRAS (5)

FX CADERA FAMILIAR 1ºGRADO: SI(1) NO(2)

ACTIVIDAD FISICA DIARIA: (30min/día a la semana)

0 DÍAS 2-3 DÍAS 4-5 DÍAS +5DÍAS

CONSUMO TABACO: SI(1) NO(2) EX(>1a)(3) IPA: _____

CONSUMO ALCOHOL: SI(1) NO(2) EX(>1a)(3) grOH/día: _____

EDAD MENARQUIA: _____ EDAD MENOPAUSIA: _____ Nº HIJOS: _____

FARMACOS:

CORTICOIDES: SI(1) NO(2) DOSIS: _____ DURACIÓN: _____

ANTICONVUL: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____ TIAZIDAS: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____

VITAMINA D: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____ CALCIO: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____

ØAROMATASA: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____ ANTIANDG: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____

TTO OP: SI(1) NO(2) DURACIÓN: _____

BIFOSFONATOS(1) DENOSUMAB(2) TERIPARATIDA(3) ROMOSUMAB(4) SERM(5)

TTO actual: _____

INDICE DE COMORBILIDAD CHARLSON: _____

DENSITOMETRIA: SI(1) NO(2) FECHA: / /

	DMO(g/cm ²) <i>3 decimales</i>	INDICE T <i>2 decimales</i>	INDICE Z <i>2 decimales</i>
COLUMNA LUMBAR			
CUELLO FEMUR			
CADERA TOTAL			

DXA 3D: SI(1) NO(2) FECHA: / / DMOv trabecular: _____ sBMD cortical: _____

TBS: SI(1) NO(2) FECHA: / / VALOR: _____

FRAX: SI(1) NO(2) FECHA: / / FX MAYOR: % FX CADERA: %

RX LATRAL COLUMNA DORSAL Y LUMBAR: SI(1) NO(2) FECHA: / /

FX: SI(1) NO(2) Nº: _____ LOCALIZACIÓN: _____

TAC: SI(1) NO(2) FECHA: / /

LESION OSEA: SI(1) NO(2) LOCALIZACIÓN: _____

RM: SI(1) NO(2) FECHA: / /

LESION OSEA: SI(1) NO(2)

LOCALIZACIÓN:

ANALÍTICA (estudio metabolismo óseo):

FG:	ml/min	CREATITINA SUERO:	mg/l
ALBUMINA:	g/dl	PROTEINAS TOTALES SUERO:	g/l
CA TOTAL:	mg/dL	FOSFORO:	mg/dL
MAGNESIO:	mg/dL	25-OH-VitD:	ng/mL
TSH:	mU/l	PTH:	pg/mL
PINP:		FOSFATASA ALCALINA:	U/l
CTX:		HEMOGLOBINA:	g/dl
VSG:	mm/h	LDH	(U/L)
ALBÚMINA	(gr/dl	B2 MICROGLOBULINA:	

DX HEMATOLÓGICO: FECHA: / /

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO : SI(1) NO(2) TIPO:

MIELOMA QUIESCENTE : SI(1) NO(2) TIPO:

ANALÍTICA (al dx hematológico):

FG:	ml/min	CREATITINA SUERO:	mg/l
ALBUMINA:	g/dl	PROTEINAS TOTALES SUERO:	g/l
CA TOTAL:	mg/dL	FOSFORO:	mg/dL
MAGNESIO:	mg/dL	LDH	(U/L)
ALBÚMINA	(gr/dl	B2 MICROGLOBULINA:	
HEMOGLOBINA:	g/dl		

PROTEINOGRAMA: SI(1) NO(2)

FECHA: / /

COMPONENTE SERICO: gr/dL % TIPO: Ig G(1) IgM (2) IgA(3)

CADENAS LIBRES EN SUERO:

KAPPA: mg/L LAMBDA: mg/L COEFICIENTE KAPPA/LAMBDA:

ORINA : SI(1) NO(2) FECHA: / /

PROTEINURIA DE B-J: SI(1) NO(2) CUANTIA DE PROTEINURIA DE BJ: (gr/L)

BIOPSIA MO: SI(1) NO(2) FECHA: / /

MORFOLOGIA: COMPONENTE DE CELULAS PLASMÁTICAS EN MO: gr %

CILINDRO:

INMUNOFENOTIPO:

CARIOTIPO:

FISH: