



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Comunicaciones Orales: SESIÓN 1

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 13, núm. 3, 2021, Octubre, pp. 4-11

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360969646002>

- 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. Klotho como biomarcador de daño vascular y óseo en insuficiencia renal crónica moderada

Martín Virgala J, Naves Díaz M, Fernández Villabrille S, Martín Carro B, Panizo García S, Martínez Arias L, Astudillo Cortés E¹, Bande Fernández J¹, Corte Torres MD², Díaz Tocados JM³, Cannata Andía JB, Carrillo López N

U.G.C. de Metabolismo Óseo. RedinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. 1 A.G.C. de Nefrología; 2 Biobanco del Principado de Asturias. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias. Oviedo; 3 Grupo de Investigación en Metabolismo del calcio. Calcificación vascular. IMIBIC. Córdoba

Introducción y objetivo: La presencia de daño renal disminuye los niveles de la proteína Klotho lo que podría condicionar efectos a otros niveles en el organismo. El objetivo que nos planteamos fue valorar el efecto de la pérdida renal de Klotho a nivel vascular y óseo y su posible papel como biomarcador.

Métodos: Se utilizaron ratones macho FVB/N de 9 semanas y media. Tras nefrectomía 5/6 (cauterización de los polos de uno de los riñones y extirpación del otro) los animales se mantuvieron en condiciones habituales de estabulación durante 14 semanas, al final de las cuales se recogió orina en jaulas metabólicas y los ratones fueron sacrificados extrayéndose plasma y tejidos. De un fragmento de aorta, riñón y de una de las tibias se obtuvo RNA. En la otra tibia, tras fijación en paraformaldehído e hidratación en alcohol, se realizó μ CT y posteriormente se incluyó en metilmetacrilato para análisis histomorfo-

métrico. Se incluyó también un grupo de animales con intervención simulada (SHAM).

Resultados: La nefrectomía produjo un incremento moderado de la urea (50 ± 10 vs 89 ± 15 mg/dL, $p < 0,001$) con marcado descenso plasmático de Klotho soluble (37 ± 15 vs 7 ± 5 pg/mL, $p = 0,001$), observado antes que otros marcadores como PTH (173 ± 58 vs 353 ± 192 pg/mL, $p = 0,070$) o FGF23 (197 ± 132 vs 186 ± 75 pg/mL, $p = 0,862$) se modificaran. Este descenso plasmático de Klotho se asoció con variaciones no significativas en los niveles de expresión génica y proteica de Klotho renal (descensos del 19% y 36% respectivamente respecto al SHAM). A nivel aórtico, la expresión de alfa-actina disminuyó significativamente ($1 \pm 0,60$ vs $0,31 \pm 0,17$ unidades relativas, $p = 0,021$) y se observó incremento del marcador de formación ósea PINP ($6,4 \pm 2,3$ vs $11,6 \pm 3,9$ ng/mL, $p = 0,008$) y de resorción ósea CTX ($8,9 \pm 5,4$ vs $23,0 \pm 6,6$ ng/mL, $p = 0,001$). El análisis por μ CT e histomorfometría no mostró cambios entre ambos grupos con la excepción de un incremento significativo de osteoide en los animales nefrectomizados (OV/TV, $2,4 \pm 1,4$ vs $6,1 \pm 3,7\%$, $p = 0,021$; OS/BS, $14,4 \pm 7,7$ vs $28,2 \pm 14,4\%$, $p = 0,039$).

Conclusiones: La presencia de daño renal moderado se asoció con disminución a nivel aórtico del marcador vascular alfa-actina y un brusco descenso de los niveles plasmáticos de Klotho soluble. Esta disminución de Klotho soluble ocurrió antes de que se modificaran los marcadores clásicos del metabolismo óseo como PTH y FGF23. Estos datos postulan la posible utilidad de Klotho soluble como marcador precoz de daño vascular.

2. Cambios locales de densidades volumétricas cortical y trabecular con la edad en población española, utilizando modelos 3D de fémur proximal basados en 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, Vázquez Gámez MA⁵, Giner García M⁵, Montoya García MJ⁵, Cortés Berdonces M⁶, Jódar Gimeno E⁶, Barceló Bru M⁷, Pérez Castrillón JL⁸, García Fontana B⁹, Muñoz Torres M⁹, Aguado Acín P¹⁰, Tornero Marín C¹⁰, Sosa Henríquez M¹¹, Hawkins F¹², Martínez Díaz-Guerra G¹², Pino Montes J del¹³, Humbert L¹⁴, López Picazo M¹⁴, Winzenrieth R¹⁴, Río Barquero L del¹

1 Cetir Grup Medic. Barcelona; 2 Hospital Parc Tauli. Sabadell; 3 Hospital Marqués 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

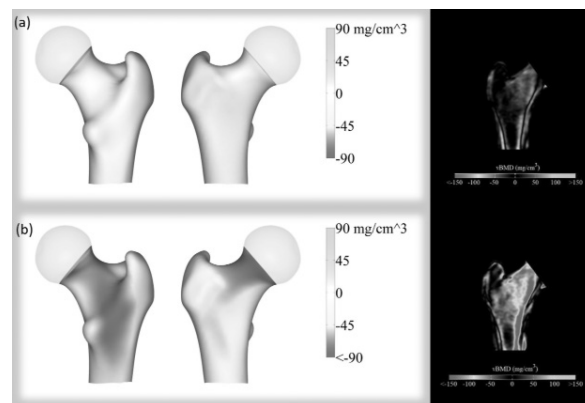
Introducción: El objetivo fue evaluar los cambios locales de densidad volumétrica relacionados con la edad en el hueso trabecular y cortical de fémur proximal, utilizando modelos 3D-DXA.

Pacientes y métodos: Se reclutaron 2.052 mujeres y 939 hombres españoles sanos de entre 20 y 90 años en 11 hospitales españoles. Se excluyeron sujetos con: historial de fracturas de baja energía, enfermedades o tratamientos que afecten al metabolismo óseo o antecedentes quirúrgicos sobre la región de interés. Se usó el software 3D-SHAPER® (v2.10.4, Galgo Medical, España) para generar modelos 3D similares a QCT a partir de las imágenes DXA de fémur y calcular la densidad ósea volumétrica trabecular (vDMO trabecular) y la cortical (vDMO cortical).

Resultados: Los cambios locales relacionados con la edad obtenidos en las mujeres se muestran en la figura. Entre los [20-30] y los [40-50] años, se observa una disminución de los parámetros de vDMO trabecular y vDMO cortical de -9,4% y +1,5% respectivamente en mujeres, y -15,6% y -0,6% respectivamente en hombres. Entre los 20-30 y los 70-80 años, se observa una disminución de vDMO trabecular y vDMO cortical de -31,7% y -5,3% respectivamente en mujeres, y -24% y -1,3% respectivamente en

hombres. La disminución de vDMO trabecular empieza antes y más fuerte que la disminución de vDMO cortical. Las disminuciones en la parte trabecular son homogéneas a través del fémur proximal con disminuciones más pronunciadas en las zonas de cargas mecánicas (figura).

Figura. Cambios (absolutos) locales de densidades volumétricas cortical y trabecular en las mujeres comparando los grupos 40-50 años (a) y 70-80 años (b) al grupo de referencia 20-30 años. Lo cambios en azul/verde son positivos, los cambios en amarillo/rojo son negativos. En la izquierda hay los cambios de vDMO cortical y en la derecha, los cambios de vDMO trabecular en el corte coronal del fémur



Conclusión: Después de alcanzar el pico de masa ósea, los varones, y en menor grado las mujeres, pierden de forma precoz densidad ósea en el hueso trabecular, pérdida que se ralentiza a partir de los 50 años. La pérdida de densidad en el hueso cortical es más discreta, casi exclusiva de mujeres y aparece más tarde. Tanto en el hueso trabecular como en el cortical la mayor pérdida de densidad ósea se produce en las zonas de mayor carga mecánica.

3. Determinación de sarcopenia con dinamometría de mano y medición de perímetro de pantorrilla como predictor de mortalidad en pacientes ancianos con fracturas de cadera

Peréz del Río V, Sánchez Torralvo F, García Olivares M, Abuin Fernández J, Oliveira Fuster G
Hospital Regional Universitario Málaga

Introducción: La incidencia de las fracturas de cadera por fragilidad está aumentando por el envejecimiento de la población. Esto conlleva un significativo aumento de mortalidad y costes. Nuestro objetivo es evaluar la prevalencia de sarcopenia en pacientes hospitalizados con fracturas de cadera y su asociación con mortalidad.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes mayores de 65 años ingresados en Traumatología con diagnóstico de fracturas de cadera. La presencia de sarcopenia fue valorada con criterios de EWG-SOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People). La fuerza muscular fue determinada usando la dinamometría de mano (Dodds, 2014). Se estimó la masa muscular estimada (ASM) usando la medición del perímetro de pantorrilla (Pozza Santos, 2019).

Resultados: 259 pacientes fueron incluidos, 20,7% de ellos eran varones y el 79,3% mujeres, con una edad media de 82,7 años. La media de BMI fue $25,7 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. La dinamometría de mano mostró una media de $20,2 \pm 9,6 \text{ kg/m}^2$ para hombres y $7,6 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ para mujeres. La medición del perímetro de la pantorrilla fue $32,5 \pm 2,9 \text{ cm}$ en varones y de $28,5 \pm 3,3 \text{ cm}$ en mujeres. La masa muscular estimada (ASM) fue $19,7 \pm 4 \text{ Kg}$ en hombres y $10,8 \pm 3 \text{ Kg}$ en mujeres. Con estos datos, encontramos una prevalencia de sarcopenia del 72,5%. La mortalidad fue de 9,4%, 11,3% y 29,7% a los 3, 6 y 12 meses postoperatorios, respectivamente. En pacientes con sarcopenia el riesgo de mortalidad fue 8 veces mayor que en pacientes sin sarcopenia [95% CI 1,05-60,9; $p=0,018$] a los 3 meses, 5,99 veces mayor [95% CI 1,37-26,1; $p=0,007$] a los 6 meses y 6,18 veces mayor [95% CI 1,26-15,9; $p=0,018$] a los 12 meses.

Conclusión: La prevalencia de sarcopenia en pacientes ingresados con fractura de cadera es elevada y está estrechamente relacionado con la mortalidad a los 3, 6 y 12 meses en estos pacientes. La medición del perímetro de pantorrilla puede ser usado como método para diagnóstico de sarcopenia si no hay otros métodos diagnósticos a nuestro alcance.

4. Validación fenotípica de una nueva mutación en el gen ALPL asociada a hipofosfatasa severa en el adulto

García Fontana C^{1,2,3}, Andújar Vera F², Iglesias Baena I⁴, Villa Suárez JM^{2,5}, Corbacho Soto M⁶, González Salvatierra S^{1,2,6}, Contreras Bolívar V^{1,2}, Martínez Navajas G^{7,8}, Real P^{7,8}, Muñoz Torres M^{1,2,3,6}, García Fontana B^{1,2,3}
1 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada; 2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA). Granada; 3 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 4 Genactive Clinic & Research. Granada; 5 Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada; 6 Dpto. de Medicina. Universidad de Granada. Granada; 7 Área de Regulación Génica de Células Madre y Desarrollo-GENYO. Centro de Genómica e Investigación Oncológica. Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía. Granada; 8 Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I. Universidad de Granada. Granada

Introducción: La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad genética rara, grave y potencialmente mortal causada por una o varias mutaciones en el gen codificante para la fosfatasa alcalina no específica del tejido (ALPL).

Objetivo: Caracterización fenotípica de la nueva variante genética c.1135C>A (His379Asn) del gen ALPL a nivel funcional y estructural. Establecer la relación de los datos estructurales y de actividad enzimática de la variante con las manifestaciones clínicas del paciente afectado.

Métodos: Se estudió la historia clínica del paciente afectado a través de la recopilación de distintas determinaciones analíticas en suero que incluían la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) total, la concen-

tración de piridoxal-5'-fosfato así como otros marcadores bioquímicos. Se realizaron pruebas de caracterización fenotípica a través de ensayos de mutagénesis dirigida para construir la variante descrita que fue expresada posteriormente en cultivos de células embrionarias HEK293T. Mediante estudios bioinformáticos se representaron los modelos tridimensionales de las proteínas wild-type y mutante mediante las herramientas SWISS MODEL y UCSF Chimera.

Resultados: El estudio de las manifestaciones clínicas del paciente reveló la presencia de diversas dolencias asociadas a la variante genética que incluían desde dolor muscular, pérdida de fuerza muscular, trastornos digestivos y articulares, hasta parestesias en cara y miembros superiores. Se comprobó que la mutación identificada en el gen ALPL no estaba descrita previamente ni anotada en la correspondiente base de datos, por lo que no había evidencia científica que explicara la sintomatología asociada. Los análisis de la actividad FA revelaron una drástica reducción de la actividad enzimática en la nueva variante genotípica identificada. Los ensayos de modelaje 3D revelaron la pérdida de uno de los dos sitios de unión a zinc presentes en la proteína wild-type. Dado que los dos átomos de zinc son imprescindibles para la actividad catalítica de la enzima, deducimos que la pérdida de uno de estos sitios es la responsable de la acusada reducción de actividad enzimática de la FA.

Conclusiones: En nuestro estudio se anotó una nueva mutación del gen ALPL caracterizada por la pérdida de uno de los dos sitios de unión a Zn de la FA que origina una drástica reducción de la actividad enzimática asociada a una sintomatología de moderada a grave de HPP en el adulto.

5. Costes y beneficios del programa de prevención de fractura FLS en España

Pinedo Villanueva R¹, Burn E¹, Cancio JM², Naranjo A³, Nogués Solán X⁴, Díez Pérez A⁴, Khalid S¹, Pineda Moncusí M¹, Prieto Alhambra D¹, Cooper C⁵, Javaid K¹

1 Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford (Reino Unido); 2 Badalona Servicios Asistenciales (BSA). Centro Sociosanitario El Carme. Badalona (España); 3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín Las Palmas de Gran Canaria (España); 4 Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona (España); 5 MRC Lifecourse Epidemiology Unit. University of Southampton (Reino Unido)

Introducción: Las fracturas por fragilidad representan importantes implicaciones a nivel sanitario, social, y económico. Presentar una fractura incrementa el riesgo de padecer nuevas fracturas. Los modelos de asistencia coordinada postfractura de referencia son los de tipo FLS (Fracture Liaison Services). Se presentan los resultados de la versión de la "IOF Benefit Calculator" adaptada al sistema sanitario español.

Metodología: Se diseñó un modelo de microsimulación con 5 años de seguimiento del modelo FLS en comparación con la atención estándar de la fractura en personas mayores de 50 años. Se han tenido en cuenta el impacto en la salud, así como los recursos sanitarios y sociales que supondría la implementación FLS. Se incluyeron datos preliminares de riesgo de fractura, identificación, investigación e inicio de prescripción farmacológica, efectividad, mo-

nitización, adherencia, mortalidad, costes hospitalarios y sociales. La fuente de datos fueron estudios previos publicados, nacionales si estaban disponibles, o consenso de expertos en su ausencia. Se calcularon los costes e impacto farmacológico y su adherencia, atención primaria y hospitalaria, atención social y calidad de vida después de cada fractura.

Resultados: El modelo base de implementación es una FLS que identifica al 55-80% de fracturas con inicio de tratamiento en el 77-90% de los pacientes y prescripción mayoritaria de alendronato y denosumab. Resultados preliminares indican reducción de 4.995 fracturas durante los primeros 5 años y ganancia de 6.223 años de vida ajustados por calidad (AVAC). Además, se ahorrarían 18.197 días de estancia hospitalaria, se evitarían 1.509 intervenciones, 56.724 consultas médicas y 274 pacientes/año de ingreso en residencias. El ahorro en costes de servicios de salud y sociales sería de €23 y €9 millones, respectivamente, que combinado con la inversión de €156 millones en prevención de fracturas (personal, evaluación, medicación, monitorización), implicaría una inversión neta de €124 millones durante los 5 años, equivalente a un incremento del 1,5% del coste en relación a la atención actual. El coste por AVAC (descontado al 3%) sería de €20.023.

Conclusiones: Generalizar la prestación de servicios de prevención de fracturas osteoporóticas en España a partir de Unidades FLS reduciría significativamente el número de fracturas y aumento en la calidad de vida de personas mayores de 50 años, reduciendo recursos sanitarios y sociales, con una inversión coste-efectiva.

6. La proteína protumorigénica mindin potencia la polarización M2 de macrófagos en el nicho premetastásico óseo asociado a cambios microestructurales y de expresión génica en hueso

Álvarez Carrión L¹, Gutiérrez Rojas I¹, Ardura JA², Alonso V¹

¹ Laboratorio de Fisiopatología Ósea (Unidad de Metástasis). Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. Madrid; ² Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. Madrid

Los macrófagos son células con fenotipos plásticos que pueden desempeñar distintas funciones. En los entornos tumorigénicos se han observado dos subpoblaciones polarizadas de macrófagos: M1 pro-inflamatorios y anti-tumorigénicos y M2 anti-inflamatorios y pro-tumorigénicos. Hipotetizamos la posible implicación de la proteína protumorigénica e inmunomoduladora mindin como regulador de la polarización de macrófagos y la progresión de metástasis óseas.

Desarrollamos un modelo in vivo pre-metastásico de cáncer de próstata basado en la implantación ortotópica de células de adenocarcinoma prostático TRAMP-C1 silenciadas control ("scrambled" siARN) o para mindin (mindin siARN) en ratones inmunocompetentes C57BL/6. Ratones sin TRAMP-C1 implantadas se usaron como control. Estudiamos en las tibias de los 3 grupos la expresión génica de marcadores de polarización de macrófagos M1: Inhibina, Flt1, EglN3 y Mmp12, y de macrófagos M2: IL-10, FcγR2, CD206 y F4/80. En pa-

ralelo estudiamos la histomorfometría de los huesos y la expresión génica de marcadores de remodelado, formación y resorción ósea. In vitro analizamos la expresión de marcadores de polarización de macrófagos tras estimulación con mindin a distintos tiempos en macrófagos murinos RAW264.7.

Los marcadores de polarización M1 no mostraron cambios de expresión génica en las tibias de los 3 grupos del modelo, ni en macrófagos RAW264.7 estimulados con mindin. Por el contrario, se observó que los marcadores M2: IL-10 y FcγR2 aumentaron su expresión en tibias de ratones TRAMP-C1 "scrambled" siARN en comparación con las tibias de ratones control que no presentaban tumor primario. Los niveles retornaron a valores control en ratones mindin siARN. Los marcadores M2 CD206 y F4/80 no mostraron cambios. La estimulación de macrófagos RAW con mindin indujo sobreexpresión génica de IL-10, CD206 y FcγR2. Los resultados histomorfométricos revelaron un descenso del número y grosor de trabéculas y del volumen óseo, aumento de la separación trabecular y expresión de TRAP así como del número de osteoclastos y osteoblastos en huesos de ratones TRAMP-C1 "scrambled" siARN comparados con huesos control. Todos estos cambios se revirtieron en los huesos de animales TRAMP-C1 mindin siARN.

Conclusión: La proteína mindin polariza macrófagos hacia un fenotipo M2 en asociación a cambios histomorfométricos y de expresión génica ósea, pudiendo promover la formación de nichos pre-metastáticos en el entorno óseo.

7. Evaluación de potenciales factores determinantes de los componentes de cadera volumétricos (3D-DXA). Estudio poblacional

Ortiz S, Di Gregorio S, Río L del

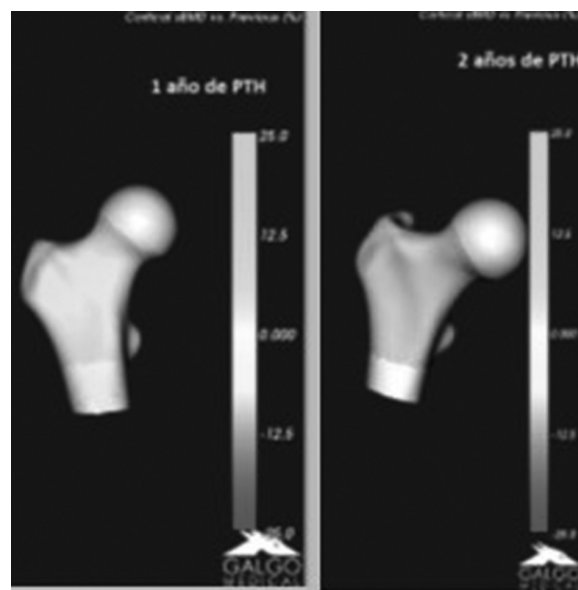
Cetir. Ascires. Barcelona

Parámetros volumétricos (cortical y trabecular) surgen de la reconstrucción 3D de la DXA 2D de cadera. Reconocer la manera y el impacto específico en cada uno de los factores sobre los parámetros 3D ayudaría a entender la dinámica ósea.

Objetivo: Estudiar la relación entre diversos factores (edad; sexo; peso -por IMC-menopausia -Mp-; paridad -P-) con los componentes óseos volumétricos evaluados mediante la tecnología 3D-DXA (3D-Shaper. Galgo Medical S.L., Barcelona, España). Valorar la relación de la masa muscular con los parámetros 3D.

Población y metodología: Cohorte CETIR: 1.365 mujeres (20-97 años); 690 hombres: (20-94 años). DMO (área total de fémur -ATF-) y en cuerpo entero, composición corporal para valoración de la masa muscular (MM) (índice de masa magra apendicular, IMMA) por DXA. Análisis 3D. La población fue estratificada por sexo y edad (décadas -D-Ref. -20;30-; 40; 50; 60; 70; 80); según gestas (núlparas; P: 1-3; y P >3), según momento de la Mp (< 5 años y > 5 años); por IMC- normo peso (NP) y obesos (Obs). Estos factores se estudiaron sobre las variables de parámetros 3D mediante análisis de diferencias de medias (T-Test; p<0,05.) La relación de la MM y los parámetros 3D se realizaron por regresión logística.

Resultados: Edad: disminución significativa, con respecto a la población joven, de todos los parámetros a partir de los 40 años a excepción del sDens en las mujeres de D40 y D50. El efecto de la Mp en los primeros 5 años mostró una disminución significativa del componente trabecular (177,43 vs 159,91 mg/cm³); en cambio las mujeres con Mp más allá de 5 años ya mostraron un descenso significativo de ambos componentes (sDens:158,52 vs 148,19 mg/mm²; vDMO Trab.: 177,43 vs 142,92 mg/cm³). Paridad: <3 embarazos tuvieron una disminución significativa del vDMO trab: 154,5 vs 143,5; en cambio en las multiparas ambos componentes estaban significativamente más bajo (sDens 148,6 vs 139,4; vDMOTrab. 154,5 vs 122,8). En los pacientes



obesos, ambos parámetros fueron significativamente más altos.

La masa muscular mostró una correlación significativa en el componente cortical con MM en piernas (r: 0,622; r²: 0,387) y con IMMA (r: 0,629; r²: 0,396).

Conclusiones: Cada uno de los parámetros responde de manera diferente a diversos factores. El vBMDTrab se relacionaría con cambios precoces y hormonales. El sDens responde al efecto mecánico y sería determinante en la unidad músculo hueso.

Comunicaciones orales

SESIÓN 2

8. Respuesta al tratamiento de la osteoporosis y sistema inmune: un análisis proteómico

Real A del, Ciordia S, Sañudo C, García Ibarbia C, Martín A, Corrales F, Riancho JA

Hospital U.M. Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander

Diferentes tratamientos frente a la osteoporosis inducen un cambio favorable en el remodelado óseo que finalmente se traduce en un aumento de la densidad mineral y la resistencia del esqueleto. Ello tiene reflejo en cambios en los marcadores séricos del recambio, como el PINP y el CTX. Sin embargo, estos tratamientos probablemente influyen en otros muchos mediadores y marcadores.

El objetivo de este estudio fue avanzar en el conocimiento de los elementos asociados en la respuesta a esos tratamientos, mediante un análisis general del proteoma sérico.

Para ello analizamos 14 pacientes con osteoporosis, basalmente y a los 6 meses de tratamiento con teriparatida (n=10) o denosumab (n=4). Se obtuvieron muestras de suero, que se analizaron en paralelo (pre- y post-tratamiento) mediante nano-cromatografía líquida acoplada a espectrometría

de masas de alta resolución en un QTOF 5600 (SCIEX). Los datos de la espectrometría se analizaron con Mascot frente a la base UniProtKB y después se aplicaron varios filtros de control de calidad de la identificación de péptidos (FDR<0.02) y su cuantificación (FDR<0.05). Se realizó un análisis de las vías en las que estaban implicadas las proteínas diferenciales antes y después del tratamiento (FDR<0,05) mediante el programa Reactome, tras eliminar las más abundantes en suero y que pueden ser causantes de señales inespecíficas (queratinas, lipoproteínas).

En el grupo tratado con teriparatida se identificaron 28 proteínas con diferencias significativas antes y después del tratamiento. Se observó un enriquecimiento significativo en varias vías, incluyendo la del IGF-I (FDR 3x10⁻³) y las de la inmunidad innata (FDR 2x10⁻⁸). En cuanto a los tratados con denosumab, se encontraron diferencias significativas en la concentración de 10 proteínas, que estaban también sobrerrepresentadas en las vías relacionadas con la inmunidad innata y la cascada del complemento (FDR 8x10⁻³).

Estos resultados, deberán ser confirmados en estudios más amplios, pero sugieren una participación de la respuesta inmune innata en la respuesta a los fármacos anti-osteoporóticos.

9. Eficacia y seguridad de romosozumab en pacientes europeos: un sub-análisis del estudio aleatorizado de fase 3 FRAME

Langdahl B¹, Hofbauer LC², Ferrari S³, Wang Z⁴, Fahrleitner Pammer A⁵, Gielen E⁶, Lakatos P⁷, Czerwinski E⁸, Jódar Gimeno E⁹, Timoshenko J¹⁰, Oates M⁴, Libanati C¹¹

1 Hospital Universitario de Aarhus. Aarhus (Dinamarca); 2 Technische Universität Dresden. Dresden (Alemania); 3 Hospital Universitario de Ginebra. Ginebra (Suiza); 4 Amgen Inc. Thousand Oaks (Estados Unidos); 5 Universidad Médica de Graz, Graz (Austria); 6 Hospital Universitario Lovaina. Lovaina (Bélgica); 7 Universidad Semmelweis, Budapest (Hungría); 8 Universidad Jagiellonian. Cracovia (Polonia); 9 Hospitales Universitarios Quirón Salud. Madrid (España); 10 UCB Pharma. Slough (Reino Unido); 11 UCB Pharma. Bruselas (Bélgica)

Introducción: Los resultados del estudio FRAME y de extensión (NCT01575834) de romosozumab (Romo) para el tratamiento de la osteoporosis (OP) postmenopáusica (PM) mostraron reducciones significativas en las fracturas vertebrales (V) y clínicas (fx). Este análisis retrospectivo evaluó la eficacia y la seguridad de Romo frente a placebo (PBO) en mujeres incluidas en Europa (UE).

Materiales y métodos: Las mujeres PM con OP en cadera fueron aleatorizadas 1:1 a Romo 210 mg o PBO mensualmente durante 12 meses, seguido de denosumab (Dmab) 60 mg cada 6 meses durante 36 meses en ambos grupos. Evaluamos el cambio porcentual medio de mínimos cuadrados desde el inicio en la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (LS), cadera total (TH) y cuello femoral (FN), los resultados de fracturas y acontecimientos adversos (AA). Las fracturas vertebrales (Vfx) se evaluaron mediante radiografías basales y anuales y se analizaron mediante regresión logística; otros tipos de fx se capturaron en el momento del acontecimiento y se analizaron mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: 3.013/7.180 pacientes (42%) se incluyeron en la UE (1.494 Romo; 1.519 PBO). La incidencia de todos los tipos de fx fue menor en los pacientes tratados con Romo en comparación con PBO a los 12 meses y los pacientes tratados con Romo→Dmab en comparación con PBO→Dmab a los 36 meses (tabla). Se observaron reducciones similares a los 24 meses. El cambio desde basal de la DMO fue mayor en los pacientes tratados con Romo en comparación con PBO a los 12 meses y en los pacientes tratados

con Romo→Dmab en comparación PBO→Dmab a los 36 meses para LS (diferencias mes 12/36: 12,3%/10,1%), TH (5,2%/4,6%) y FN (5,0%/4,5%) (p<0,001 en todos los casos). La incidencia de AA y acontecimientos cardiovasculares graves fue similar entre los grupos en todo momento.

Conclusiones: En pacientes de la UE, el tratamiento con Romo resultó en una reducción temprana y continua del riesgo para todos los tipos de fx mayor.

Tabla. Resultados de las fracturas

	PBO→Dmab (N=1519) n (%)	Romo→Dmab (N=1494) n (%)	Posibilidad relativa/Cociente de riesgos instantáneos* (IC del 95%)
Nuevas fx vertebrales			
Mes 12	29/1368 (2,1)	6/1338 (0,4)	0,21 (0,09–0,52)
Mes 36	44/1371 (3,2)	13/1341 (1,0)	0,30 (0,16–0,57)
Fx clínicas			
Mes 12	54 (3,6)	21 (1,4)	0,39 (0,24–0,65)
Mes 36	107 (7,0)	64 (4,3)	0,61 (0,45–0,83)
Fx no vertebrales			
Mes 12	45 (3,0)	21 (1,4)	0,47 (0,28–0,79)
Mes 36	97 (6,4)	63 (4,2)	0,66 (0,48–0,91)
Fx cadera			
Mes 12	9 (0,6)	3 (0,2)	0,34 (0,09–1,27)
Mes 36	18 (1,2)	8 (0,5)	0,47 (0,20–1,07)
MOF			
Mes 12	42 (2,8)	14 (0,9)	0,34 (0,19–0,62)
Mes 36	85 (5,6)	46 (3,1)	0,55 (0,39–0,79)

*Incidencia de Vfx presentada como posibilidad relativa; todos los demás tipos de fx se presentan como cociente de riesgos instantáneos. IC, intervalo de confianza; fx: fractura; MOF: fractura osteoporótica mayor; Vfx: fractura vertebral.

10. El cilio primario y el receptor 1 de la parathormona (PTH1R) en osteocitos son necesarios para la comunicación osteocito-osteoclasto

Tirado Cabrera I, Martín Guerrero E, Heredero Jiménez S, Ardura JA, Rodríguez de Gortázar A

Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. Madrid

El receptor 1 de la parathormona (PTH1R) es diana de tratamientos anti osteoporóticos, y puede ser activado por estimulación mecánica en osteocitos además de por sus ligandos PTH y PTHrP. La falta de carga mecánica provoca que los osteocitos sean más susceptibles de morir por apoptosis y, en estas condiciones, reclutan precursores osteoclastos, que, tras su activación, inician la resorción ósea. Este mecanismo es responsable de la pérdida de masa ósea por la falta de actividad física o microgravedad. Por otro lado, nuestro grupo recientemente ha demostrado que el cilio primario es necesario para ciertas acciones osteogénicas del PTH1R en células óseas. En este trabajo hipotetizamos que PTH1R forma un complejo de señalización en el cilio primario que resulta esencial para la comunicación entre osteocitos y osteoclastos mediada por mecanotransducción. Osteocitos MLO-Y4 se estimularon mecánicamente o con la PTHrP (1-37) y se trataron con siRNA e inhibidores específicos con el fin de desentrañar las vías

implicadas en la estimulación del PTH1R en estas células. Se obtuvieron los medios condicionados (MC) y se utilizaron para realizar un análisis proteómico además de para estudiar sus efectos sobre la migración y diferenciación de precursores osteoclastos. Tanto FF como el tratamiento con PTHrP en osteocitos frena el reclutamiento de preosteoclastos así como su diferenciación. La inhibición del cilio primario y del PTH1R (o las vías de hedgehog, PKA o PKC) revirtió estos efectos. Tras el análisis proteómico de los medios condicionados de osteocitos se identificaron 1.323 proteínas. Un total de 22 proteínas estaban relacionadas con procesos inflamatorios o con el reclutamiento de precursores osteoclastos, como CXCL5 e IL-6. Los datos mostraron que el FF inhibe la secreción de CXCL5, pero no la de IL-6. Sin embargo, el silenciamiento del PTH1R indujo la secreción de IL-6, sin afectar a la del CXCL5. Mediante el uso de anticuerpos neutralizantes observamos que anti-IL6 revirtió los efectos de la inhibición del cilio y PTH1R, mientras que el anti-CXCL-5 solo revirtió los efectos en condiciones estáticas. Estos hallazgos indican que tanto el cilio primario como el PTH1R en el osteocito son necesarios para la correcta comunicación con osteoclastos y ponen de manifiesto que la estimulación mecánica inhibe el reclutamiento y diferenciación de osteoclastos a través de CXCL-5, mientras que la activación del PTH1R regula los osteoclastos a través de la IL-6.

11. Resultados tras 18 meses de la puesta en marcha del proyecto de control de fractura de cadera osteoporótica

Campos Fernández C, Rueda Cid A, Molina Almela C, Pastor Cubillo MD, Calvo Català J

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La osteoporosis (OP) es una enfermedad infratratada, por lo que consideramos indispensable controlar y tratar a todos los pacientes que ingresan en nuestro hospital por fractura de cadera por fragilidad.

Objetivo: Evaluar tras 18 meses, la presencia de nuevas fracturas, adherencia y seguridad terapéutica.

Material y métodos: Se realiza valoración completa de los pacientes ingresados por fractura de cadera osteoporótica a través de factores de riesgo, hábitos de vida y comorbilidades, analítica con perfil de metabolismo óseo e índice FRAX. Se instruye a los pacientes sobre medidas higiénico-dietéticas y se les pauta tratamiento antes del alta según sus necesidades.

Resultados: Tras 18 meses, se han registrado 570 fracturas con una media de edad de 83,1 años, siendo la mayoría (73,2%) mujeres. El 40,7% de los pacientes, habían presentado fractura previa antes del ingreso y el 5,8% 2 o más, siendo las de fémur y radio las más referidas con 71 y 54 respectivamente. Sólo el 24,6% llevaban trata-

miento para la OP, de los cuales el 77,1% era únicamente suplementación de calcio y vitamina D, el 22,1% tratamiento antirresortivo, y el 1,4% osteoformador.

La media del índice FRAX se sitúa en un 21,7% para la fractura mayor osteoporótica y, en un 12,5% para la fractura de cadera y, en la valoración del riesgo de caídas con la escala Dowton, la puntuación media es 3,4 (riesgo alto ≥ 2). La media de los valores analíticos son 8,8 mg/dl de calcio, 15,3 ng/ml de vitamina D y 76 pg/ml de PTH.

9 pacientes rechazaron el tratamiento y 41 fallecieron durante el ingreso. El resto fueron tratados con antirresortivo (66,4%), osteoformador (2,9%) y sólo con suplementos de calcio y vitamina D el 26,5%. A los 18 meses, se ha reevaluado al 81,9% de los pacientes, controlando adherencia, seguridad terapéutica y aparición de nuevas fracturas. En 15 pacientes se ha detectado mal cumplimiento del tratamiento, pero ningún evento adverso importante. Ha habido 13 nuevas fracturas, 10 de la cadera contralateral, 24 pérdidas y, 73 nuevos fallecidos.

En la analítica, destacan los niveles de vitamina D, con un incremento del 149,7%. En la densitometría, la media se sitúa en -2,3 para cadera y en -1,3 en columna lumbar.

Conclusiones: Con un seguimiento estrecho cada 6 meses, se mantiene un 96,5% de adherencia al tratamiento, y sólo un 3,1% de nuevas fracturas. Esperamos a más largo tiempo, poder evaluar la disminución de ingresos por fractura osteoporótica de cadera en nuestro hospital.

12. Fracturas óseas por fragilidad y niveles séricos de fósforo, calcio y hormona paratiroidea en pacientes de hemodiálisis del estudio europeo COSMOS

Barrera Baena P^{1,2}, Rodríguez García M², Rodríguez Rubio E¹, González Llorente L¹, Górriz Teruel JL^{3,4}, Ferreira A^{5,6}, Ortiz Rodríguez A⁷, Suárez Hevia MA⁸, Fernández Gómez JM^{9,9}, Sánchez Álvarez E^{10,11}, Martín Carro B¹, Gómez Alonso C^{1,1}, Alonso Montes C¹, Cannata Andía JB^{1,11}, Fernández Martín JL¹

1 UGC Metabolismo Óseo. REDinREN del ISCIII. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo (España); 2 AGC Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo (España); 3 Instituto de Investigación en Salud (INCLIVA). Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia (España); 4 Departamento de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. (España); 5 Universidad Nova de Lisboa. Facultad de Ciencias Médicas. Lisboa (Portugal); 6 Departamento de Nefrología. Hospital Curry Cabral. Lisboa (Portugal); 7 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Departamento de Nefrología e Hipertensión. REDinREN del ISCIII. Madrid (España); 8 AGC Urología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo (España); 9 Departamento de Cirugía. Universidad de Oviedo. Oviedo (España); 10 Department of Nephrology. Hospital Universitario de Cabueñes. REDinREN del ISCIII. Gijón (España); 11 Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Introducción: Las fracturas óseas por fragilidad son más frecuentes en pacientes en hemodiálisis que en la población general. Los factores de riesgo de fractura ósea en estos pacientes no están claramente establecidos. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre su incidencia y los niveles séricos de fósforo (P), calcio (Ca) y hormona paratiroidea (PTH) en pacientes del estudio europeo COSMOS.

Material y método: COSMOS es un estudio observacional, prospectivo, de cohorte abierta, con un seguimiento de 3 años y un tamaño muestral de 6.797 pacientes en hemodiálisis de 227 centros aleatoriamente seleccionados de un total de 20 países europeos. Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tratamientos, valores bioquímicos y resultados (incluyendo fracturas óseas) al inicio del estudio y durante el seguimiento. Se compararon los pacientes que habían sufrido al menos una fractura durante el seguimiento con aquellos que no la sufrieron. La asociación entre la incidencia de fracturas y valores séricos de P, Ca y PTH se analizó mediante 4 análisis estadísticos distintos: regresión logística (odds ratio, OR), regresión de Poisson (incidence rate ratio, IRR), regresión de Cox simple (hazard ratio, HR) y Cox para eventos recurrentes (hazard ratio, HRer). Los riesgos de fractura se ajustaron por un total de 23 variables potencialmente confusoras (incluyendo P, Ca y PTH).

Resultados: Tras la exclusión de pacientes con falta de datos, el análisis se realizó en 6.274 pacientes, de los cuales 252 (4,0%) sufrieron al menos una fractura (28,5 fracturas por cada 1.000 pacientes-año). En los análisis multivariantes completamente ajustados, la PTH >800 pg/mL y calcio >9,7 mg/dL se asociaron con un mayor riesgo de fracturas en 2 de los 4 análisis realizados (PTH, OR [IC95%]: 1,60 [1,01-2,55], IRR [IC95%]: 2,06 [1,29-3,30]; Calcio, OR [IC95%]: 1,42 [1,01-2,01], IRR [IC95%]: 1,49 [1,06-2,08]), mientras que el fósforo sérico >6,1 mg/dL se asoció con un mayor riesgo de fracturas en los 4 análisis realizados (OR [IC95%]: 1,50 [1,07-2,11], IRR [IC95%]: 1,46 [1,00-2,13], HR [IC95%]: 1,61 [1,16-2,24], HRer [IC95%]: 1,60 [95%CI:1,14-2,24]).

Conclusión: El fósforo sérico elevado >6,1 mg/dL se asoció de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de fractura ósea. Por primera vez en una gran muestra de pacientes en hemodiálisis (COSMOS) los resultados señalan al fósforo sérico como un nuevo posible factor de riesgo independiente de fractura en estos pacientes.

13. 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

García Fontana B^{1,2}, Andújar Vera F¹, García Fontana C^{1,2}, González Salvatierra S^{1,3}, Sanabria de la Torre R^{1,3}, Muñoz Torres M^{1,2,3}
1 UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada; 2 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 3 Departamento de Medicina. Universidad de 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 pro-

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

Resultados: De un total de 751 proteínas identificadas en las muestras de tejido femoral calcificado, se utilizaron las 51 comunes vinculadas con patologías cardiovasculares. 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

14. Análisis coste-efectividad de la prótesis total de cadera en la fractura de cadera

Etchebarria Foronda I, Larrañaga I, Ibarrondo O, Gorostiza A, Ojeda Thies C, Martínez Llorente JM, Mar JM
Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Introducción: Las fracturas de cadera de cuello del fémur suponen un reto para los servicios de traumatología. Cuando están desplazadas habitualmente son tratadas mediante prótesis parciales o totales. El objetivo del estudio es realizar un análisis coste-efectividad de ambos procedimientos, la prótesis total frente a la prótesis parcial.

Método: Se analizaron todos los casos intervenidos desde 2010 hasta 2016 en el Servicio Vasco de Salud. Se utilizó el genetic matching para evitar sesgos asociados a la no aleatorización. La evaluación de la eficiencia se realizó calculando la razón coste-utilidad incremental. Se

elaboró un análisis multivariante conjunto para el coste total y los años de vida ajustados por calidad utilizando modelos de regresión aparentemente no relacionados y se evaluó la incertidumbre mediante el plano coste-efectividad.

Resultados: Se identificaron 1.307 pacientes con prótesis total y 4.560 con prótesis parcial. Al hacer el análisis coste-utilidad la prótesis total tuvo más coste y más efectividad antes (2.346€ y 0,81 AVACs) y después (1.825€ y 0,55 AVACs) de balancear los grupos. Con los modelos de regresión aparentemente no relacionados el resultado fue similar (2.465€ y 0,42 AVACs). En el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto la prótesis parcial fue dominante.

Discusión: Para un umbral de 20.000 euros la prótesis total fue coste-efectiva en casi todos los casos. Sin embargo, la prótesis parcial fue claramente más coste-efectiva en el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto.

15. Mutaciones en los genes SEMA4D y TBX18 en una nueva displasia esquelética familiar caracterizada por una elevada masa ósea y lesiones óseas lucentes

García Giralte N¹, Ovejero D¹, Martínez Gil N², Rabionet R², Balcells S², Grinberg D², Pérez Jurado L³, Nogués X¹, Etchebarria Foronda I⁴
1 Grupo de Investigación Musculoesquelética, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ISCIII. Barcelona; 2 Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB, IRSJD. Barcelona; 3 Universitat Pompeu Fabra. IMIM-Hospital del Mar y CIBERER-ISCIII. Barcelona; 4 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Presentamos un caso raro de displasia esquelética (DE) familiar con un fenotipo de alta masa ósea (HBM) no descrito previamente. Los individuos afectados son un varón probando, su hijo e hija, y los controles no afectados son la esposa del probando y su hermano. Se obtuvo de todos los individuos la historia clínica completa, la densidad mineral ósea (DMO) por DXA, y los biomarcadores óseos. También se realizó una microindentación de impacto (IMI) en los individuos afectados. Se realizó la secuenciación del exoma completo (WES) en todos los individuos con el fin de obtener variantes raras presentes sólo en los individuos afectados. Clínicamente, los individuos afectados mostraban un fenotipo esquelético único, con una mezcla de rasgos escleróticos y lesiones lucentes, además

de valores elevados de IMI y DMO (por ejemplo, la Z-score del probando eran de +3,5 en la columna lumbar y +7,5 en cadera total). No se registraron fracturas por fragilidad, excepto una fractura de olécranon ligemente traumática en el hijo del probando, un lugar que mostraba lesiones lucentes y adelgazamiento cortical. La hija del probando también tenía escoliosis idiopática (EI). Los registros médicos de la hija también indicaban una trombocitopenia leve inexplicable y anomalías estructurales tiroideas leves. No se detectaron otros hallazgos extraesqueléticos. El desarrollo, el crecimiento y la inteligencia eran normales en todos los casos. Los marcadores de recambio óseo estaban elevados en los hijos, mientras que eran bajos o normales en el probando. En el análisis de WES, se detectaron 26 variantes genéticas raras en los miembros afectados, 5 de las cuales se identificaron en genes asociados al metabolismo óseo, incluyendo: SEMA4D, TBX18, PTH1R, PTK7 y ADGRE5. Las variantes en TBX18 (codifica el factor de transcripción T-Box 18) y SEMA4D (codifica la semaforina 4D), destacaron como candidatas potenciales para las lesiones lucentes en huesos largos y HBM, respectivamente, dada su alta patogenidad predicha y los fenotipos previamente descritos en ratones knockouts, mientras que la variante en PTK7 apareció como probablemente implicada en el desarrollo de EI, ya que mutaciones en este gen han sido previamente asociadas con este trastorno. En conclusión, presentamos un nuevo caso de DE familiar con HBM con un probable patrón de herencia autosómico dominante, en el que se han identificado variantes raras en genes asociados a un fenotipo del metabolismo y del desarrollo esquelético.

13. 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

García Fontana B^{1,2}, Andújar Vera F¹, García Fontana C^{1,2}, González Salvatierra S^{1,3}, Sanabria de la Torre R^{1,3}, Muñoz Torres M^{1,2,3}
1 UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada; 2 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 3 Departamento de Medicina. Universidad de 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 pro-

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

Resultados: De un total de 751 proteínas identificadas en las muestras de tejido femoral calcificado, se utilizaron las 51 comunes vinculadas con patologías cardiovasculares. 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

14. Análisis coste-efectividad de la prótesis total de cadera en la fractura de cadera

Etxebarria Foronda I, Larrañaga I, Ibarrondo O, Gorostiza A, Ojeda Thies C, Martínez Llorente JM, Mar JM
Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Introducción: Las fracturas de cadera de cuello del fémur suponen un reto para los servicios de traumatología. Cuando están desplazadas habitualmente son tratadas mediante prótesis parciales o totales. El objetivo del estudio es realizar un análisis coste-efectividad de ambos procedimientos, la prótesis total frente a la prótesis parcial.

Método: Se analizaron todos los casos intervenidos desde 2010 hasta 2016 en el Servicio Vasco de Salud. Se utilizó el genetic matching para evitar sesgos asociados a la no aleatorización. La evaluación de la eficiencia se realizó calculando la razón coste-utilidad incremental. Se

elaboró un análisis multivariante conjunto para el coste total y los años de vida ajustados por calidad utilizando modelos de regresión aparentemente no relacionados y se evaluó la incertidumbre mediante el plano coste-efectividad.

Resultados: Se identificaron 1.307 pacientes con prótesis total y 4.560 con prótesis parcial. Al hacer el análisis coste-utilidad la prótesis total tuvo más coste y más efectividad antes (2.346€ y 0,81 AVACs) y después (1.825€ y 0,55 AVACs) de balancear los grupos. Con los modelos de regresión aparentemente no relacionados el resultado fue similar (2.465€ y 0,42 AVACs). En el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto la prótesis parcial fue dominante.

Discusión: Para un umbral de 20.000 euros la prótesis total fue coste-efectiva en casi todos los casos. Sin embargo, la prótesis parcial fue claramente más coste-efectiva en el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto.

15. Mutaciones en los genes SEMA4D y TBX18 en una nueva displasia esquelética familiar caracterizada por una elevada masa ósea y lesiones óseas lucentes

García Giralte N¹, Ovejero D¹, Martínez Gil N², Rabionet R², Balcells S², Grinberg D², Pérez Jurado L³, Nogués X¹, Etxebarria Foronda I⁴
1 Grupo de Investigación Musculoesquelética, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ISCIII. Barcelona; 2 Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB, IRSJD. Barcelona; 3 Universitat Pompeu Fabra. IMIM-Hospital del Mar y CIBERER-ISCIII. Barcelona; 4 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Presentamos un caso raro de displasia esquelética (DE) familiar con un fenotipo de alta masa ósea (HBM) no descrito previamente. Los individuos afectados son un varón probando, su hijo e hija, y los controles no afectados son la esposa del probando y su hermano. Se obtuvo de todos los individuos la historia clínica completa, la densidad mineral ósea (DMO) por DXA, y los biomarcadores óseos. También se realizó una microindentación de impacto (IMI) en los individuos afectados. Se realizó la secuenciación del exoma completo (WES) en todos los individuos con el fin de obtener variantes raras presentes sólo en los individuos afectados. Clínicamente, los individuos afectados mostraban un fenotipo esquelético único, con una mezcla de rasgos escleróticos y lesiones lucentes, además

de valores elevados de IMI y DMO (por ejemplo, la Z-score del probando eran de +3,5 en la columna lumbar y +7,5 en cadera total). No se registraron fracturas por fragilidad, excepto una fractura de olécranon ligemente traumática en el hijo del probando, un lugar que mostraba lesiones lucentes y adelgazamiento cortical. La hija del probando también tenía escoliosis idiopática (EI). Los registros médicos de la hija también indicaban una trombocitopenia leve inexplicable y anomalías estructurales tiroideas leves. No se detectaron otros hallazgos extraesqueléticos. El desarrollo, el crecimiento y la inteligencia eran normales en todos los casos. Los marcadores de recambio óseo estaban elevados en los hijos, mientras que eran bajos o normales en el probando. En el análisis de WES, se detectaron 26 variantes genéticas raras en los miembros afectados, 5 de las cuales se identificaron en genes asociados al metabolismo óseo, incluyendo: SEM4AD, TBX18, PTCH1, PTK7 y ADGRE5. Las variantes en TBX18 (codifica el factor de transcripción T-Box 18) y SEMA4D (codifica la semaforina 4D), destacaron como candidatas potenciales para las lesiones lucentes en huesos largos y HBM, respectivamente, dada su alta patogenidad predicha y los fenotipos previamente descritos en ratones knockouts, mientras que la variante en PTK7 apareció como probablemente implicada en el desarrollo de EI, ya que mutaciones en este gen han sido previamente asociadas con este trastorno. En conclusión, presentamos un nuevo caso de DE familiar con HBM con un probable patrón de herencia autosómico dominante, en el que se han identificado variantes raras en genes asociados a un fenotipo del metabolismo y del desarrollo esquelético.

16. Caveolina-1 regula la señalización intracelular y la distribución del receptor de parathormona en microdominios subcelulares de osteoblastos: un estudio mediante microscopía confocal en células vivas

Martín Guerrero E, Heredero Jiménez S, Tirado Cabrera I, Rodríguez de Gortázar A, Ardura JA

Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. Madrid

Los receptores acoplados a proteínas G, como el receptor de la parathormona PTH1R, activan distintas vías de señalización intracelular dependiendo de las zonas subcelulares donde se localicen y las proteínas específicas asociadas a esos microdominios. Esta diversidad de señalización potencialmente genera diferentes respuestas celulares. Caveolina-1 es una proteína asociada a membrana plasmática que puede interactuar con PTH1R, pero sus posibles efectos en señalización y distribución de PTH1R en microdominios subcelulares de osteoblastos es aún desconocido.

Evaluamos mediante microscopía confocal en células vivas (captura en lapsos de tiempo) la localización subcelular a tiempo real de mCherry-caveolina y GFP-PTH1R, tras transfectar estas proteínas con marcaje fluorescente en osteoblastos MC3T3-E1 y estimular con PTHrP, un ligando de PTH1R. Determinamos la difusión de PTH1R en microdominios con o sin caveolina por tecnología FRAP: recuperación de fluorescencia tras foto-

blanqueo. Utilizamos inmunoprecipitaciones para comprobar la unión de caveolina a PTH1R. Tras silenciamiento o sobreexpresión de caveolina analizamos mediante microscopía confocal en células vivas o inmunoblot las respuestas de calcio intracelular y fosforilación de quinasa ERK de PTH1R.

En osteoblastos caveolina localiza en parches en membrana plasmática y en endosomas. PTH1R presentó 3 localizaciones subcelulares diferentes: una fracción en regiones de membrana sin caveolina, otra en parches de membrana de caveolina-1 y una tercera minoritaria en endosomas. PTH1R localizado en parches de caveolina mostró menor movilidad e internalización tras estimulación con PTHrP que la fracción en membrana sin caveolina. Endosomas con caveolina mostraron colocación con PTH1R tras estimulación con PTHrP. Mediante inmunoprecipitación confirmamos la capacidad de unión de PTH1R a caveolina. La sobreexpresión de caveolina en osteoblastos disminuyó la acumulación de calcio intracelular y la fosforilación de ERK tras estimulación con PTHrP. En contraste, el silenciamiento de caveolina potenció la respuesta de calcio intracelular y fosforilación de ERK por PTHrP en osteoblastos.

Caveolina-1 regula la distribución, difusión y señalización de PTH1R, disminuyendo la movilidad del receptor en membrana y reduciendo respuestas intracelulares de calcio y de ERK en osteoblastos. Sugerimos por primera vez que caveolina-1 puede ser un mecanismo diana para modular las repuestas biológicas de PTH1R en osteoblastos.

17. La reconstrucción cinética de la unidad de remodelación trabecular (Cn) y endocortical (Ec) revela un balance óseo positivo neto (BB) después de 12 meses de tratamiento con romosozumab

Eriksen EF¹, Waite Boyce R², Shi Y², Brown JP³, Horlait S⁴, Libanati C⁵, Chapurlat R⁶, Chavassieux P⁶

1 Departamento de Endocrinología, Obesidad Mórbida y Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Oslo (Noruega); 2 Amgen Inc., Thousand Oaks, CA. (EE.UU.); 3 Centro de Investigación CHU de Quebec y Universidad Laval. Quebec (Canadá); 4 Amgen, Boulogne Billancourt. (Francia); 5 UCB Pharma. Bruselas (Bélgica); 6 INSERM UMR 1033. Université de Lyon. Lyon (Francia)

Introducción: Romosozumab-aqgq, un inhibidor de la esclerostina, causa un rápido aumento transitorio de la formación ósea basada en la modelización y una disminución sostenida de la resorción. A continuación, evaluamos el efecto de romosozumab sobre la formación/resorción ósea en la unidad multicelular básica (UMB) y determinamos los efectos integrales sobre el BB en la UMB después de 12 meses de tratamiento con romosozumab/placebo mediante la realización de una reconstrucción 3D de Cn y Ec en la UMB en biopsias óseas transilíacas del ensayo FRAME (NCT01575834).

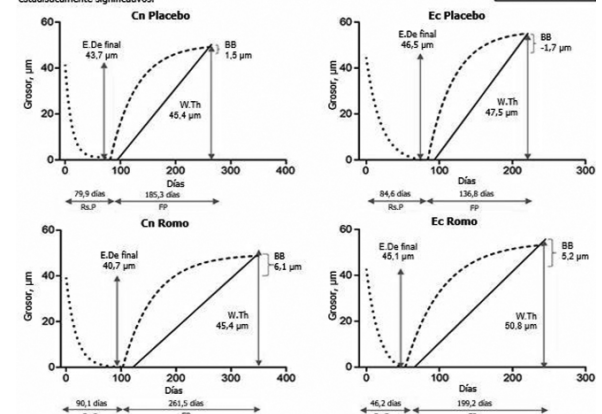
Métodos: La profundidad de erosión (E.De), el grosor del osteoide (O.Th) y el grosor de la pared completo/incompleto (W.Th) se basaron en el recuento de laminillas en luz polarizada. Para evaluar los efectos en el lugar de formación a los 12 meses, se clasificó el O.Th/W.Th mineralizado en las superficies del tejido osteoide utilizando un sistema de 4 sectores. El sector que contiene lugares de formación casi terminados proporcionó la reconstrucción del W.Th.

Resultados: En las envolturas Cn, romosozumab resultó en un BB positivo neto frente al placebo principalmente debido a la reducción en la actividad de las células de resorción a lo largo de 12 meses, lo que resultó en una reducción significativa en la E.De. Romosozumab también resultó en un BB positivo neto en las envolturas Ec, debido a los efectos positivos en el lugar de formación. En consecuencia, romosozumab aumentó significativamente el W.Th en las unidades óseas en 12 meses. Esto no se basa en unidades de formación activa al final del tratamiento, lo que sugiere un efecto formador óseo positivo temprano en las unidades de remodelado óseo.

Conclusión: Las disminuciones netas en la actividad de las células de resorción en el hueso Cn y los aumentos netos en la función osteo-

blástica en el hueso Ec probablemente contribuyan a aumentos progresivos en la masa ósea y a mejoras en la microarquitectura con romosozumab durante 12 meses de tratamiento.

Figura. Representación gráfica de la secuencia de remodelación de las envolturas trabeculares (Cn) y endocorticales (Ec) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con placebo o romosozumab durante 12 meses. El ajuste de la curva de decaimiento no lineal de una fase se realizó con datos primarios en GraphPad Prism (v 7.05) para suavizar las curvas. Los valores P en negrita son estadísticamente significativos.



BB: balance óseo; FP: fase formativa; Md.W.Th: grosor de la pared mineralizada; OT: grosor del tejido osteoide; E.De final: profundidad de erosión preosteoblástica (final); R.P.: fase de resorción; W.Th: grosor de la pared

	Placebo N=31	Romosozumab N=39	Valor de p
Parámetro de remodelación, mediana en µm (Q1, Q3)			
Envoltura trabecular			
Profundidad de la erosión de los osteoclastos	18,1 (14,5; 22,4)	15,4 (11,1; 18,4)	0,027
Profundidad de la erosión de las células mononucleares	33,6 (27,7; 36,9)	29,3 (22,4; 34,1)	0,067
Profundidad de la erosión final	43,7 (40,0; 49,0)	40,7 (36,7; 46,2)	0,05
Grosor de la pared	45,4 (41,5; 48,8)	45,4 (41,6; 50,6)	0,57
Grosor de la pared reconstruida	51,2 (46,2; 55,5)	51,2 (46,7; 57,2)	0,64
Balance óseo	1,5 (-6,1; 6,1)	6,1 (1,5; 9,0)	0,012
Envoltura endocortical			
Profundidad de la erosión de los osteoclastos	19,2 (14,9; 23,0)	12,8 (9,6; 17,1)	<0,001
Profundidad de la erosión de las células mononucleares	33,1 (28,6; 40,9)	26,7 (21,5; 30,7)	<0,001
Profundidad de la erosión final	46,5 (43,3; 55,8)	45,1 (39,2; 52,9)	0,33
Grosor de la pared	47,5 (41,9; 52,1)	50,8 (45,4; 53,5)	0,037
Grosor de la pared reconstruida	56,0 (48,9; 63,1)	56,5 (49,9; 62,1)	0,84
Balance óseo	-1,7 (-6,6; 3,4)	5,2 (-2,0; 11,9)	0,02

18. Evolución de la densidad mineral ósea y el TBS en el seguimiento de la cohorte FRODOS. Análisis comparativo de su relación con la incidencia de fracturas

Kanterewicz Binstock E, Rodríguez Cros JR, Redondo Parejo L, Puigoriol Juvanteny E, Peris Bernal P
Hospital Universitari de Vic. Barcelona

Introducción: Existen muy pocos datos sobre la evolución del TBS y su relación con la aparición de fracturas mientras que el rol de la densidad mineral ósea (DMO) ha sido más estudiado. El objetivo de este trabajo fue comparar los cambios de la DMO y del TBS y su asociación con la incidencia de fracturas en una cohorte de mujeres postmenopáusicas seguidas durante 3,6 años.

Material y método: 2.242 mujeres, media de edad (basal): $65,4 \pm 3,6$ y al seguimiento $69,6 \pm 3,5$ años. El 21,1% (473) habían recibido bisfosfonatos. Se determinaron basalmente y a los 3,6 años: DMO lumbar y femoral y TBS L1-L4; se consideró como significativa una pérdida superior al 5% de la DMO y el TBS. Se registró la incidencia de fracturas vertebrales (FV) y deformidades vertebrales leves (DVL) mediante morfometría DXA y la de fracturas osteoporóticas mayores mediante revisión de historia clínica.

Resultados: La incidencia de fracturas fue: FV 6,6% (n=147), FV y/o DVL 21,2% (n=476) y fracturas mayores 12,1% (n=272). El 12,6% de las mujeres tuvieron una pérdida >5% de DMO lumbar (13,6% participantes sin tratamiento versus 9,1% con tratamiento; $p=0,010$), un 18,4% femoral (20,9% vs 9,1%; $p<0,001$) y un 27,2% TBS (27,3% vs 26,5%; $p=ns$).

En cuanto al TBS, las pérdidas >5% se asociaron a una mayor incidencia de FV y DVL únicamente en las participantes que no habían recibido tratamiento (25,6% vs 17,1%; $p<0,001$).

En relación a la DMO, las pérdidas femorales se asociaron a una mayor incidencia de FV y fracturas totales en las mujeres no tratadas ($p<0,001$) mientras que la disminución significativa lumbar no asoció a una mayor incidencia de fracturas.

Conclusiones: En una cohorte poblacional seguida durante 3,6 años y que refleja la práctica habitual, la evolución negativa del TBS aporta más información que la DMO para explicar la incidencia de DVL, únicamente en las mujeres no tratadas con bisfosfonatos. En cambio, la pérdida de la DMO femoral aporta más información que el TBS y la DMO lumbar para el estudio de la incidencia de FV y fracturas mayores exclusivamente en las mujeres no tratadas.

19. Exosomas derivados de plasma de sangre de cordón umbilical y de sangre de adultos influyen en la diferenciación de células estromales mesenquimales humanas de médula ósea. Potencial uso en medicina regenerativa aplicada al hueso

Lozano SO, Torrecillas Baena B, Gálvez Moreno MA, Casado Díaz A
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - GC17. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: Las células estromales mesenquimales (MSC) en médula ósea son precursoras de los osteoblastos. Durante el envejecimiento tienden a diferenciarse a adipocitos, aumentando la adiposidad de la médula ósea y la pérdida de masa ósea. Las vesículas extracelulares circulantes como los exosomas (EX), contienen ácidos nucleicos, proteínas y metabolitos que pueden influir en la fisiología de las MSC. El plasma sanguíneo es rico en EX que reflejan el estado y la capacidad regenerativa de su origen.

Material y métodos: Exosomas de plasma de sangre de cordón umbilical (ECU) y de individuos adultos (50-60 años) (EA) fueron aislados por cromatografía de exclusión de tamaño, cuantificados por análisis de rastreo de nanopartículas (NTA) y caracterizados mediante "western blot". MSC derivadas de medulas ósea humana fueron

inducidas a diferenciarse a osteoblastos o a adipocitos en presencia o ausencia de $1e7$ o $1,6e8$ part/ml. A los 7 y 14 días se obtuvo ARN de los cultivos y se estudio la expresión de genes marcadores osteoblasticos o adipocíticos por QRT-PCR. Las tinciones "alizarin red S" y "oil red O" fueron utilizadas para estudiar la mineralización y formación de grasa en los cultivos inducidos a osteoblastos y adipocitos, respectivamente.

Resultados: Ambos tipos de exosomas favorecieron la diferenciación osteoblástica, principalmente con la mayor concentración. La expresión de los genes osteoblasticos RUNX2, SP7, IBSP y COL1A1, aumentó a los 14 días de tratamiento con los ECU, mientras que con los EA los genes relacionados con la matriz extracelular (IBSP y COL1A1) tendieron a reprimirse. La formación de vesículas de grasa y la expresión de los genes adipogénicos PPARG2, ATGL y LPL disminuyó a los 14 días en adipocitos tratados con las dos concentraciones de ECU y EA. Sin embargo, la expresión del gen FABP4 aumento con ambos tipos de exosomas.

Conclusiones: El tratamiento con ECU o EA aumenta la diferenciación osteoblástica mientras que disminuye la adipogénica de MSC en cultivo. Ello puede abrir la posibilidad de utilizar este tipo de exosomas, principalmente los derivados de sangre de cordón umbilical por su posible enriquecimiento adicional en factores de crecimiento, para el diseño de terapias aplicadas a la regeneración ósea.

20. Eficacia de calcifediol 0,266 mg mensual en comparación con colecalciferol 25.000 UI: ensayo clínico aleatorizado de 12 meses

Dueñas Laita A, Gómez Alonso C, Hernández Herrero G, García Bea A, Chinchilla SP
Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Medicina Interna Universidad de Valladolid

Introducción: El déficit de vitamina D y su corrección es un aspecto relevante en el tratamiento de la osteoporosis. Calcifediol es una alternativa terapéutica en estos pacientes. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento mensual con calcifediol 0,266 mg comparado con colecalciferol 25.000 UI, y el efecto de la retirada del tratamiento con calcifediol.

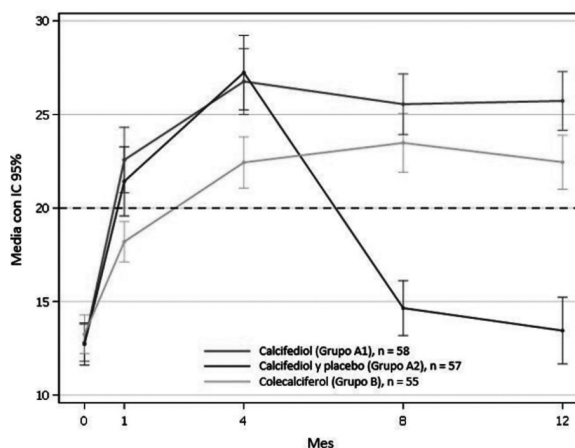
Material y métodos: Ensayo clínico multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, fase III-IV. Se incluyeron mujeres postmenopáusicas con $25(OH)D < 20$ ng/mL, en tres brazos: Grupo A1- calcifediol 0,266 mg/mes durante 12 meses; Grupo A2- calcifediol 0,266 mg/mes durante 4 meses, seguido de placebo durante 8 meses (según ficha técnica); y Grupo B- colecalciferol 25.000 UI/mes durante 12 meses.

Resultados: Se incluyeron 298 pacientes en población ITT, con $25(OH)D$ basal de $13,0 \pm 3,9$ ng/mL. El 35% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles ≥ 30 ng/mL a los 4 meses, comparado con el 8,2% de las tratadas con colecalciferol ($p<0,0001$), siendo este el objetivo primario.

Los niveles de $25(OH)D$ se estabilizaron en ambos grupos a partir del 4º mes, independientemente del nivel inicial. Para alcanzar niveles > 20 ng/mL en el 50% de las pacientes, se necesitaron 1,6 meses con calcifediol, comparado con 4,2 meses con colecalciferol ($p=0,0076$). Al mes 12, los niveles del grupo A2 retornaron al basal y se mantuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos A1 y B ($p=0,0031$) [figura]. El nivel máximo de $25(OH)D$ alcanzado fue de 51,9 ng/mL, y no se re-

portaron problemas de seguridad relacionados con las medicaciones en estudio.

Figura. Niveles medios de $25(OH)D$ (ng/mL) por grupo de tratamiento (PP)



Conclusiones: El tratamiento mensual con calcifediol aumenta los niveles de $25(OH)D$ de una forma más rápida que colecalciferol. Asimismo, el tratamiento a largo plazo con calcifediol es eficaz y seguro, confirmando la necesidad de mantenerlo para evitar el descenso de niveles de $25(OH)D$.