



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Varios autores

Comunicaciones Orales Sesión 1

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 11, núm. 3, 2019, Julio-Octubre, pp. 7-14

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360964128003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Comunicaciones orales

SESIÓN 1

1. Prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide

Gómez Vaquero C¹, Cerdà D², Hidalgo Calleja C³, Martínez López JA⁴, Arbolea L⁵, Aguilar del Rey FJ⁶, Martínez Pardo S⁷, Ros Vilamajó I⁸, Surís Armangué X⁹, Grados D¹⁰, Beltrán Audera C¹¹, Suero Rosario E¹², Gómez Gracia I¹³, Salmoral Chamizo A¹³, Martín Esteve I¹², Florez H¹⁴, Naranjo A¹⁵, Castañeda S¹⁶, Ojeda Bruno S¹⁵, García Carazo S¹⁷, García Vadillo A¹⁶, López Vives L⁸, Martínez Ferrer A¹⁹, Borrell Paños H¹⁸, Aguado Acín P¹⁷, Castellanos Moreira R¹⁴, Gualabens N¹⁴. Grupo de trabajo OsteoResSER de la Sociedad Española de Reumatología
1 Hospital Universitari de Bellvitge; 2 Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi; 3 Hospital Universitario de Salamanca; 4 Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; 5 Hospital Universitario Central de Asturias; 6 Hospital Universitario Virgen de la Victoria; 7 Hospital Universitario Mutua Terrassa; 8 Hospital Son Llàtzer; 9 Hospital General de Granollers; 10 Hospital d'Igualada; 11 Hospital Universitario Miguel Servet; 12 Hospital General Mateu Orfila; 13 Hospital Universitario Reina Sofía; 14 Hospital Clínic de Barcelona; 15 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 16 Hospital Universitario de La Princesa; 17 Hospital Universitario La Paz; 18 Hospital de Sant Rafael; 19 Hospital Universitario Doctor Peset

Objetivos: Determinar la prevalencia de fracturas vertebrales (FV) en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide (AR). Analizar sus características y los factores asociados.

Métodos: Se incluyeron 323 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de AR según los criterios ACR/EULAR 2010 en 19 Servicios de Reumatología españoles, seleccionadas al azar a partir del registro de pacientes de cada centro. Se excluyeron las pacientes afectas de otras enfermedades metabólicas óseas. Se realizó una radiografía lateral de

columna dorsal y lumbar a todas las pacientes. Reumatólogos expertos en metabolismo óseo identificaron las FV y las clasificaron en leves-grado 1, moderadas-grado 2 y graves-grado 3 según el método de Genant. El índice de deformidad espinal (IDE) se calculó asignando, respectivamente, los números 1, 2 y 3 a cada vértebra fracturada y sumando la puntuación total de cada paciente. Se recogieron variables sociodemográficas y relacionadas con la AR y su tratamiento, factores de riesgo de fractura y prevención farmacológica y antecedentes patológicos y tratamientos relacionados con el riesgo de fractura.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de 68 (DE: 10) años y la mediana de evolución de la enfermedad, 8,00 [RIQ: 3,00-15,5] años. El 78% y el 73% tenían FR y ACPA+, respectivamente. La duración media del periodo postmenopáusico fue de 15 (DE: 10) años. El 70% y el 40% realizó tratamiento con glucocorticoides y biológicos, respectivamente, durante los 5 años previos; el 59%, algún tratamiento antirresortivo u osteoformador.

El 24% (n: 78) de las pacientes presentaba al menos una fractura vertebral; el 11% presentaba una fractura única y el 13%, múltiple. Las vértebras más fracturadas fueron L1, D12 y L2 (en >5% de las pacientes). La mediana de IDE fue de 3 [RIQ: 2-5]. Las vértebras con mayor IDE medio fueron L1, D11 y D8 (todas IDE medio ≥2).

La presencia de FV se relacionó con la edad, el tratamiento con glucocorticoides y el número de caídas. Los pacientes con mayor edad, alguna caída y tratamiento con glucocorticoides tuvieron un IDE peor.

Conclusiones: Una de cada 4 mujeres postmenopáusicas con AR de nuestra serie presenta al menos una fractura vertebral. Las vértebras de la charnela dorso-lumbar son las más afectadas y la magnitud de la deformidad espinal es relevante. La presencia de FV y la magnitud de la deformidad espinal se relacionan con la edad, las caídas y el tratamiento con glucocorticoides.

2. Estudio de los compartimentos cortical y trabecular mediante 3D-SHAPER en pacientes trasplantados pulmonares

Barceló Bru M¹, Erra A¹, Espinet C², Humbert L³, Winzenrieth R³
1 Secció de Reumatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; 2 Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; 3 Galgo Medical S.L. Barcelona

Introducción: La osteoporosis en los pacientes trasplantados pulmonares (TxP) es una complicación frecuente. El tratamiento con glucocorticoides (GC) es un factor de riesgo (FR) destacado que altera tanto la masa como la arquitectura óseas. Estudiar la DMO volumétrica mediante el software 3D-SHAPER ayudaría al estudio de dicha arquitectura.

Objetivos: Estudiar el cambio de la densidad superficial cortical, de la densidad volumétrica trabecular y de la densidad volumétrica integral medidas por 3D-SHAPER antes y después del TxP así como los cambios de densidad mineral ósea (DMO) medidos por densitometría (DXA).

Métodos: Se incluyen pacientes TxP de los que se recogen las características demográficas, el diagnóstico de la enfermedad y los FR de baja masa ósea previos al TxP. Los pacientes se agruparon en 3 grupos según el tipo de enfermedad: EPOC, EPID y otras patologías. Se evaluó la masa ósea mediante DXA (GE-LUNAR) antes y a los 6 meses del TxP y se aplicó el software 3D-SHAPER (v2.7, Galgo Medical) en todas las DXAs.

Resultados: Incluimos 49 pacientes TxP (46,9% mujeres), con una media de edad de 56,9±8,7 años. En el grupo EPID se observó una mayor proporción de pacientes con una baja ingesta de calcio y con dosis elevadas de GC. El grupo EPOC presentó mayor proporción de fumadores. La prevalencia de osteoporosis previa al TxP fue del 24,5%, superior en los EPOC. Los valores de DMO y del 3D-SHAPER así como el porcentaje de variación postrasplante se muestran en la Tabla. De los 47 pacientes, 19 (38,8%) iniciaron tratamiento osteoactivo antes del TxP, siendo el grupo EPOC el más tratado. De 42 pacientes disponemos de DXA a los 6 meses postrasplante, con una prevalencia de osteoporosis del 23,8%. 27 pacientes seguían tratamiento osteoactivo postrasplante.

Conclusiones: 1) La prevalencia de una baja masa ósea es elevada tanto antes como después del trasplante. 2) La prevalencia de algunos FR fue diferente entre los grupos de enfermedad pulmonar. 3) El grupo EPOC presentó una peor masa ósea antes del TxP. Posteriormente experimentaron una mejoría significativa de DMO y de las medidas volumétricas respecto a los otros dos grupos, que presentaron pérdidas de dichos parámetros. El grupo EPOC fue el más tratado para osteoporosis y con una menor proporción de pacientes con GC a dosis altas. 4) La DMOv trabecular fue la medida más alterada de 3D-SHAPER, con mayor disminución en pacientes con GC a dosis elevadas y menor en aquellos con tratamiento osteoactivo.

PRETRASPLANTE	TOTAL (n=49)	EPOC (n=11)	EPID (n=30)	OTRAS (n=8)
DMO pretrasplante (media)	(g/cm ³) T-score	(g/cm ³) T-score	(g/cm ³) T-score	(g/cm ³) T-score
. Columna lumbar	1,074 -1,02	0,927** -2,18**	1,134 -0,55	1,051 -1,18
. Cuello femoral	0,868 -1,28	0,798 -1,89*	0,899 -1,04	0,846 -1,35
. Fémur total	0,907 -1,15	0,812* -2,07**	0,950 -0,79	0,878 -1,27
3D-SHAPER	T-score*	T-score*	T-score*	T-score*
. DMOs Cortical (mg/cm ³)	155,6 -1,19	143,9 -1,90*	163,3 -0,97	142,7 -1,26
. DMOv Trabecular (mg/cm ³)	146,1 -1,69	115,4** -2,65*	155,3 -1,64	153,6 [#] -1,06 [#]
. DMOv Integral (mg/cm ³)	296,0	258,4*	309,4	297,5
6 m POSTRASPLANTE	TOTAL (n=42)	EPOC (n=10)	EPID (n=25)	OTRAS (n=7)
% cambio DMO (n=38)				
. Columna lumbar	-0,77 ± 10,6	10,8 ± 11,8**	-3,98 ± 7,0	-5,83 ± 7,7 [#]
. Cuello femoral	-4,31 ± 7,1**	-0,54 ± 6,2*	-5,56 ± 6,7	-5,21 ± 8,5
. Fémur total	-3,39 ± 5,9**	0,94 ± 3,5*	-4,40 ± 6,1	-6,58 ± 5,6 [#]
% cambio 3D-SHAPER (n=36)				
. DMOs Cortical	-2,11 ± 6,0*	-0,11 ± 4,7	-3,24 ± 6,7	-0,93 ± 4,6
. DMOv Trabecular	-5,39 ± 11,3**	7,56 ± 8,7**	-8,56 ± 9,0	-12,56 ± 6,9 [#]
. DMOv Integral	-3,77 ± 6,4**	1,38 ± 4,3**	-5,29 ± 6,5	-5,68 ± 5,2 [#]

* p<0,05, ** p<0,01 cambio respecto a basal, * p<0,05, ** p<0,01 entre EPOC vs. EPID; # p<0,05, [#] p<0,01 entre EPOC vs. OTRAS; [#] sólo medido en mujeres

3. Acciones endocrinas de la esclerostina regulan la grasa corporal y la homeostasis de la glucosa en sangre

Daniel AL¹, Adam Ferrari A¹, Nelson JH¹, McAndrews K², Cregor M², Lee CH³, Kono T³, Evans Molina C^{3,4}, Bellido T^{2,4,5,6}, Delgado Calle J^{1,2,5,6}
 1 Indiana University School of Medicine. Medicine, Hematology-Oncology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 2 Indiana University School of Medicine. Anatomy and Cell Biology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 3 Indiana University School of Medicine. Center for Diabetes and Metabolic Diseases. Indianapolis, IN (EE.UU.); 4 Indiana University School of Medicine. Medicine, Endocrinology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 5 Roudebush VA Medical Center. Indianapolis, IN (EE.UU.); 6 Indiana Center for Musculoskeletal Health. Indianapolis, IN (EE.UU.)

Introducción: La esclerostina (Scl), codificada por el gen SOST y secretada por los osteocitos (Ot), bloquea la vía Wnt de forma local en el hueso a través de los receptores Lrp 4/5/6, regulando el remodelado óseo. La Scl también es liberada a la circulación y estudios recientes sugieren que su versión circulante podría ejercer acciones regulatorias en otros tejidos.

Objetivo: Evaluar los efectos de niveles altos de Scl en la sangre en la composición corporal y el control homeostático de la glucosa.

Métodos: En este estudio se emplearon ratones de 2 meses de edad con activación constitutiva β -e catenina en Ots (da β cat^{OE}), un modelo transgénico con altos niveles séricos de Scl. Para estudiar el papel de la Scl en ratones β cadta^{OE}, cruzamos ratones β daa^{OE} con ratones KO para el gen

SOST (da β cat^{OE};SOST^{KO}). Los efectos de Scl también se estudiaron *in vitro*, en líneas celulares y células primarias de tejido adiposo y páncreas.

Resultados: Los ratones da β cat^{OE} presentaron niveles séricos de Scl 3 veces mayores que los ratones control y un incremento de hasta 2 veces en la grasa corporal (RMN) y en depósitos de grasa periférica blanca (GPB) y marrón (GPM). La eliminación de Scl en ratones da β cat^{OE} restauró la grasa corporal y la GPB a niveles encontrados en ratones control. Sin embargo, la GPM se mantuvo elevada en ratones da β cat^{OE};SOST^{KO}. *In vitro*, la Scl aumentó en un 50% la adipogénesis en precursores de adipocitos primarios obtenidos de GPB, sugiriendo que la Scl actúa directamente en precursores de GPB estimulando su diferenciación. Los ratones da β cat^{OE} también mostraron deficiencias para movilizar la glucosa en sangre en test de intolerancia a la glucosa. En contraste, los ratones da β cat^{OE}; SOST^{KO} presentaron mejor tolerancia a la glucosa, con respuestas similares a las observadas en ratones control. *In vitro*, la Scl bloqueó el aumento en la expresión y secreción de insulina inducida por Wnt3a en una línea de células β s pancreáticas de rata (INS-1). Asimismo, la Scl disminuyó en un 40% la secreción de insulina inducida por alto contenido de glucosa (15 mM) en células INS-1 y en islotes pancreáticos primarios, sugiriendo que la Scl actúa directamente en células β pancreáticas e inhibe la producción de insulina.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la Scl ejerce acciones endocrinas en tejidos grasos y en el páncreas y proporcionan nuevas pruebas respaldando que la Scl es un mediador endocrino de la comunicación entre el hueso y otros órganos.

4. Análisis genético mediante secuenciación del exoma de la fractura atípica de fémur

García Giralte N¹, Rabionet R², Roca Ayats N², Triguero Martínez A³, Díez Pérez A¹, Grinberg D², Castañeda S³, Nogués X¹, Balcells S²
 1 Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona; 2 Departamento de Genética, Microbiología y Estadística - Universidad de Barcelona -IBUB- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) -ISCIII- Barcelona; 3 Servicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. IIS-Princesa. Cátedra UAM-Roche (EPID-Future). Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid

Introducción: La fractura atípica de fémur (FAF) es un tipo de fractura espontánea, no precedida por traumatismo o con trauma mínimo y de cicatrización retardada o ausente. Presenta una menor frecuencia que la fractura tradicional y anatómicamente se localiza en la región subtrocantérica y diafisaria del fémur. El riesgo de sufrir FAF aumenta con el tratamiento con bisfosfonatos (BFs). Estudios recientes sugieren que existe una base genética de etiología compleja asociada a la FAF lo que dificulta su estudio. Por ello es necesario profundizar en el estudio de esta patología para encontrar un patrón genético fiable.

Objetivo: Análisis genético de pacientes con FAF relacionada con el tratamiento a largo plazo con BFs con el fin de identificar las mutaciones que predisponen a la FAF y así optimizar y personalizar los tra-

tamientos con BFs y evitar futuras FAF.

Material y método: Se obtuvieron muestras de ADN genómico de 12 pacientes del Hospital del Mar (Barcelona) y del Hospital U. de La Princesa (Madrid) y se analizaron mediante secuenciación del exoma (WES). Se priorizaron mutaciones raras no sinónimas (frecuencia <0,005 en población española) y sólo se tuvieron en cuenta aquellos genes mutados en al menos dos individuos. A continuación se realizó una intersección de estos genes mutados con genes implicados en diferentes fenotipos óseos.

Resultados: Se identificaron un total de 370 genes que se encontraban mutados en heterocigosis en al menos 2 pacientes. Cada individuo tenía un patrón mutacional propio, compatible con un modelo de heterogeneidad genética para las FAF. Entre los genes mutados se encontraron genes de la vía de Wnt: DAAM2 (en 4 pacientes) y LRP5 (en otros 2) y de la vía de señalización de NOTCH: NOTCH3 y NOTCH2NL (en 2 pacientes cada uno). Entre los genes implicados en el metabolismo óseo encontramos PLXNA2 (2 individuos), SLC34A3 (2 individuos) y SPTBN1 (2 individuos). La mayoría de pacientes eran portadores de mutaciones en al menos un gen relacionado con el metabolismo óseo. Del total de genes mutados, 6 habían sido identificados previamente en el estudio del exoma de 3 hermanas con FAF y tratamiento con BFs (BRAT1, HEPHL1, MEX3D, POLI, SNAPC4 y SYDE2).

Conclusiones: La FAF parece ser un evento multifactorial con una base genética compleja, en cuya patogenia pueden estar implicados diversos genes relacionados con el metabolismo óseo.

Comunicaciones orales

SESIÓN 2

1. Smoking and alcohol intake but not muscle strength in young men increase fracture risk at middle age: a cohort study linked to the swedish national patient registry

Prieto Alhambra D^{1,2}, Turkiewicz A³, Reyes C², Timpka S⁴, Rosengren B⁵, Englund M³

1 Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences (NDORMS, University of Oxford(UK); 2 GREMPAL Research Group (IdiapJordiGol Primary Care Research Institute) and CIBERFes, Universitat Autònoma de Barcelona and Instituto de Salud Carlos III, Barcelona (Spain); 3 Clinical Epidemiology Unit, Orthopaedics, Department of Clinical Sciences Lund, Lund University, Lund (Sweden); 4 Genetic and Molecular Epidemiology Unit, Lund University Diabetes Centre, Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Malmö (Sweden); 5 Clinical and Molecular Osteoporosis Research Unit, Departments of Clinical Sciences and Orthopaedics Malmö, Skåne University Hospital, Lund University (Sweden)

Introduction: There is scarcity of data analysing the risk factors associated with fractures in middle-age populations, particularly for men. Particular attention is being directed towards handgrip strength (HGS), which has been associated to fractures in old men, as well as smoking and alcohol consumption. While there is evidence of an increased risk of fracture among smokers, the association between fractures and alcohol is less consistent. Aims: We aimed to determine the relationship between HGS, smoking and alcohol consumption in young men and fracture risk at middle age.

Methods: We carried out a cohort study including youngmen undergoing conscription examination in Sweden September 1969-May

1970 at typical age 18 years. Data on muscle strength, height, weight and lifestyle factors were linked to the National Patient Register 1987-2010. HGS was considered the main exposure, and smoking and alcohol consumption as secondary exposures. Outcomes were all fractures (except face, skull, digits), major osteoporotic fractures (thoracic/lumbar spine, proximal humerus, distal forearm or hip) and major traumatic fractures (shaft of humerus, forearm, femur, or lower leg) based on ICD-9 and 10 codes. We used Cox regression models to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) according to HGS as a continuous variable (per 1 SD), after adjustment for weight, height, parental education, smoking, and alcohol consumption.

Results: A total of 40 112 men were included, contributing 892 572 person-years. Overall, 3974 men fractured in middle age with the incidence rate (95% CI) of 44.5 (43.2-45.9) per 1000 person-years. The corresponding rates were 12.2 and 5.6 per 1000 person-years for major osteoporotic and traumatic fractures, respectively. HGS-adjusted HR (95% CI) was 1.01 (0.98-1.05), 0.94 (0.88-1.00) and 0.98 (0.88- 1.08) per SD for all, major osteoporotic, and major traumatic fractures, respectively. Adjusted HR (95% CI) for smokers (>21 cigarettes/day): 1.44 (1.21, 1.71) for all fractures, while the adjusted HR of alcohol consumers for all fractures was J-shaped, with HR of 1.23 (95% CI 1.07-1.41) for abstainers and 1.48 (95% CI 1.20-1.83) for those consuming over 400 grams per week, as compared to those with moderate alcohol consumption (1-100 grams per week).

Conclusions: Young adult HGS was not associated with fracture risk in middle-age men, though smoking and high alcohol consumption did confer an increased risk.

2. Persistencia a los inhibidores de la aromatasa en la cohorte SIDIAP: mortalidad e influencia de los bifosfonatos

Pineda Moncusí M¹, Aymar I^{1,2}, Servitja S³, Rodríguez J³, Campodarve I², Petit I², Tusquets I³, Prieto Alhambra D^{4,5}, Díez-Pérez A^{1,2}, García Giralte N¹, Nogués X^{1,2}

1 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona; 2 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona; 3 Departamento de Oncología Médica. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Barcelona; 4 GREMPAL Research Group. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) and CIBERFes. Universitat Autònoma de Barcelona and Instituto de Salud Carlos III. Barcelona; 5 CSM, NDORMS, Universidad de Oxford (Reino Unido)

Introducción: Los inhibidores de la aromatasa (IA) son la terapia adyuvante recomendada para tratar el cáncer de mama con receptores de estrógenos positivo. Uno de los efectos secundarios mas comunes es la pérdida acelerada de masa ósea. Para prevenirla, se recomienda tratar a las pacientes con antirresortivos como por ejemplo los bifosfonatos (BF).

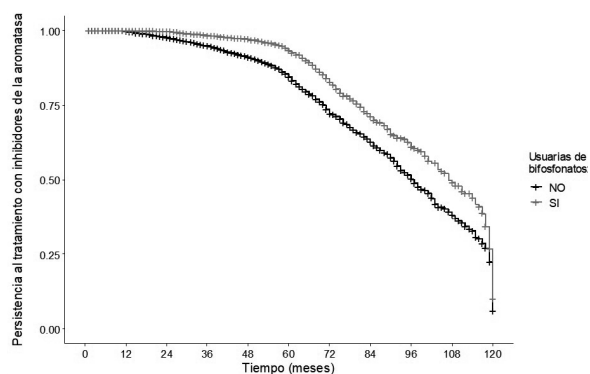
Objetivo: Evaluar en una cohorte basada en población real la persistencia a la terapia con IA, la mortalidad asociada a la discontinuidad al tratamiento y la influencia de los BF.

Material y método: Se recolectaron datos de mujeres tratadas con IA entre enero de 2006 y diciembre de 2015 en la base de datos SIDIAP, un registro de atención primaria que incluye datos del 80% de la población de Cataluña. Se excluyeron aquellas tratadas previamente con tamoxifeno. Se estudió la persistencia al tratamiento con IA con un análisis de supervivencia: se calculó el estimador de Kaplan-Meier, y se realizó un modelo de los riesgos proporcionales (regresión de Cox) entre usuarias y no usuarias de BF ajustando por edad. Se comparó la diferencia de mortalidad entre grupos mediante una prueba Chi cuadrado.

Resultados: Se recogieron 18.455 datos de mujeres tratadas con IA. La persistencia [IC 95%] a IA fue del 99,8% [99,7-99,9] a 1 año, 98,3% [98,1-98,5] a 2 años, 95,8% [95,5-96,2] a 3 años, 92,9% [92,4-93,4] a 4 años y 87,0% [86,3-87,8] a 5 años de tratamiento. Se observó una mortalidad del 21,2% (3.165/14.908) en las pacientes que no completaron 5 años de tratamiento con IA, y del 13,5% (479/3.547) en aquellas tratadas durante 5 años o más (p<0.001). Las pacientes tratadas con BP (4.009; 21,7%) mostraron una mejor persistencia a los IA (Figura). El cociente de riesgo de abandonar los IA en las usuarias de BF respecto

a las no usuarias fue 0,53 [IC95%: 0,47 a 0,60]. La mortalidad en las pacientes con BF fue de un 14,6% (587/4.009), mientras que en las no usuarias fue de un 21,2% (3.507/14.446) (p<0.001).

Figura. Persistencia al tratamiento con IA



Número de pacientes en riesgo (n):							
Usuarias de bifosfonatos	NO	14,446	8,780	4,750	776	319	79
	SI	4,009	3,322	2,174	307	125	27
Tiempo (meses)							
	0	24	48	72	96	120	
Número acumulado de eventos (n):							
Usuarias de bifosfonatos	NO	0	225	672	1,117	1,281	1,482
	SI	0	9	81	200	258	326
Tiempo (meses)							
	0	24	48	72	96	120	

Conclusiones: Se ha observado una persistencia a los IA del 87% a 5 años en población real. La mortalidad en aquellas pacientes que completaron 5 años de terapia fue un 7,7% menor que aquellas que no. Las usuarias de BF mostraron un 47% menos de riesgo de abandono de la terapia con IA, y un 6,6% menos de mortalidad que a las no usuarias. Se necesitan estudios adicionales para comprobar que la diferencia observada en la mortalidad no es debida a un sesgo en las poblaciones estudiadas.

3. El tratamiento antirretroviral de primera línea con tenofovir incrementa la resorción ósea tras 48 semanas de terapia en pacientes VIH naïve

Atencio P¹, Conesa Buendía FM², Llamas P², Cabello A¹, Mahillo Fernández I³, Largo R², Herrero-Beaumont G², Górgolas M¹, Mediero A²
 1 Departamento de Medicina Interna, 2 Laboratorio de Fisiopatología ósea y articular y 3 Unidad de Epidemiología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Las alteraciones óseas en el curso de la infección por VIH se caracterizan por una disminución marcada en la densidad mineral ósea (DMO) y un aumento en la frecuencia de fracturas por fragilidad. No está claro si es la infección *per se* la que contribuye a la disminución de la DMO y la osteoporosis, o si se potencia por los factores de riesgo asociados con la enfermedad (desnutrición, bajo peso, alto índice de tabaquismo, consumo de alcohol o bajos niveles de vitamina D) y la propia terapia antirretroviral. En adultos, la disminución de la DMO se ha asociado con el tratamiento prolongado con antirretrovirales y, más específicamente, con el tratamiento con tenofovir.

Objetivo: Evaluar si existe afectación ósea en el periodo inicial de la enfermedad (12 meses) en pacientes VIH naïve, y si esta es más marcada en presencia de tenofovir frente a otros antirretrovirales.

Métodos: El estudio incluye una cohorte de 110 pacientes con VIH naïve separados por tratamiento: 1) tenofovir disoproxil fumarate (TDF); 2) tenofovir alafenamide (TAF); 3) abacavir/dolutegravir/lamivudina combo (ADL); 4) inhibidores de la proteasa (PI). Se evaluaron los parámetros epidemiológicos, inmunológicos y metabólicos, así como la DMO. Marcadores óseos y citoquinas pro-anti-inflamatorias se analizaron en suero basal y 12 meses después del tratamiento con la tecnología MILLI-PLEX[®] MAP Lumines[®]. El diagnóstico de osteopenia/osteoporosis se

realizó según los criterios de la OMS.

Resultados: La media de edad de la cohorte joven fueron 34,9 años (19-50 años), en la etapa A de CDC (91%), con mediana de CD4 de 481 células/ μ L (RIC=339,5), donde el 10% tenía CD4 <200 células/ μ L y el 42% tenía CD4/CD8 <0,4. El 71% tenía niveles bajos de vitamina D, un 4% de IMC bajo (<18,5). Osteopenia u osteoporosis se encontró en el 53% y el 11% de los pacientes, respectivamente. Observamos que tanto el TDF como el TAF presentaron un perfil óseo catabólico más notable que otros fármacos antirretrovirales, sin diferencias significativas entre TDF y TAF a los 12 meses (Tabla). Sin embargo, hemos observado un aumento en CTX, P1NP y DKK1 para TDF siendo mayor que para TAF y los otros tratamientos.

Tabla. Marcadores óseos medidos por ELISA en muestras de plasma de pacientes naïve con VIH. Se representan la mediana (% de incremento y el rango intercuartil (Q1 y Q3))

Variable	Tabla 1: Marcadores óseos (pg/ml)			
	TDF	TAF	PI	ADL
	Mediana (Q1, Q3)	Mediana (Q1, Q3)	Mediana (Q1, Q3)	Mediana (Q1, Q3)
CTX	92.3 (17.9, 140.0)	28.5 (3.9, 84.9)	77.0 (44.1, 122.3)	53.8 (16.4, 122.6)
P1NP	81.4 (47.5, 98.8)	17.9 (4.5, 55.5)	44.3 (11.8, 70.7)	28.1 (4.0, 59.7)
OC	49.6 (42.7, 77.5)	1.6 (-10.0, 50.7)	87.6 (43.2, 126.4)	25.6 (-1.5, 63.5)
TRAP	51.1 (23.1, 84.9)	120.0 (31.5, 244.1)	44.1 (28.6, 56.5)	56.2 (22.2, 107.4)
PTH	35.8 (12.3, 67.7)	37.1 (-9.1, 54.2)	60.1 (37.4, 82.8)	20.8 (-9.6, 41.6)
FG	-18.7 (-22.8, -10.1)	-3.7 (-10.3, -0.2)	-6.5 (-11.3, 0.0)	-7.8 (-16.3, -2.8)
DKK1	67.4 (-18.2, 166.8)	-12.3 (-50.5, 17.8)	-36.1 (-49.3, -12.7)	-16.5 (-42.7, 35.1)
OPG	20.1 (-12.2, 87.6)	0.7 (-38.5, 54.1)	10.4 (-4.6, 67.8)	-5.9 (-30.6, 16.4)
OPN	63.5 (16.5, 169.4)	23.4 (-19.0, 39.5)	-19.8 (-35.6, 5.5)	-2.9 (-29.1, 21.2)
SOST	20.2 (-30.0, 88.2)	16.9 (-37.3, 95.5)	45.6 (10.8, 78.6)	12.2 (-16.0, 80.2)
RANKL	979.5 (587.7, 1397.0)	302.0 (-72.2, 1425.0)	482.3 (-52.3, 1619.3)	1017.1 (81.5, 2029.8)

Conclusión: Los pacientes naïve infectados por el VIH, menores de 50 años, tienen una alta prevalencia de fragilidad ósea y osteoporosis. El tratamiento con tenofovir (tanto TDF como TAF) potenció el deterioro óseo en comparación con los demás tratamientos antirretrovirales a las 48 semanas de estudio.

4. La inhibición selectiva de la vía Notch en el hueso reduce el crecimiento tumoral y previene la destrucción ósea en modelos murinos de mieloma múltiple

Ferrari A¹, McAndrews K², Nelson J¹, Anderson J¹, Bell J¹, Srinivasan V³, Ebetino FH³, Boeckman Jr RK³, Roodman GD^{1,5,6}, Bellido T^{2,4,5,6}, Delgado Calle J^{1,2,5,6}

1 Indiana University School of Medicine. Medicine, Hematology-Oncology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 2 Indiana University School of Medicine. Anatomy and Cell Biology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 3 University of Rochester. Chemistry. New York, NY (EE.UU.); 4 Indiana University School of Medicine. Medicine, Endocrinology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 5 Indiana University School of Medicine. Medicine, Endocrinology. Indianapolis, IN (EE.UU.); 6 Rouse VA Medical Center. Indianapolis, IN (EE.UU.); 6 Indiana Center for Musculoskeletal Health. Indianapolis, IN (EE.UU.)

Introducción: Las células tumorales de mieloma múltiple (MM) se comunican con células del hueso a través de la vía Notch, cuya activación fomenta el crecimiento tumoral y la destrucción ósea. El bloqueo de la vía Notch utilizando inhibidores de la enzima γ -secretasa (GSI) disminuye la carga tumoral, pero su uso clínico está limitado por su elevada toxicidad intestinal.

Objetivo: Caracterizar los efectos de un nuevo inhibidor de la vía Notch selectivo para el hueso (BT-GSI) en células de MM, el hueso y tejido intestinal.

Métodos: BT-GSI está formado por una molécula con alta afinidad por el hueso (BT) unida a GSI-XII por un polímero hidrolizable en pH ácidos. Los efectos de BT-GSI se estudiaron *in vitro* en cultivos celulares y *ex*

vivo en cultivos de hueso que imitan las condiciones ácidas del hueso. Los efectos *in vivo* de BT-GSI se examinaron en ratones inmunodeficientes (Scid^{-/-}) e inmunocompetentes (KwLwRij) de 8 semanas de edad, inyectados en la tibia con células de MM humanas (JN3) y murinas (5TGM1), respectivamente. Después de 21 días, los ratones con MM se asignaron a grupos que recibieron BT-GSI (10mg/kg/3x/semana), BT (5mg/kg/3x/semana) o vehículo (DMSO) durante 21 días.

Resultados: *In vitro*, BT-GSI fue activado a pH ≤ 6 y redujo la expresión de genes Notch en células de MM de forma similar a GSI. *Ex vivo*, BT-GSI disminuyó la expresión de genes Notch en el hueso y ralentizó el crecimiento de células de MM. En ratones Scid^{-/-}, BT-GSI disminuyó la expresión de genes Notch en el hueso, pero no en tejido cerebral o intestinal. Además, BT-GSI no aumentó la expresión de Adiposin en el tejido intestinal, un marcador de toxicidad intestinal. Asimismo, los ratones tratados con BT-GSI no mostraron alteraciones en peso corporal o hemogramas. BT-GSI disminuyó la carga tumoral y la destrucción ósea en un 45% y redujo en un 30%, los niveles séricos del marcador de resorción ósea CTX, sin afectar la formación ósea. En contraste, BT no disminuyó el crecimiento tumoral ni evitó la pérdida de masa ósea. Finalmente, en ratones KwLwRij, BT-GSI también redujo la carga tumoral y el número de lesiones líticas en un 50%.

Conclusiones: Estos resultados muestran que el bloqueo selectivo de la vía Notch en el hueso reduce el crecimiento tumoral y preserva la masa ósea en ratones con MM, sin inducir toxicidad intestinal. Por lo tanto, BT-GSI es un nuevo agente terapéutico con potencial para inhibir la progresión del tumor y prevenir la destrucción ósea en pacientes con MM.

5. Identificación de firma genética y de nuevos genes candidatos involucrados en procesos de calcificación vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante un enfoque computacional

Andújar Vera F¹, García Fontana C¹, González Salvatierra S^{1,2}, Muñoz Torres M^{2,3,4}, García Fontana B^{3,4}

1 Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO). Granada; 2 Departamento de Medicina. Universidad de Granada; 3 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 4 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA)

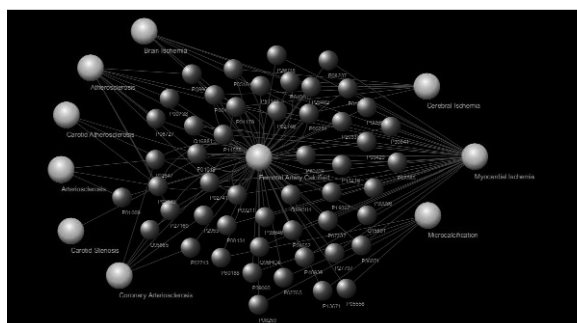
Introducción: La dificultad en el análisis de las vías de señalización implicadas en calcificación vascular se debe en gran parte a la limitación de la obtención de muestras de tejido vascular. Por ello, el uso de herramientas bioinformáticas para la identificación de potenciales biomarcadores asociados a calcificación vascular supone una ventaja para el avance en el conocimiento de las vías moleculares implicadas en esta patología.

Objetivos: Aumentar la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en los procesos de calcificación vascular y ayudar a identificar dianas moleculares potenciales para uso diagnóstico y terapéutico mediante el uso de recursos bioinformáticos.

Métodos: Se utilizaron las secciones de arteria femoral calcificada procedentes de 7 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 e isquemia crítica para el estudio del proteoma mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas. El conjunto de proteínas identificadas fue enfrentado al conjunto de proteínas de 19 patologías vasculares similares descritas en otros estudios, para crear una subred biológica de proteínas asociadas a la patología objeto de estudio. La utilización de recursos informáticos como Cytoscape y String sir-

vió para determinar una potencial firma genética sobre la que se determinaron proteínas de alto grado de centralidad y posibles marcadores subrogados.

Resultados: Del total de 751 proteínas identificadas en muestras de tejido femoral calcificado, se utilizaron 71 comunes a las patologías similares. El análisis de centralidad determinó que las proteínas APOE, HP, CAT, MPO y ACTB eran las que presentaban un mayor valor en el ranking de centralidad. El estudio de la red de interacción proteína-proteína determinó que HSPD1, HSP90B1, SERPINC1, HADHB y PDIA3 podrían ser candidatos a considerarse marcadores subrogados de calcificación vascular.



Conclusiones: Se observa que las proteínas identificadas con implicación en patologías vasculares juegan un papel importante en procesos relacionados con la mineralización ósea. Por tanto, el estudio de estas proteínas podría suponer una estrategia terapéutica para el tratamiento conjunto de patologías vasculares y óseas.

Comunicaciones orales

SESIÓN 3

1. Desarrollo y validación de una escala de predicción de fracturas implementable en historia clínica electrónica: la herramienta EPIC

Martínez Laguna D^{1,2}, Cristian Tebé C³, Pallarés N³, Carbonell Abella C^{1,2}, Reyes C^{1,2}, Nogués X^{2,4}, Díez Pérez A^{2,4}, Prieto Alhambra D^{1,2,4,5}

1 GREMPAL Research Group. Idiap Jordi Gol. Universitat Autònoma de Barcelona; 2 CIBERFes. Instituto de Salud Carlos III; 3 IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona; 4 URFOA y Departamento Medicina Interna. Parc de Salut Mar; 5 Centre for Statistics in Medicine. NDORMS. University of Oxford (United Kingdom)

Introducción: Disponer de los datos en salud informatizados es una oportunidad sin precedentes para el desarrollo de herramientas de predicción que pueden implementarse automáticamente en los sistemas de registros médicos electrónicos.

Objetivos: Desarrollar y validar una herramienta de predicción de fracturas osteoporóticas que utiliza los datos del paciente disponibles en los registros informatizados de la atención primaria de salud.

Material y método: Estudio de cohortes de base poblacional. Se incluyeron todos los sujetos de 50 o más años el 1/1/2012 de la base de datos SIDAP. Los participantes fueron seguidos hasta muerte, cambio de centro o hasta finales de 2017.

Se desarrollaron dos modelos para predecir el riesgo de fractura de cadera (resultado principal) y el de fractura principal osteoporótica (cadera, vertebral clínica, muñeca/antebrazo y húmero proximal) a los 5 años.

Los predictores potenciales se preespecificaron en base a la literatura previa y, mediante modelos Cox y métodos de *bootstrapping*, se seleccionaron los predictores de los modelos resultantes finales. La validación interna y externa se realizó utilizando el estadístico C para la discriminación, y las gráficas de calibración.

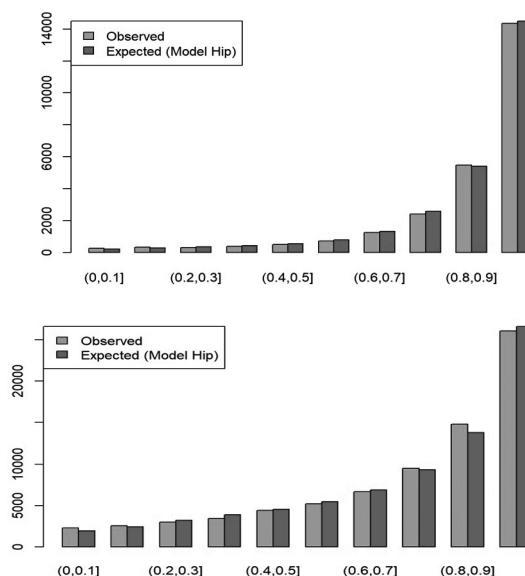
Resultados: Se incluyeron un total de 1.760.000 de sujetos; 50,7% mujeres, de edad media 65,4 años.

Las tasas de fractura fueron 3,57/1.000 persona-año [IC 95% 3,53-3,60] para cadera y 11,61 [11,54-11,68] para fractura principal.

Se asociaron a un aumento del riesgo de fractura: edad, sexo femenino, historia de caídas o fracturas previas, uso específico de fármacos (insulina, inhibidores de la GnRH, anticonvulsivos, sedantes, ISRS, antipsicóticos), antecedente de diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, EPOC o anorexia nerviosa. Se asociaron a un riesgo inferior: uso de estatinas, diuréticos tiazídicos y el sobrepeso/obesidad.

La discriminación valorada mediante el estadístico C fue de 85% para cadera y 84% para fractura principal. La calibración fue excelente en ambos modelos y en subgrupos (Figura).

Figura. Gráficos de calibración (fracturas observadas vs. esperadas)



Conclusiones: Hemos desarrollado y validado una herramienta de predicción del riesgo de fractura de cadera y fractura principal a los 5 años. La herramienta EPIC presenta un excelente rendimiento y puede ser instalada en el registro electrónico de la atención primaria para su cálculo automatizado a nivel poblacional. Se está llevando a cabo la validación externa de la herramienta en datos de otras comunidades autónomas.

2. Incidencia y tendencia de la fractura de cadera en España

Mazzucchelli R¹, Quirós J¹, García Vadillo A², Crespi N³, Pérez Fernández E⁴
¹ Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid; ² Dept of Rheumatology. Hospital Universitario La Princesa. Madrid; ³ Centro de Salud de La Rivota. Alcorcón; ⁴ Dept. of Clinical Investigation. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Introducción: Es conocido que en España hay una gran variabilidad entre comunidades autónomas (CCAA) en la incidencia de fractura de cadera. Sin embargo, no hay datos inequívocos sobre la tendencia. Objetivo. Analizar la incidencia y la tendencia de los ingresos hospitalarios por fractura de cadera, en España, durante el periodo 1999 a 2015.

Método: Estudio observacional retrospectivo, de ámbito nacional, basado en la explotación de una base de datos administrativa (CMBD) que recoge los ingresos hospitalarios desde 1/1/1999 hasta 31/12/2015. Se identificaron las fracturas a través de la presencia de CIE-9 820.0 hasta 820.9 como diagnóstico primario o secundario. Se calcularon las tasas brutas y ajustadas por edad de incidencia de fractura de cadera en individuos ≥ 50 años/100.000hab*año, por sexo, grupos de edad y por CCAA. La tendencia a lo largo de los 17 años abarcados en el estudio se analizó mediante modelos de regresión de Poisson y binomial negativa.

Resultados: En los 17 años incluidos en el análisis, ingresaron 744.848

pacientes con diagnóstico de fractura de cadera; 182.205 (24,4%) hombres y 562.643 (75,5%) mujeres $p < 0,001$. (ratio M:V de 3,07).

La media de edad de edad fue de 81,7 años (DE 8,9), 79,3 años (DE 10,3) en hombres y 82,5 años (DE 8,2) ($p < 0,001$). La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,7%, 8,7% en hombres y 4,73% en mujeres ($p < 0,001$). El 19,2% de los pacientes eran diabéticos y el 6,8% de los pacientes presentaban demencia. La estancia media fue de 13,05 días (DE 11,1).

La tasa ajustada por edad de incidencia de fractura de cadera global a nivel nacional fue de 315,38/100.000 hab*año (IC95% 312,36-317,45), 169,56 (IC95% 166,26-172,39) en varones y 434,89 (IC95% 430,66-438,17) en mujeres. Por CCAA la incidencia de fx de cadera varió desde 213,97 en Canarias hasta los 363,13 en Comunidad Valenciana y Cataluña.

La tendencia para ambos sexos fue -0,67 % (IC95% 0,9909-0,9957) ($p < 0,001$); en hombres fue de -0,06% (IC95% 0,9975-1,0013) ($p = 0,537$) y en mujeres -0,82% (IC95% 0,9892-0,9944) ($p < 0,001$). La distribución por CCAA de la incidencia y tendencia se representa en la Figura.

Conclusión: En España, la tasa ajustada por edad de la incidencia de fractura de cadera está disminuyendo en mujeres y permanece estable en hombres. Se observa un fenómeno de regresión a la media, por el que CCAA con tasas elevadas de incidencia presentan una tendencia negativa y viceversa.

Tasas ajustadas por edad de fractura de cadera 1999-2015 (ambos sexos)



Tendencia fx de cadera 1999-2015 (ambos sexos)



3. Situación y evaluación de la atención de la fractura de cadera en Cataluña en mayores 65 años. Estudio poblacional entre los años 2012 y 2016

Cancio JM¹, Vela E², Santaegüenia S³, Clèries M², Inzitari M⁴, Ruiz D⁵
¹ Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia (SCGiG). Badalona Serveis Assistencials (BSA). Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina; ² Unidad de Información y Conocimiento. Servei Català de la Salut. Cataluña; ³ Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. Director del Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat i del Pla Director Sociosanitari en Departament de Salut; ⁴ Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia (SCGiG). Parc Sanitari Pere Virgili. Barcelona; ⁵ Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia (SCGiG). Xarxa Assistencial Universitària de Manresa (ALTHAIA). Barcelona

El proyecto FemCatalonia analiza los datos que aporta el registro del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). Este es un registro poblacional que recoge información sobre diversas patologías, como la FC y sus comorbilidades, atendidas en los centros sanitarios de Cataluña. Es un banco de datos exhaustivo y válido sobre actividad y morbilidad sanitaria, elaborado a partir de la información facilitada por todos los centros sanitarios de Cataluña sobre las personas afiliadas al CatSalut. Proporciona servicios sanitarios gratuitos a 62 hospitales públicos, 369 centros de atención primaria y 102 centros de servicios sociosanitarios. En este estudio poblacional desarrollado entre los años 2012-2016 en la población catalana > 64 años con fractura de cadera (FC), este proceso afecta especialmente a personas con una gran comorbilidad asociada que, junto con la edad, provoca peores resultados en los 3 años posteriores a la FC inicial. Entre los años 2012 y 2015, 38.620 pacientes > 64 años fueron admitidos a centros de salud públicos, con un diagnóstico de FC. En relación con el estudio, el 74,4% de las FC ocurridas en estos cinco años se dieron en

mujeres y el 25,6% en hombres. De forma que, de cada cuatro FC, tres afectan a las mujeres y una los hombres. En datos absolutos, esto corresponde a 9.886 FC en hombres y 28.734 FC en mujeres. La edad media es de 84,9 años. Entre las mujeres, es de 85,3 años y entre los hombres, de 83,8 años. La población asegurada por CatSalut en 2017 era de 7.488.302 personas. El 49,1% son hombres y el 50,9% mujeres. La historia de fracturas previas, observada en un 9,61% de los pacientes: un 10,8% de las mujeres y un 6,1% de los hombres. Incrementa el riesgo de tener una segunda fractura.

Conclusiones: Los hombres tienen más diabetes, insuficiencia cardíaca, EPOC, cardiopatía isquémica, AVC, insuficiencia renal crónica y cirrosis que las mujeres, y las mujeres tienen más artrosis, osteoporosis, depresión y demencia que los hombres. De la muestra del estudio, el 42,9% corresponden al grupo de fracturas intracapsulares y el 55% al de extracapsulares. En relación con el tratamiento de prevención secundaria para la osteoporosis, tenían prescrita la suplementación con calcio y vitamina D el 5,8% de la totalidad de los casos, y se encontraban en tratamiento farmacológico antirresortivo o osteoformador el 4,7%.

Tabla. Características y supervivencia de la población de estudio

	n	%	Nº datos	Supervivencia			p ²	
Sexo								
Hombre	7733	25,3	3464	75,0	66,3	53,4	< .001	
Mujer	22819	74,7	6975	85,1	79,2	69,5		
Edad								
65-69	1075	3,5	159	93,5	90,5	85,5	< .001	
70-79	3805	19,0	1251	90,1	85,7	78,7		
80-89	16407	53,7	5434	83,7	77,3	66,7		
≥ 90	7285	23,8	2595	72,3	63,1	48,6		
Institucionalización previa								
No	23761	77,8	7397	84,2	78,1	68,6	< .001	
Si	6791	22,2	3042	77,0	68,5	56,5		
Estado nutricional								
Bajo peso	193	0,6	103	68,7	54,7	42,4	< .001	
Normopeso	25283	82,8	8453	80,1	75,5	64,9		
Alto peso	4822	15,8	1381	85,6	79,3	69,3		
Comorbilidad								
Diabetes	254	0,8	93	79,2	72,1	63,2	< .001	
Tipo de intervención								
No intervención	1650	5,4	1003	51,2	44,3	38,2	< .001	
Osteosíntesis	18118	60,0	6020	84,2	77,5	66,9		
Protesis	10546	34,5	3401	86,7	78,2	67,0		
Tratamiento								
Suplementación Calcio /v								
No	23086	75,6	8324	81,3	74,1	63,2	< .001	
Si	7466	24,4	2115	86,6	81,0	71,0		
Tratamiento Osteoporosis								
No	27198	89,0	9526	81,8	74,8	63,9	< .001	
Si	3354	11,0	913	88,7	83,6	74,4		
Polifarmacia (≥ 8 fármacos)								
No	9733	31,9	2689	85,6	80,1	71,2	< .001	
Si	20818	68,1	7750	81,1	73,8	62,4		

4. Seis años de experiencia con la hormona paratiroidea recombinante humana (1-84) en el hipoparatiroidismo crónico: resultados renales y esqueléticos y seguridad del estudio RACE

Oguiza A¹, Bilezikian JP², Bone H³, Clarke BL⁴, Denham D⁵, Lee H⁶, Levine MA⁷, Mannstadt M⁸, Peacock M⁹, Rothman J¹⁰, Sherry N¹¹, Shoback DM¹², Vokes TJ¹³, Warren ML¹⁴, Watts NB¹⁵

1 Shire Pharmaceuticals Ibérica, Spain, a member of the Takeda group of companies; 2 Division of Endocrinology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY; 3 Michigan Bone & Mineral Clinic, PC, Detroit, MI; 4 Mayo Clinic Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Rochester, MN; 5 Clinical Trials of Texas, Inc., San Antonio, TX; 6 Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington, MA, a member of the Takeda group of companies; 7 Division of Endocrinology and Diabetes and Center for Bone Health, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; 8 Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA; 9 Department of Medicine, Division of Endocrinology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; 10 University Physicians Group - Research Division, Staten Island, NY; 11 Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, a member of the Takeda group of companies; 12 Endocrine Research Unit, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, University of California, San Francisco, CA; 13 Section of Endocrinology, University of Chicago Medicine, Chicago, IL; 14 Endocrinology and Metabolism, Physicians East, PA, Greenville, NC; 15 Osteoporosis and Bone Health Services, Mercy Health, Cincinnati, OH

RACE es un estudio abierto, a largo plazo, de seguridad y eficacia de la hormona paratiroidea recombinante humana (rhPTH[1-84]) para el tratamiento del hipoparatiroidismo en pacientes adultos (ClinicalTrials.gov NCT01297309). Los pacientes empezaron con 25 o 50 µg/día de rhPTH(1-84) por vía subcutánea una vez al día, con ajuste gradual de dosis, aumentando o disminuyendo 25 µg hasta un má-

ximo de 100 µg/día. Las dosis orales de calcio (Ca) y VitD se podían ajustar en cualquier momento del estudio para mantener los niveles de Ca sérico corregido por albúmina en el rango objetivo de 8,0-9,0 mg/dL. Se midió el cambio desde el inicio (I) del Ca sérico corregido por albúmina, Ca en orina de 24 horas, fósforo sérico, producto Ca-fósforo, marcadores de recambio óseo (MRO) y densidad mineral ósea (DMO).

De los 49 pacientes de 12 centros de EE.UU. (edad media, 48,1±9,78 años; 81,6% mujeres) se presentan datos (media±DE) de 34 que completaron 72 meses (M72) de tratamiento con rhPTH(1-84). Los niveles de Ca sérico corregido por albúmina (mg/dL) se mantuvieron dentro del rango objetivo (I, 8,4±0,70; M72, 8,4±0,68). La excreción urinaria de Ca y los niveles de fósforo sérico (mg/dL), con niveles iniciales elevados, disminuyeron hasta el rango normal (fósforo sérico: I, 4,8±0,58; M72, 4,0±0,62). Los niveles de producto Ca-fósforo (mg²/dL²) disminuyeron (I, 42,1±6,35; M72, 33,7±5,01). Los MRO alcanzaron el máximo aproximadamente 1 año después del tratamiento con rhPTH(1-84) y después disminuyeron lentamente a una nueva meseta relativamente estable, más alta que la I pero dentro o justo por encima del rango normal. La DMO fue relativamente estable, excepto en el tercio distal del radio, donde se observó una disminución dentro del rango normal en M72. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) y los efectos adversos graves durante el tratamiento (TESAE) se reportaron en el 98% y 26,5% de los pacientes, respectivamente; no se identificaron nuevas alertas de seguridad. Los EART ocurrieron en el 51% de los pacientes; no se evaluaron TESAE en relación con el tratamiento. No se produjo EA de osteosarcoma.

El uso continuo de rhPTH(1-84) durante 6 años tuvo un perfil de seguridad consistente con otros estudios y mejoró los parámetros clave de la homeostasis mineral, en particular la reducción progresiva del Ca en orina, la estabilización de los MRO y mantuvo la DMO estable o reducida dentro del rango de referencia.

5. La mutación p.R321C en p62 asociada a la enfermedad ósea de Paget causa un cambio de localización de la proteína en osteoclastos humanos

Gestoso Uzal N^{1,2}, Usategui Martín R^{1,2}, Corral Gudino L^{1,3}, Turrión Nieves AI⁴, González Sarmiento R^{1,2,5}, Pino Montes J del^{1,4}

1 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca; 2 Unidad de Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca; 3 Servicio de Medicina Interna, Hospital del Bierzo, Ponferrada; 4 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca; 5 Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC), Universidad de Salamanca-CSIC

Introducción: La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno crónico del metabolismo óseo. Se trata de una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo están implicados factores genéticos y ambientales. El principal factor genético de predisposición conocido es la mutación del gen SQSTM1, que codifica p62, una proteína reguladora de la autofagia. Nuestro grupo de investigación describió, por primera vez, la mutación c.961C>T en el exón 6 de este gen en tres pacientes con EOP. Esta da lugar a la mutación p.R321C localizada en el dominio LIR de la proteína p62.

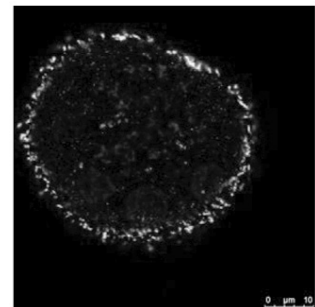
Objetivo: El objetivo principal de este estudio es caracterizar el efecto de la mutación p.R321C de p62 en osteoclastos humanos.

Materiales y metodología: En primer lugar, se clonó el cDNA del gen SQSTM1 en el vector pCEFL-Flag para generar una construcción control con el cDNA WT. Posteriormente, se introdujo la mutación objeto de estudio en esta construcción mediante mutagénesis dirigida. A continuación, se aislaron, empleando gradiente de Ficoll, células mononucleares de sangre periférica a partir de muestras de sangre venosa para generar

osteoclastos humanos. Estas células se diferenciaron en cultivo con α-M EmMedio suplementado con M-CSF y RANKL durante 3 semanas. Posteriormente, se llevó a cabo una transfección transitoria de los osteoclastos con las construcciones previamente generadas. Tras 72 horas, se fijaron las células y se realizó un ensayo de inmunofluorescencia, empleando como anticuerpos primarios anti-Flag M2 y anti-p62. Además, se realizó una tinción con DAPI para teñir los núcleos. Las imágenes de fluorescencia se capturaron mediante microscopía confocal.

Resultados: Nuestros resultados mostraron que, en osteoclastos humanos, la proteína p62 endógena se encuentra dispersa por el citoplasma, mientras que la proteína mutada se concentra en la periferia celular. En los osteoclastos transfectados con p62 WT la proteína se detectó en la misma localización que la proteína endógena. Este cambio de localización de la proteína probablemente causado por la mutación p.R321C podría alterar el proceso de autofagia, un proceso catabólico que ocurre en el citoplasma, y que se ha descrito que tiene un papel relevante en el desarrollo de esta enfermedad ósea.

Conclusiones: La mutación p.R321C en el dominio LIR de la proteína p62 cambia la localización de esta proteína en osteoclastos humanos, apoyando la hipótesis de que el proceso de autofagia celular está implicado en el desarrollo de EOP.



6. La hipoxia cíclica afecta a la osteoblastogénesis y adipogénesis de células madre mesenquimales humanas. Prueba de concepto sobre su efecto en la formación ósea en ancianos

Camacho Cardeñoso M¹, Quesada Gómez JM², Timón R¹, Camacho Cardeñoso A¹, Rodríguez Ramos A², Torrecillas Baena B², Casado Díaz A²
¹ Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad de Extremadura. Cáceres; ² CIBERFES. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba

Introducción: La hipoxia activa el factor inducible por hipoxia (HIF) que, como adaptación a la disminución de O₂, regula, entre otros, genes relacionados con el metabolismo energético y la angiogénesis. Las células óseas metabolizan glucosa principalmente por glucólisis aeróbica, formando lactato incluso en presencia de O₂. La formación ósea está ligada a la angiogénesis y expresión de osteoprotegerina (OPG), factor que inhibe la resorción ósea al unirse al activador osteoclástico RANKL. Debido a que HIF modula estos y otros factores óseos, la hipoxia puede afectar al hueso. La hipoxia puede ser crónica, intermitente (apnea del sueño) o cíclica (HC). Las dos primeras repercuten negativamente sobre la salud, pero la cíclica, que consiste en ciclos de periodos de hipoxia de unos minutos a días seguidos por exposición a normoxia, produce efectos beneficiosos.

Objetivo: Evaluar si la HC afecta a la diferenciación osteogénica y adi-

pogénica de células madre mesenquimales (MSC) humanas *in vitro*, y si en ancianos expuestos a HC se observan variaciones en su densidad mineral ósea.

Métodos: Cultivos de MSC han sido inducidos a diferenciarse a osteoblastos o adipocitos en HC con periodos de hipoxia (3% de O₂) de 1, 2 o 4 horas, 4 días a la semana, y se han estudiado marcadores osteoblásticos y adipogénicos. Ancianos >75 años (n=12) han sido expuestos a durante 18 semanas a 36 sesiones de HC de 16 minutos cada una en una cámara de hipoxia, simulando una altitud de 2.500 m sobre el nivel del mar. Como control, otro grupo de 12 ancianos se mantuvieron en las mismas condiciones en normoxia.

Resultados: MSC expuestas a los mayores periodos de hipoxia perdieron capacidad de diferenciación a osteoblastos y adipocitos. Sin embargo, la relación de la expresión OPG/RANKL aumentó en ambos tipos celulares con la HC, principalmente en adipocitos. En los ancianos expuestos a HC se observó un incremento de la densidad mineral ósea total, pero no en regiones específicas. El porcentaje de materia grasa no varió entre grupos.

Conclusiones: La HC, en nuestras condiciones *in vitro*, no estimula la osteoblastogénesis, pero sí puede inhibir la resorción ósea por aumento de la relación OPG/RANKL. Ello puede explicar en parte los resultados observados *in vivo*. De esta forma, aunque estudios con distintas pautas de HC y mayor número de pacientes son necesarios, la HC podría ser un procedimiento terapéutico no farmacológico para el tratamiento de patologías óseas asociadas a la edad.

7. Datos de referencia de mediciones óseas en modelos 3D de fémur proximal en población española con DXA: Proyecto SEIOMM-3D-SHAPER

Casado Burgos E², Di Gregorio S¹, González Macías J³, Olmos Martínez JM³, Valero Díaz de Lamadrid MC³, Arboiro Pinel RM⁴, Díaz Curiel M⁴, Miranda García MJ⁵, Montoya García MJ⁵, Vázquez Martínez MA⁵, Cortés-Berdones M⁶, Jodar Gimeno E⁶, Barceló Bru M⁷, Pérez Castrillón JL⁸, García Fontana B⁹, Muñoz Torres M⁹, Aguado Acín P¹⁰, Tórnero Marín C¹⁰, Sosa Henríquez M¹¹, Hawkins F¹², Martínez Díaz-Guerra G¹², Pino Montes J¹³, Humbert L¹⁴, Winzenrieth R¹⁴, Río Barquero L del¹
¹ Cetir Grup Medic. Barcelona; ² Hospital Parc Tauli. Sabadell; ³ Hospital Universitario Marques de Valdecillas. Santander; ⁴ Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ⁵ Hospital Virgen Macarena. Sevilla; ⁶ Hospital Ruber Juan Bravo Quirón Salud. Madrid; ⁷ Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; ⁸ Hospital Río Hortega. Valladolid; ⁹ Hospital Universitario San Cecilio. Granada; ¹⁰ Hospital Universitario La Paz. Madrid; ¹¹ Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria; ¹² Hospital 12 de Octubre. Madrid; ¹³ Hospital Universitario. Salamanca; ¹⁴ Galgo Medical. Barcelona

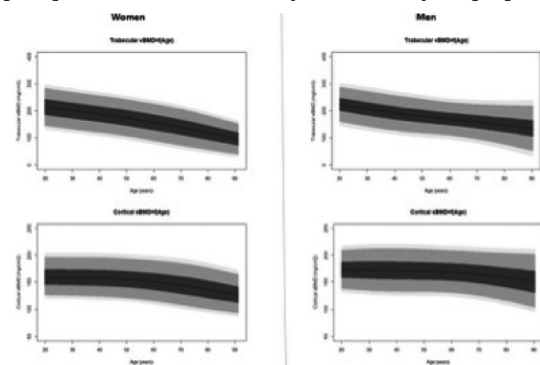
Introducción: El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios relacionados con la edad en el hueso trabecular y cortical de fémur proximal, utilizando modelos 3D-DXA, en una cohorte de mujeres y hombres españoles de 20 a 90 años.

Pacientes y métodos: Se reclutaron 1.535 y 538 mujeres y hombres españoles sanos de 20 a 90 años en 11 centros repartidos por toda España. Los criterios de exclusión contemplaban la historia de fractura de baja energía, enfermedades o tratamiento que afectan al metabolismo óseo o antecedentes quirúrgicos sobre la región de interés. Se usó software específico para la reconstrucción 3D (3D-SHAPER® v2.10.1, Galgo Medical, España) para generar modelos 3D específicos similares a QCT a partir de las exploraciones DXA de fémur de los participantes y calcular la densidad ósea volumétrica trabecular (vDMO trabecular), la densidad volumétrica cortical (vDMO cortical), el espesor cortical (Cth) y la *ratio* de estas dos últimas, densidad superficie cortical (sDMO). Para la creación de curvas de evolución de parámetros 3D relacionadas con la edad se aplicó el método estadístico LMS propuesto por Cole y Green utilizando el software R (v.3.6).

Resultados: Se ha efectuado una selección de los resultados priori-

zando los relacionados con las variables más importantes. Las curvas relacionadas con la edad obtenidas se presentan en la Figura. Entre los 20 y 90 años, se advierte disminución de los parámetros de vDMO trabecular y sDMO cortical que expresada en porcentaje, fue de -50,8% y -18,7% respectivamente en mujeres y -36,6% y -11,5% respectivamente en hombres. A los 20 años, los hombres presentan sDMO y grosor cortical significativamente mayor (+8,6 y +7,2%) y vDMO trabecular ligeramente superior (+4,1%) en comparación con las mujeres. La disminución de vDMO trabecular, en ambos sexos, tuvo una tendencia lineal en el rango de edad estudiado, si bien, en el compartimento cortical se observa un proceso de dos ritmos; es decir, una meseta seguida de una disminución lineal (ver Figura). El comienzo de esta disminución cortical comienza antes en las mujeres que en los hombres (45 vs. 60 años).

Figure. Age-related reference curves at the proximal femur depending on gender



Conclusión: Las curvas de referencia específicas de la edad para las mediciones de modelado 3D basadas en DXA permiten la aplicación clínica en el manejo del paciente con osteoporosis y reconocer los cambios óseos relacionados con el tratamiento o las enfermedades en la práctica clínica diaria, distinguiéndolos de los relacionados con la edad.