



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Varios autores

Comunicaciones orales 1

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 14, núm. 3, 2022, pp. 4-12

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360972992003>

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

UAEH
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. Un patrón inflamatorio anormal asociado a la no progresión a largo plazo de la infección por VIH impacta negativamente en la calidad ósea
Soldado Folgado J¹, Chillarón JJ², Cañas Ruano E³, Arrieta Aldea I³, González Mena A³, Blasco Hernando F³, Knobel H³, Güerri Fernández R³, García Giralte N⁴

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona; 2 Servicio de Endocrinología. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona; 3 Servicio de Enfermedades Infecciosas. IMIM. Barcelona; 4 Grupo de Investigación Musculoesquelética, IMIM. Centro de Investigación Biomédica en Red en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ISCIII. Barcelona

La terminología de no progresores a largo plazo (LTNP) se atribuye a un grupo muy raro de individuos infectados por el VIH (VIH+) que controlan la replicación viral. Sin embargo, estos individuos experimentan complicaciones asociadas al VIH, entre ellas, alteración del remodelado óseo. Se pretende realizar una evaluación integral de la salud ósea y su asociación con el estado inflamatorio en los LTNP VIH+. Se llevó a cabo un estudio transversal que comparó los componentes de la resistencia ósea (densidad mineral ósea y calidad del tejido óseo) entre grupos emparejados por edad, género y comorbilidades de personas VIH+LTNP, VIH+progresoras y VIH negativas. Se analizó mediante ELISA un panel de biomarcadores de recambio óseo e inflamatorios en plasma. La calidad del tejido óseo se evaluó mediante microindentación ósea, una técnica que da un parámetro cuantificable adimensional (BMSi) que

mide la resistencia del material óseo. Treinta individuos fueron incluidos: 10 LTNP, 10 progresores VIH+ y 10 individuos VIH negativos. El grupo LTNP mostró un patrón anormal de activación inmune con niveles significativamente más bajos de citoquina antiinflamatoria IL-10 ($p=0,03$), citoquina proinflamatoria IL-8 ($p=0,01$) y TNF- α ($p<0,001$) respecto a los demás grupos. Con respecto a la salud ósea, el grupo LTNP presentó una BMSi más baja y, por lo tanto, una peor calidad del tejido óseo que los individuos VIH negativos [83 (78-85) vs 90 (89-93), respectivamente]; $p=0,003$, y también más baja que los progresores VIH+ [83 (78-85) vs 86 (85-89), respectivamente]; $p=0,022$. Los progresores VIH+ mostraron una BMSi menor que los VIH negativos [86 (85-89) vs 90 (89-93), respectivamente]; $p=0,083$. No se detectaron diferencias en la densidad mineral ósea entre los grupos. Al comparar diferentes marcadores de recambio óseo, DKK1 fue significativamente menor en los individuos VIH+ con el peor valor en el grupo LTNP ($p=0,018$). No se encontraron diferencias entre los grupos VIH+ (progresores VIH+ vs LTNP; $p=0,475$). Por el contrario, la PTH se incrementó en los LTNP con respecto al grupo VIH negativo ($p=0,029$) y respecto a los progresores VIH+ ($p=0,039$). En conclusión, el grupo LTNP mostró un perfil inflamatorio alterado junto con una peor calidad del tejido óseo en comparación con los progresores VIH+ y los individuos VIH negativos. Esto indicaría que la infección por VIH en sí misma tiene un efecto nocivo en el tejido óseo, probablemente a través de un estado de inflamación persistente.

2. Factores relacionados con la osteoporosis inducida por glucocorticoides y fracturas por fragilidad en individuos jóvenes

Flórez H¹, Carrasco JL², Barberá M³, Hernández Rodríguez J⁴, Muxi A⁵, Cid MC⁴, Monegal A¹, Cajiao K¹, Guañabens N¹, Peris P¹

1 Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona; 2 Bioestadística. Departamento de Fundamentos Clínicos. Universitat de Barcelona; 3 Universitat de Barcelona; 4 Unidad de Vasculitis. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona; 5 Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona

Introducción: El tratamiento con GC es una causa frecuente de osteoporosis (OP) y fracturas (FF). Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento de este proceso [OPIG] es deficiente, especialmente en individuos jóvenes. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de OP y FF en pacientes tratados con GC, así como las características diferenciales y factores relacionados con su desarrollo en función de la edad ($<$ y ≥ 50 años).

Material y método: Se incluyeron 127 pacientes (62 ± 18 años) en tratamiento crónico con GC. Se analizaron factores de riesgo de OP y fracturas, dosis y duración del tratamiento con GC, antecedentes de FF, actividad de la enfermedad, datos antropométricos, parámetros del metabolismo óseo (incluyendo marcadores de recambio óseo y eje gonadal), densidad mineral ósea (DXA; OP densitométrica: T-score $\leq -2,5$ o Z-score ≤ -2 , según la edad), tabecular bone score (TBS) (DXA) y pre-

sencia de fracturas vertebrales (RX). Se definió OPIG por la presencia de OP densitométrica y/o FF. Se compararon los resultados entre los sujetos <50 y ≥ 50 años.

Resultados: La prevalencia de OPIG fue similar en pacientes <50 ($n=36$) y ≥ 50 años ($n=91$): 44,4% vs 46,1%. Cinco pacientes jóvenes (13,8%) y 30 ≥ 50 años (33%) presentaron FF ($p=0,05$). Los sujetos jóvenes con FF solían tener >40 años, mayor índice de masa corporal (IMC) (25,4 vs 23,3, $p=n.s.$) y actividad inflamatoria de la enfermedad (PCR 0,90 vs 0,06 mg/dL, $p=0,06$). Al analizar los factores de riesgo diferenciales asociados a FF, los sujetos jóvenes tenían mayor IMC (29,63 vs 26,95, $p=0,048$) y actividad inflamatoria (PCR -0,87 vs -2,51 [log scale], $p=0,03$), y los ≥ 50 años menor T-score lumbar (-1,08 vs -0,06 DE, $p=0,003$) y dosis acumuladas de GC más altas (9,11 vs 8,56 g, $p=0,03$). El hipogonadismo fue un factor de riesgo independiente de la edad (OR 4,89; IC95% 1,36-17,59), es decir, asociado a la presencia de FF en ambos grupos de población.

Conclusiones: Más del 40% de individuos que siguen tratamiento crónico con GC desarrollan OPIG, siendo este porcentaje similar en ambos grupos de edad ($<$ y ≥ 50 años); sin embargo, la FF es un evento menos frecuente en sujetos jóvenes. La presencia de hipogonadismo constituye un factor de riesgo fundamental en el desarrollo de fracturas, independientemente de la edad. Además, los sujetos jóvenes con FF suelen tener mayor edad, IMC y actividad de la enfermedad. Factores, que pueden mejorar la identificación de los sujetos jóvenes con un mayor riesgo de fractura.

3. Mutaciones activadoras en HRAS en el hueso, pero no en la piel, provocan un exceso de FGF23 y osteomalacia en modelos de ratón del síndrome cutáneo esquelético hipofosfatémico

Ovejero Crespo D¹, Michel Z², Cataisson C³, Saikali A², Galisteo R², Yuspa S³, Collins MT², Fernández de Castro L²

1 Grupo de Investigación Musculo-Esquelética. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Barcelona; 2 Skeletal Disorders and Mineral Homeostasis Section. National Institute of Dental and Craniofacial Research NIH. Bethesda. Maryland (USA); 3 Laboratory of Cancer Biology and Genetics. National Cancer Institute NIH. Bethesda. Maryland (USA)

Introducción: El síndrome cutáneo esquelético hipofosfatémico (SCEH) es una enfermedad mosaica secundaria a mutaciones activadoras en genes RAS, caracterizada por raquitismo hipofosfatémico por hiperproducción de FGF23, nevos cutáneos, y lesiones óseas. Los nevos han sido tradicionalmente señalados como los productores del exceso de FGF23, llevando a muchos pacientes a someterse a extensas resecciones cutáneas con resultados cuestionables. Y dado que el hueso es la fuente fisiológica de FGF23, nosotros postulamos que las lesiones óseas son el origen de esta alteración hormonal.

Métodos: Para investigar el origen de FGF23 en el SCEH, usamos dos modelos de ratón: uno "óseo" con expresión inducible de HRAS p.G12D en el esqueleto apendicular, y otro "cutáneo" basado en la generación de papilomas creados a través del injerto de keratinocitos que expresan Hras p.G12R. En ambos modelos hipofosfatémico se determinó la expresión de

Fgf23 en tejidos afectados vs control, y se midieron los niveles séricos de fosfato, FGF23 intacto (iFGF23) y total (cFGF23), además del componente P amiloide sérico (SAP). Asimismo, se estudiaron los efectos sobre la microarquitectura y mineralización en vértebras mediante microCT y tinción de Von Kossa. En el modelo óseo también se midió la DMO por DXA y la fosfatúria.

Resultados: Los ratones "óseos" exhibieron incrementos dramáticos de cFGF23 y iFGF23, así como hipofosfatemia e hiperfosfatúria. También, se observaron pérdidas generalizadas de DMO y graves alteraciones microestructurales y bandas de osteoide en las vértebras. Asimismo, estos ratones desarrollaron unas neoplasias derivadas del periostio mutado. Los ratones "cutáneos" mostraron un incremento leve de cFGF23 sin elevación concomitante de iFGF23 ni afectación del fosfato sérico. También se apreció adelgazamiento trabecular vertebral, pero sin alteración de la mineralización ni depósitos de osteoide. La expresión de Fgf23 fue muy superior en las tibias de los ratones "óseos" vs controles. Asimismo, se detectaron niveles bajos de expresión de Fgf23 en 4/6 papilomas y en 1/10 muestras cutáneas control.

Los niveles de SAP fueron más altos en ambos modelos vs controles, indicando inflamación sistémica.

Conclusiones: En los modelos estudiados, las mutaciones HRAS en el hueso, pero no en la piel, se asociaron a una marcada elevación en la expresión de Fgf23 y del iFGF23 sérico, a hipofosfatemia y osteomalacia. Estos datos sugieren que las lesiones óseas son el origen del exceso de FGF23 en el SCEH.

4. Machine Learning de los niveles de vitamina D en pacientes con espondiloartritis

Castro Corredor D¹, Calvo Pascual LA², Seoane Romero J¹, Garrido Merchán EC²

1 Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; 2 ICADE. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid

Introducción: El Machine Learning (ML) se usa para predecir o clasificar variables dependientes u objetivos de otras variables independientes o explicativas. En base a este modelo se quiere valorar la relación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la actividad inflamatoria en pacientes con espondiloartritis, tratando de minimizar la estimación del error generalizado en las matrices de confusión.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se seleccionaron las variables que más influyen en los niveles de vitamina D en ML: actividad BASDAI-DAPSA, nivel PCR, tratamiento posterior de vitamina D y nivel PTH. Se calcula información mutua y estadísticos chi-cuadrado usando la librería scikit-learn (python) y el programa Matlab,

respectivamente. Con el paquete Classification Learner de matlab, se obtiene el mejor modelo clasificatorio con el mejor ajuste para una validación de 10 fold cross, que resulta ser un método de Ensemble. Por otro lado, el árbol de decisión se computa con el programa R.

Resultados: Tras la selección de variables con información mutua y los test chi-cuadrado (fig. 1 y 2) de 116 pacientes, se calcula un árbol de decisión (fig. 3) y se obtiene el mejor modelo clasificatorio para los niveles de vitamina D, que ha resultado ser un método Ensemble (fig. 6). Para este modelo se obtiene la matriz de confusión (fig. 4) y su curva Roc (fig. 5), que muestra que es un modelo equilibrado con bastante área en su interior.

Conclusiones: Con las variables más relevantes de clasificación de vitamina D en pacientes con EspA, se observa que nuestra investigación coincide con estudios anteriores. Lo mismo ocurre, con respecto a la relación inversa entre los niveles inflamatorios por BASDAI-DAPSA y los niveles de vitamina D. Esa relación se explica gracias a nuestro árbol de decisión. Nuestro modelo Ensemble, aunque no es explicativo, ofrece la mejor clasificación de los niveles de vitamina D en pacientes con EspA.

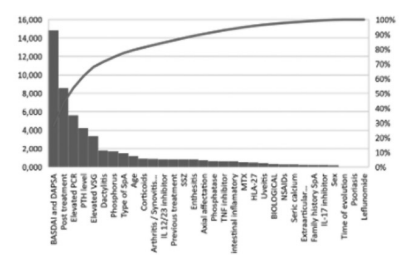


Figure 1. Pareto chart of chi-square of the variables with respect to vitamin D levels

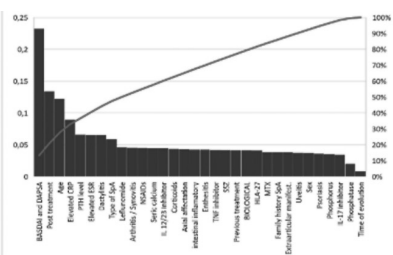


Figure 2. Pareto chart of mutual information of the variables with respect to vitamin D levels.

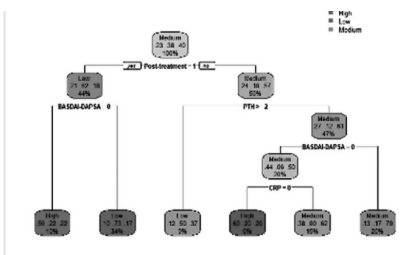


Figure 3. Decision tree computed by a random search that minimizes the generalization error estimated via repeated 10 fold cross validation.

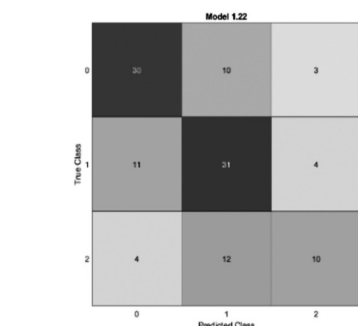


Figure 4. Confusion matrix of the Ensemble method with 10 fold cross validation

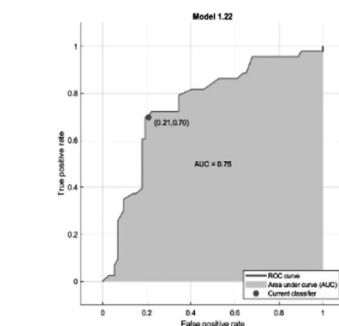


Figure 5. Roc curve of the Ensemble method with 10 fold cross validation

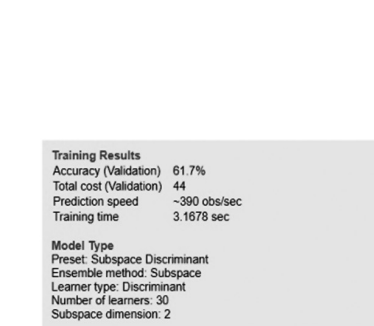


Figure 6. Technical Features of our Ensemble model.

5. Efecto de la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos en la evolución de la masa ósea y en el desarrollo de fracturas en pacientes con osteoporosis

Salmoral Chamizo A¹, Peris Bernal P², Flórez Enrich H², Guañabens Gay N², Barceló Bru M³, Pascual Pastor M³, Ros Vilamajó I⁴, Grados Canovas D⁵, Aguado Acín P⁶, García Carazo S⁶, López Vives L⁷, Gifre Sala L⁸, Cerdá Gabarín D⁹, Aguilar del Rey J¹⁰, Panero Lamothe B¹⁰, Casado Burgos E¹¹
1 Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; 2 Hospital Clínic. Barcelona; 3 Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; 4 Hospital Universitario Son Llàtzer. Mallorca; 5 Hospital d'Igualada; 6 Hospital Universitario La Paz. Madrid; 7 Hospital Sant Rafael. Barcelona; 8 Hospital Universitario Germans Trias. Badalona; 9 Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi; 10 Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga; 11 Hospital Parc Taulí. Sabadell

Objetivos: Analizar la evolución de la densidad mineral ósea (DMO), marcadores de recambio óseo (MRO) e incidencia de fracturas (Fx) y factores asociados tras la suspensión del tratamiento (Tto) con bisfosfonatos (BF).

Pacientes y métodos: Estudio multicéntrico observacional y retrospectivo de una cohorte de pacientes (PAC) con osteoporosis posmenopáusica o del varón (≥ 50) años (a), tratados con BF orales (alendronato, risedronato) durante ≥ 5 a y con BF intravenoso (i.v.) (zoledronato) ≥ 3 a, que hubiesen suspendido el Tto ≥ 1 a (≥ 2 a para BF i.v.) en el periodo 01/01/2013-31/12/2019 excluyendo PAC en Tto con corticoides y/o con patología metabólica ósea.

El descenso de DMO (dDMO) se consideró significativo si $> 3\%$ en cadera total (CT) y/o cuello femoral (CF) y $> 5\%$ en columna lumbar (CL). Se estimó el tiempo (TP) hasta el dDMO y aparición de Fx me-

dante una curva Kaplan-Meier y se realizó un Test de Log-Rank. Se evaluó la evolución de los MRO y el cambio de éstos asociados al dDMO y en función del tipo de BF.

Se analizaron los factores asociados al dDMO y desarrollo de Fx mediante una regresión de Cox multivariante.

Resultados: Se incluyeron 264 PAC, 89,4% mujeres con una edad media de 67,9 (8,6)a, 43,2% con antecedente de Fx. La mayoría (50,1%) en Tto con alendronato, con un TP medio en descanso terapéutico (DT) de 2,7 (6,7)a.

Durante el DT un 12,3% desarrollaron Fx, especialmente vertebral (VER) (50%) presentando mayor probabilidad los PAC de riesgo alto (Tscore $< -2,5$ en CF y/o Fxs basales múltiples) (HR: 8,80; 2,45-31,56). El dDMO $> 3\%$ en CT y CF fue del 18,6% (IC95% 14,3-23,7) y 27,7% (IC95% 22,6-33,3) respectivamente, asociadas ambas al TP en DT [2,72 (1,24) vs 2,82 (1,28)a]. La pérdida de DMO en CF se asoció a una DMO en CL basal más baja [0,892 (0,112) gr/cm², Tscore: -2,26 (0,86)] y al desarrollo de Fx VER (HR: 3,49; 1,25- 9,76) durante el TP en DT. El 24,6% (IC95% 19,8-30,2) presentaron un dDMO $> 5\%$ en CL que se asoció a una menor edad [65,3 (8,3)a] y DMO basal inferior [0,881 (0,106) gr/cm²].

Los MRO se elevaron de forma significativa tras 12 meses en DT, especialmente P1NP (+16,17). Dicho aumento se asoció al dDMO en CT y al Tto con BF oral.

Conclusiones: Alrededor del 25% presentan dDMO significativo y el 12,3% desarrollan Fx por fragilidad en un TP de DT superior a 2a. El PAC con riesgo de Fx alto y/o dDMO significativo en CF presenta mayor riesgo de Fx VER durante el periodo en DT. El aumento de P1NP y CTX asociado al dDMO en CT podrían predecir el reinicio más precoz del Tto con BF.

6. Efectos de una combinación de estímulo mecánico e hipóxico sobre la expresión de osteocalcina en células madre mesenquimales diferenciadas a osteoblastos: resultados de un estudio piloto

Camacho Cardenosa M, Torrecillas Baena B, Ruiz Reyes S, Mesa Morillo C, Gálvez Moreno MA, Casado Díaz A

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Córdoba

Los osteoblastos son células endocrinas que regulan la expresión de insulina a través de la acción de la osteocalcina, siendo por tanto fundamental para la homeostasis de glucosa en el organismo. Así, niveles de osteocalcina se correlacionan negativamente con la glucosa en sangre, la resistencia a la insulina, la obesidad o marcadores de síndrome metabólico. En el tratamiento de la osteoporosis, los bifosfonatos descienden los niveles de osteocalcina, lo que se correlaciona positivamente con marcadores de resorción ósea en humanos. Además, estos cambios en los niveles de osteocalcina se asocian con cambios en la masa y grasa corporal. En este sentido, el desarrollo de estrategias terapéuticas que favorezcan o frenen la reabsorción ósea, al mismo tiempo que favorezcan los niveles de osteocalcina, podría ser de gran relevancia en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la edad. Diferentes estudios desarrollados en modelos animales y ensayos clínicos, han mostrado como el estímulo mecánico inducido por el ejer-

cicio físico, aumenta la ratio OPG/RANKL, frenando así la reabsorción ósea, al tiempo que aumento los niveles de osteocalcina. Por otro lado, la exposición a hipoxia, la cual, ante la falta de oxígeno, requiere de vías metabólicas glucolíticas, podría favorecer los niveles de osteocalcina. En este sentido, exposiciones hipóxicas intermitentes han sido relacionadas con mejoras en la resistencia a la insulina. Así, el objetivo de este estudio es evaluar si la agitación del medio de cultivo en un ambiente hipóxico puede afectar in vitro a la diferenciación de osteoblastos de MSC humanas derivadas de médula ósea y a la expresión de osteocalcina.

Cultivos de MSC humanas de médula ósea inducidas a diferenciarse a osteoblastos, fueron expuestas 4 días a la semana a 2 horas de hipoxia o vibración en un agitador en un ambiente hipóxico (3% O₂) o normóxico (21% O₂). La expresión de genes OPG, RANKL y osteocalcina, así como la mineralización fueron estudiados.

La mineralización fue aumentada en todos los tratamientos. La expresión OPG/RANKL aumentó en todos los grupos. La expresión de osteocalcina fue aumentada a los 14 días, sobre todo en los grupos sometidos a hipoxia.

La combinación de un estímulo mecánico e hipóxico podría ser un tratamiento favorable para aumentar la formación ósea frente a la reabsorción, al tiempo que consigue aumentar los niveles de osteocalcina.

7. La proporción de pacientes que alcanzan el efecto umbral sustitutivo de DMO con romosozumab: análisis post hoc de los ensayos aleatorizados fase 3 FRAME y ARCH

Libanati C¹, Chapurlat R², Van den Bergh J³, Ralston SH⁴, Ferrari S⁵, McClung M⁶, Lorentzon M⁶, Lewiecki M⁷, Matsumoto T⁸, Timoshanko J⁹, Wang Z¹⁰

1 UCB Pharma. Bruselas (Bélgica); 2 INSERM UMR 1033. Universidad Claude Bernard (Francia); 3 VieCuri Medisch Centrum (Holanda); 4 Centro de Medicina Genómica y Experimental, Instituto MRC de Genética y Cáncer, Universidad de Edimburgo (Reino Unido); 5 Hospital Universitario de Ginebra (Suiza); 6 Instituto de Investigación Sanitaria Mary MacKillop. Universidad Católica Australiana. Melbourne (Australia); 7 Centro para la Investigación Clínica y la Osteoporosis de Nuevo México. Albuquerque. NM (EE.UU.); 8 Universidad de Tokushima. Tokushima (Japón); 9 UCB Pharma, Slough (Reino Unido); 10 Amgen Inc. Thousand Oaks. CA (EE. UU.)

Introducción: El proyecto FNIH-ASBMR SABRE¹ definió el efecto umbral sustitutivo (EUS) de la densidad mineral ósea (DMO) necesario para predecir una reducción significativa de la fractura (fx) al nivel del estudio. Los EUS en el proyecto FNIH-ASBMR SABRE se calcularon utilizando la diferencia en el cambio de porcentaje de DMO a los 24 meses (M) entre activo y placebo (PBO).¹ En la práctica clínica, una medida más relevante es si la DMO de las pacientes (pts) ha mejorado con el tratamiento desde sus propios valores del periodo basal (BL). Este análisis post hoc de FRAME (NCT01575834) y ARCH (NCT01631214) se evaluó el porcentaje de pts que lograron los umbrales de EUS de FNIH1 con romosozumab (Romo) o alendronato (ALN) a los 12 M y 24 M en comparación con sus propios valores de DMO en el BL.

Materiales y métodos: Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fue-

Tabla: Proporción de pacientes con cambio porcentual total de DMO de cadera desde el periodo inicial $\geq$ EUS a los 12 y 24 meses.

Reducción del riesgo de fractura	EUS (%) ²	FRAME		ARCH			
		Romo Mes 12 (N=3186) % (n)	Romo-DMAB Mes 24 (N=2895) % (n)	Romo Mes 12 (N=1773) % (n)	Romo-ALN Mes 24 (N=1619) % (n)	ALN Mes 12 (N=1778) % (n)	ALN-ALN Mes 24 (N=1624) % (n)
Todas las fracturas							
Cualquiera	1,8	87,1 (2775)	93,6 (2711)	83,1 (1474)	85,1 (1377)	62,1 (1105)	68,6 (1114)
>30 %	5,1	57,0 (1815)	77,1 (2233)	35,1 (977)	62,9 (1019)	25,0 (445)	33,7 (548)
Fracturas vertebrales							
Cualquiera	1,4	89,2 (2843)	94,4 (2734)	85,4 (1514)	87,5 (1417)	66,5 (1183)	72,7 (1180)
>30 %	4,6	62,3 (1985)	80,9 (2342)	39,0 (1060)	66,8 (1081)	29,4 (522)	38,6 (627)
Fractura de cadera							
Cualquiera	3,2	75,9 (2418)	88,9 (2573)	73,0 (1294)	77,1 (1249)	45,2 (804)	54,8 (890)
>30 %	5,8	49,2 (1567)	71,3 (2063)	49,7 (887)	57,9 (938)	18,8 (335)	27,4 (445)
Fractura no vertebral							
Cualquiera	2,1	85,4 (2721)	93,0 (2692)	81,0 (1437)	83,5 (1352)	58,7 (1043)	66,5 (1080)
>30 %	6,2	44,8 (1428)	67,9 (1966)	45,7 (810)	54,8 (887)	15,6 (278)	23,5 (382)

Para cada categoría de fractura, se muestran los EUS necesarios para cualquier reducción y para reducciones máximas en el riesgo de fractura (entre >20 % y >50 %) referidos por Eastell et al¹. ALN: alendronato; DMAB: denosumab; EUS: efecto umbral sustitutivo; PBO: placebo; Romo: romosozumab.

ron aleatorizadas para recibir 210 mg de Romo al mes o el comparador (FRAME: PBO mensual; ARCH: ALN 70 mg semanales) durante 12 M. Después de 12 M, todas las pts recibieron ALN en ARCH o denosumab en FRAME. Aquí informamos de la proporción de pts que lograron cambios porcentuales totales de DMO de la cadera a los 12 M y 24 M que cumplen los EUS de reducción de riesgo de fx vertebral, no vertebral, de cadera y de cualquier tipo (caso observado), sin comparación con el PBO.

Resultados: La tabla muestra el porcentaje de pts que lograron cambios de DMO desde el BL correspondiente a los EUS para cada categoría de fx.

Conclusiones: En un plazo de 12 M de tratamiento con Romo, la mayoría de las pts lograron los EUS de FNIH-SABRE para cualquier reducción de riesgo de fx. Y tanto a los 12 como a los 24 M, una mayor proporción de pts alcanzaron los EUS con Romo en comparación con ALN en todos los tipos de fx.

1. Eastell, R. *J. BMR* 2022;37:29-35.

Comunicaciones orales

SESIÓN 2

8. Desarrollo y aplicación de secretoma con efecto osteogénico procedente de células madre mesenquimales para el tratamiento de la osteoporosis

González González A¹, García Sánchez D¹, Dotta M¹, Reyes R², Rodríguez Rey JC¹, Pérez Campo FM¹

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria-IDIVAL. Santander; 2 Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética. Instituto de Tecnología Biomédica (ITB). Universidad de La Laguna

Introducción: Múltiples ensayos en modelos animales demuestran que la degeneración ósea ocurrida durante la osteoporosis puede potencialmente tratarse usando células madre mesenquimales (CMMs). Sin embargo, estas terapias no están exentas de problemas, lo que ha promovido la búsqueda de alternativas. Numerosas evidencias indican que la efectividad de las terapias con CMMs se debe principalmente a su actividad paracrina. Nuestro grupo ha demostrado que el silenciamiento transitorio en CMMs de un inhibidor de las rutas BMP (Smurf1) aumenta de forma significativa su capacidad osteogénica en modelos animales y en células de pacientes osteoporóticos. Nuestra hipótesis actual es que el silenciamiento de Smurf1 puede, además, incrementar el potencial osteogénico del secretoma producido por estas células, lo que permitiría usarlo a modo de fármaco, evitando las posibles complicaciones derivadas del trasplante de CMMs.

Materiales y método: Para producir el secretoma, se usó la línea de CMMs humanas ASC52telo. El silenciamiento de Smurf1, se realizó utilizando un GapmeR específico permitiendo posteriormente el crecimiento de las células durante 48 horas antes del aislamiento del secretoma (SECSmurf1). La capacidad osteogénica inducida por SECSmurf1 se ensayó in vitro en CMMs murinas y humanas, e in vivo, en un modelo ectópico murino. La valoración in vitro se llevó a cabo midiendo expresión de marcadores osteogénicos, actividad de la fosfatasa alcalina y grado de mineralización. Los ensayos in vivo se evaluaron mediante técnicas histológicas habituales.

Resultados: Los datos obtenidos en células primarias murinas muestran que el tratamiento con SECSmurf1 incrementa significativamente la capacidad osteogénica in vitro. Asimismo, los resultados in vivo, muestran un aumento en la presencia de núcleos de osificación, expresión de fosfatasa alcalina y osteocalcina en bioimplantes portadores de CMMs que han sido pre-tratadas con SECSmurf1. Estos resultados se mantienen al analizar el efecto de dicho secretoma sobre las CMMs aisladas de individuos osteoporóticos. Además, en estas células, la promoción de la capacidad osteogénica por el SECSmurf1 es equiparable a la obtenida en presencia de BMP2, el factor más usado actualmente en clínica para promover la regeneración ósea.

Conclusiones: En conjunto, este trabajo revela que el uso del secretoma SECSmurf1 puede ser una estrategia, libre de células, alternativa al uso directo de CMMs para el tratamiento de la osteoporosis.

6. Efectos de una combinación de estímulo mecánico e hipóxico sobre la expresión de osteocalcina en células madre mesenquimales diferenciadas a osteoblastos: resultados de un estudio piloto

Camacho Cardenosa M, Torrecillas Baena B, Ruiz Reyes S, Mesa Morillo C, Gálvez Moreno MA, Casado Díaz A

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Córdoba

Los osteoblastos son células endocrinas que regulan la expresión de insulina a través de la acción de la osteocalcina, siendo por tanto fundamental para la homeostasis de glucosa en el organismo. Así, niveles de osteocalcina se correlacionan negativamente con la glucosa en sangre, la resistencia a la insulina, la obesidad o marcadores de síndrome metabólico. En el tratamiento de la osteoporosis, los bifosfonatos descienden los niveles de osteocalcina, lo que se correlaciona positivamente con marcadores de resorción ósea en humanos. Además, estos cambios en los niveles de osteocalcina se asocian con cambios en la masa y grasa corporal. En este sentido, el desarrollo de estrategias terapéuticas que favorezcan o frenen la reabsorción ósea, al mismo tiempo que favorezcan los niveles de osteocalcina, podría ser de gran relevancia en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la edad. Diferentes estudios desarrollados en modelos animales y ensayos clínicos, han mostrado como el estímulo mecánico inducido por el ejer-

cicio físico, aumenta la ratio OPG/RANKL, frenando así la reabsorción ósea, al tiempo que aumento los niveles de osteocalcina. Por otro lado, la exposición a hipoxia, la cual, ante la falta de oxígeno, requiere de vías metabólicas glucolíticas, podría favorecer los niveles de osteocalcina. En este sentido, exposiciones hipóxicas intermitentes han sido relacionadas con mejoras en la resistencia a la insulina. Así, el objetivo de este estudio es evaluar si la agitación del medio de cultivo en un ambiente hipóxico puede afectar in vitro a la diferenciación de osteoblastos de MSC humanas derivadas de médula ósea y a la expresión de osteocalcina.

Cultivos de MSC humanas de médula ósea inducidas a diferenciarse a osteoblastos, fueron expuestas 4 días a la semana a 2 horas de hipoxia o vibración en un agitador en un ambiente hipóxico (3% O₂) o normóxico (21% O₂). La expresión de genes OPG, RANKL y osteocalcina, así como la mineralización fueron estudiados.

La mineralización fue aumentada en todos los tratamientos. La expresión OPG/RANKL aumentó en todos los grupos. La expresión de osteocalcina fue aumentada a los 14 días, sobre todo en los grupos sometidos a hipoxia.

La combinación de un estímulo mecánico e hipóxico podría ser un tratamiento favorable para aumentar la formación ósea frente a la reabsorción, al tiempo que consigue aumentar los niveles de osteocalcina.

7. La proporción de pacientes que alcanzan el efecto umbral sustitutivo de DMO con romosozumab: análisis post hoc de los ensayos aleatorizados fase 3 FRAME y ARCH

Libanati C¹, Chapurlat R², Van den Bergh J³, Ralston SH⁴, Ferrari S⁵, McClung M⁶, Lorentzon M⁶, Lewiecki M⁷, Matsumoto T⁸, Timoshanko J⁹, Wang Z¹⁰

1 UCB Pharma. Bruselas (Bélgica); 2 INSERM UMR 1033. Universidad Claude Bernard (Francia); 3 VieCuri Medisch Centrum (Holanda); 4 Centro de Medicina Genómica y Experimental, Instituto MRC de Genética y Cáncer, Universidad de Edimburgo (Reino Unido); 5 Hospital Universitario de Ginebra (Suiza); 6 Instituto de Investigación Sanitaria Mary MacKillop. Universidad Católica Australiana. Melbourne (Australia); 7 Centro para la Investigación Clínica y la Osteoporosis de Nuevo México. Albuquerque. NM (EE.UU.); 8 Universidad de Tokushima. Tokushima (Japón); 9 UCB Pharma, Slough (Reino Unido); 10 Amgen Inc. Thousand Oaks. CA (EE. UU.)

Introducción: El proyecto FNIH-ASBMR SABRE¹ definió el efecto umbral sustitutivo (EUS) de la densidad mineral ósea (DMO) necesario para predecir una reducción significativa de la fractura (fx) al nivel del estudio. Los EUS en el proyecto FNIH-ASBMR SABRE se calcularon utilizando la diferencia en el cambio de porcentaje de DMO a los 24 meses (M) entre activo y placebo (PBO).¹ En la práctica clínica, una medida más relevante es si la DMO de las pacientes (pts) ha mejorado con el tratamiento desde sus propios valores del periodo basal (BL). Este análisis post hoc de FRAME (NCT01575834) y ARCH (NCT01631214) se evaluó el porcentaje de pts que lograron los umbrales de EUS de FNIH1 con romosozumab (Romo) o alendronato (ALN) a los 12 M y 24 M en comparación con sus propios valores de DMO en el BL.

Materiales y métodos: Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fue-

Tabla: Proporción de pacientes con cambio porcentual total de DMO de cadera desde el periodo inicial $\geq$ EUS a los 12 y 24 meses.

Reducción del riesgo de fractura	EUS (%) ²	FRAME		ARCH			
		Romo Mes 12 (N=3186) % (n)	Romo-DMAB Mes 24 (N=2895) % (n)	Romo Mes 12 (N=1773) % (n)	Romo-ALN Mes 24 (N=1619) % (n)	ALN Mes 12 (N=1778) % (n)	ALN-ALN Mes 24 (N=1624) % (n)
Todas las fracturas							
Cualquiera	1,8	87,1 (2775)	93,6 (2711)	83,1 (1474)	85,1 (1377)	62,1 (1105)	68,6 (1114)
>30 %	5,1	57,0 (1815)	77,1 (2233)	35,1 (977)	62,9 (1019)	25,0 (445)	33,7 (548)
Fracturas vertebrales							
Cualquiera	1,4	89,2 (2843)	94,4 (2734)	85,4 (1514)	87,5 (1417)	66,5 (1183)	72,7 (1180)
>30 %	4,6	62,3 (1985)	80,9 (2342)	39,0 (1060)	66,8 (1081)	29,4 (522)	38,6 (627)
Fractura de cadera							
Cualquiera	3,2	75,9 (2418)	88,9 (2573)	73,0 (1294)	77,1 (1249)	45,2 (804)	54,8 (890)
>30 %	5,8	49,2 (1567)	71,3 (2063)	49,7 (887)	57,9 (938)	18,8 (335)	27,4 (445)
Fractura no vertebral							
Cualquiera	2,1	85,4 (2721)	93,0 (2692)	81,0 (1437)	83,5 (1352)	58,7 (1043)	66,5 (1080)
>30 %	6,2	44,8 (1428)	67,9 (1966)	45,7 (810)	54,8 (887)	15,6 (278)	23,5 (382)

Para cada categoría de fractura, se muestran los EUS necesarios para cualquier reducción y para reducciones máximas en el riesgo de fractura (entre >20 % y >50 %) referidos por Eastell et al¹. ALN: alendronato; DMAB: denosumab; EUS: efecto umbral sustitutivo; PBO: placebo; Romo: romosozumab.

ron aleatorizadas para recibir 210 mg de Romo al mes o el comparador (FRAME: PBO mensual; ARCH: ALN 70 mg semanales) durante 12 M. Después de 12 M, todas las pts recibieron ALN en ARCH o denosumab en FRAME. Aquí informamos de la proporción de pts que lograron cambios porcentuales totales de DMO de la cadera a los 12 M y 24 M que cumplen los EUS de reducción de riesgo de fx vertebral, no vertebral, de cadera y de cualquier tipo (caso observado), sin comparación con el PBO.

Resultados: La tabla muestra el porcentaje de pts que lograron cambios de DMO desde el BL correspondiente a los EUS para cada categoría de fx.

Conclusiones: En un plazo de 12 M de tratamiento con Romo, la mayoría de las pts lograron los EUS de FNIH-SABRE para cualquier reducción de riesgo de fx. Y tanto a los 12 como a los 24 M, una mayor proporción de pts alcanzaron los EUS con Romo en comparación con ALN en todos los tipos de fx.

1. Eastell, R. *J. BMR* 2022;37:29-35.

Comunicaciones orales

SESIÓN 2

8. Desarrollo y aplicación de secretoma con efecto osteogénico procedente de células madre mesenquimales para el tratamiento de la osteoporosis

González González A¹, García Sánchez D¹, Dotta M¹, Reyes R², Rodríguez Rey JC¹, Pérez Campo FM¹

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria-IDIVAL. Santander; 2 Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética. Instituto de Tecnología Biomédica (ITB). Universidad de La Laguna

Introducción: Múltiples ensayos en modelos animales demuestran que la degeneración ósea ocurrida durante la osteoporosis puede potencialmente tratarse usando células madre mesenquimales (CMMs). Sin embargo, estas terapias no están exentas de problemas, lo que ha promovido la búsqueda de alternativas. Numerosas evidencias indican que la efectividad de las terapias con CMMs se debe principalmente a su actividad paracrina. Nuestro grupo ha demostrado que el silenciamiento transitorio en CMMs de un inhibidor de las rutas BMP (Smurf1) aumenta de forma significativa su capacidad osteogénica en modelos animales y en células de pacientes osteoporóticos. Nuestra hipótesis actual es que el silenciamiento de Smurf1 puede, además, incrementar el potencial osteogénico del secretoma producido por estas células, lo que permitiría usarlo a modo de fármaco, evitando las posibles complicaciones derivadas del trasplante de CMMs.

Materiales y método: Para producir el secretoma, se usó la línea de CMMs humanas ASC52telo. El silenciamiento de Smurf1, se realizó utilizando un GapmeR específico permitiendo posteriormente el crecimiento de las células durante 48 horas antes del aislamiento del secretoma (SECSmurf1). La capacidad osteogénica inducida por SECSmurf1 se ensayó in vitro en CMMs murinas y humanas, e in vivo, en un modelo ectópico murino. La valoración in vitro se llevó a cabo midiendo expresión de marcadores osteogénicos, actividad de la fosfatasa alcalina y grado de mineralización. Los ensayos in vivo se evaluaron mediante técnicas histológicas habituales.

Resultados: Los datos obtenidos en células primarias murinas muestran que el tratamiento con SECSmurf1 incrementa significativamente la capacidad osteogénica in vitro. Asimismo, los resultados in vivo, muestran un aumento en la presencia de núcleos de osificación, expresión de fosfatasa alcalina y osteocalcina en bioimplantes portadores de CMMs que han sido pre-tratadas con SECSmurf1. Estos resultados se mantienen al analizar el efecto de dicho secretoma sobre las CMMs aisladas de individuos osteoporóticos. Además, en estas células, la promoción de la capacidad osteogénica por el SECSmurf1 es equiparable a la obtenida en presencia de BMP2, el factor más usado actualmente en clínica para promover la regeneración ósea.

Conclusiones: En conjunto, este trabajo revela que el uso del secretoma SECSmurf1 puede ser una estrategia, libre de células, alternativa al uso directo de CMMs para el tratamiento de la osteoporosis.

9. Variantes genéticas como causa de hipofosfatemia de origen desconocido

Puente Ruiz N¹, Vega Pajares AI¹, García Unzueta MT¹, Alio Lavin B¹, Riancho Zarrabeitia L², Mateos F², Maiztegui A¹, Valero Díaz de Lamadrid C¹, Piedra León M¹, Riancho JA¹
1 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; 2 Hospital Sierrallana. Torrelavega

Introducción: En muchos pacientes con hipofosfatemia se detectan causas adquiridas, bien transitorias (como los trastornos agudos con redistribución al espacio intracelular -acidosis, síndromes linfoproliferativos) o bien persistentes, como la ingesta crónica de alcohol, el hiperparatiroidismo, los cuadros malabsortivos, o el uso de ciertos fármacos. Sin embargo, algunos pacientes presentan hipofosfatemia mantenida sin una causa secundaria evidente. Por eso, el objetivo de este estudio fue determinar el espectro etiológico de la hipofosfatemia persistente en pacientes adultos y su posible origen genético.

Materiales y métodos: Se exploraron las bases de datos del laboratorio del hospital para identificar los pacientes con hipofosfatemia. Se revisaron después sus historias en busca de causas adquiridas de hipofosfatemia. Los pacientes sin causa evidente fueron invitados a acudir a una consulta para un estudio clínico y bioquímico. En caso de no identificarse causa, se hizo un análisis molecular, mediante secuenciación (NGS) de las regiones exónicas e intrónicas flanqueantes

de un panel de genes relacionados con raquitismo o hipofosfatemia (CLCN5, CYP27B1, DMP1, ENPP1, FAM20C, FGFR1, FGF23, GNAS, PHEX, SLC34A3 y VDR).

Resultados: Entre los 284 pacientes con hipofosfatemia persistente que pudieron ser estudiados, las causas secundarias más frecuentes fueron: hiperparatiroidismo primario (17%), alcohol (15%), hipovitaminosis D (15%), trasplante (10%), tratamiento antirretroviral (9%), cirugía bariátrica (8%), tratamiento con hierro intravenoso (5%) y trastornos de la conducta alimentaria (2%).

En 39 pacientes (14%), en los que no había una causa adquirida, incluyendo 2 casos diagnosticados de raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X, se realizó el estudio genético. En 12 de estos (31%) se encontró una variante potencialmente patogénica en alguno de los genes estudiados (tabla).

Conclusiones: Se deben incluir las causas genéticas dentro del diagnóstico diferencial de las hipofosfatemias persistentes de origen desconocido, que pueden explicar casi un tercio de los casos de los pacientes adultos.

GENES	PACIENTES (n)
SLC34A3	3
VDR	3
PHEX	2
CYP27B	1
DPM1	1
CLCN5	1
SMAD	1

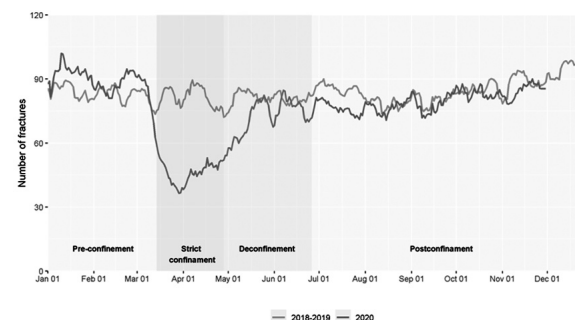
10. Influencia del confinamiento por COVID-19 sobre la incidencia y mortalidad de las fracturas mayores osteoporóticas

Surís X¹, Vela E², Clèries M², Llangués E³, Camins J³, Larrosa M¹
1 Plan director de enfermedades reumáticas y del aparato locomotor. CatSalut. Hospital General de Granollers; 2 Unitat de Infirmitat i Co-neixement. CatSalut; 3 Hospital General de Granollers

Introducción: El propósito del estudio fue analizar el impacto del confinamiento por COVID-19 sobre la incidencia y mortalidad de las fracturas mayores osteoporóticas (FMO) durante 2020.

Materiales y métodos: Se obtuvieron diagnósticos de fracturas incidentes en ≥ 50 años entre 2018 y 2020 a través del Registro de Morbilidad y Utilización de Recursos Sanitarios de Cataluña. Se analizaron los diagnósticos de hospitalización, atención urgente y atención primaria. Se estimaron las tasas para FMO por tramos de edad, sexo y comorbilidades. Las tasas diarias de fractura y la mortalidad en 2020 y en los dos años anteriores se compararon en cuatro períodos de tiempo: 01/01 al 14/03 (preconfinamiento), 15/03 al 28/04 (confinamiento estricto), 29/04 al 28/06 (desconfinamiento) y de 29/06 en adelante (posconfinamiento).

Resultados: De enero del 2018 a noviembre del 2020 se registraron 88.722 FMO: 57.722 en mujeres (edad media 79 años) y 18.509 en hombres (edad media 76 años). La tasa de incidencia anual fue de 10,4 para el total de fracturas. Las tasas de fractura disminuyeron durante el confinamiento estricto [RR 0,57 (0,52-0,63) en hombres y 0,56 (0,53-0,60) en mujeres, p<0,001] y permanecieron más bajas durante el resto del año (figura). La disminución fue mayor en los grupos de edad más



jóvenes y sanos, en las fracturas vertebrales, pélvicas y de brazo. La fractura de cadera disminuyó de manera significativa, pero con menor intensidad [RR 0,87 (0,8-0,94), p<0,001]. La mortalidad posfractura aumentó a lo largo de 2020 hasta 2,5 veces durante el confinamiento. El exceso de mortalidad estuvo relacionado con COVID-19.

Conclusiones: El confinamiento por COVID-19 se asoció con una reducción de la incidencia de FMO, especialmente en personas más jóvenes y en fracturas distintas de la cadera. La mortalidad posfractura fue mayor que en años anteriores debido a la alta mortalidad por COVID-19 en los ancianos.

11. Caracterización funcional y estructural de nuevas variantes del gen ALPL asociadas a hipofosfatasa

García Fontana B¹, Jiménez Ortas A², Martínez Heredia L³, Andújar Vera F⁴, Sanabria de la Torre R³, González Salvatierra S³, Andreo López MC⁵, Cabrera Gómez N³, Muñoz Torres M⁶, García Fontana C⁶

1 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA). CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III; 2 Dpto. Bioquímica y Biología Molecular II, Universidad de Granada; 3 Dpto. de Medicina. Universidad de Granada. Ibs.GRANADA; 4 Ibs.GRANADA. Departamento de Informática e Inteligencia Artificial. Universidad de Granada. Instituto Andaluz de Investigación en Ciencia de Datos e Inteligencia Computacional (Instituto DaSCI); 5 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada; 6 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Ibs.GRANADA. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III; Dpto. de Medicina. Universidad de Granada

Introducción: La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad genética caracterizada por una disminución de la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP) a causa de mutaciones en el gen ALPL que codifica esta proteína. Aunque las principales manifestaciones clínicas de HPP ocurren a nivel óseo, existe una gran heterogeneidad clínica que frecuentemente dificulta el diagnóstico debido al solapamiento de su sintomatología con la de otras patologías más prevalentes

Objetivos: Caracterización funcional y estructural de dos nuevas variantes en el gen ALPL no descritas previamente (p.Leu6Ser y p.Thr167del) y estudio de su relación con las manifestaciones clínicas para tratar de establecer una relación geno-fenotípica en cada una de las variantes.

Métodos: Se transfectaron células HEK293T con el vector pcDNA 3.1 vacío y conteniendo la secuencia codificante de la proteína wild type (WT) y de cada una de las mutaciones del gen ALPL objeto de estudio. La eficiencia de la transfección se comprobó mediante qPCR. Se determinó la actividad enzimática de las proteínas codificadas por las distintas variantes mediante Alkaline Phosphatase Assay Kit (Abnova) y se realizó un modelado tridimensional de las mismas con AlphaFold para analizar el efecto de las mutaciones a nivel estructural.

Resultados: Ambas variantes mostraron una actividad enzimática significativamente disminuida respecto a la proteína WT (p<0,001), presentando la variante p.Thr167del los valores más disminuidos. Los ensayos de modelaje 3D mostraron una significativa reducción del tamaño del sitio activo de la proteína en el caso de la variante p.Thr167del mientras que la variante p.Leu6Ser no mostró alteraciones significativas a nivel estructural. En cuanto a sintomatología, el paciente portador de la variante p.Leu6Ser presentó sólo molestias musculares mientras que el paciente portador de la variante p.Thr167del mostró notables problemas digestivos y psoriasis.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la variante p.Leu6Ser se asocia a un fenotipo leve de HPP, mientras que la variante p.Thr167del se asocia a un fenotipo moderado de HPP.

12. Análisis de los mediadores del metabolismo óseo en pacientes con artritis reumatoide de inicio en el anciano, y su relación con la actividad de la enfermedad y la masa ósea

Brandy García AM¹, Martínez Morillo M², Cora R³, Prior Español A², Mateo L², Guma M⁴, Gifre L²

¹ Hospital Universitario Cabueñes/Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona; ² Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona; ³ Department of Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego (USA); ⁴ Department of Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego (USA)/Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

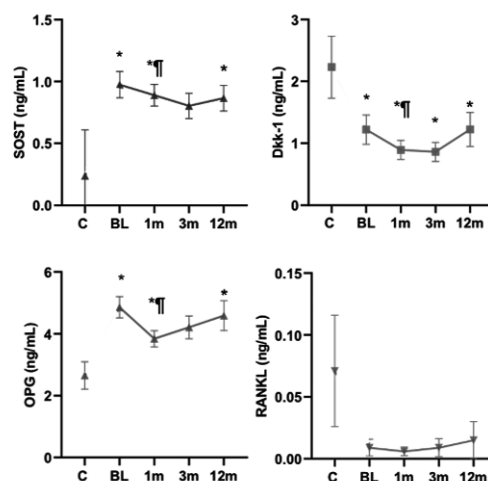
Introducción: Los pacientes con artritis reumatoide de inicio en el anciano (EORA) presentan síntomas más agudos, mayor elevación de reactivantes de fase aguda (RFA) y reciben mayores dosis de corticoides (GC) que los pacientes más jóvenes. El objetivo de este estudio es analizar los mediadores del remodelado óseo (Dkk-1, SOST, OPG y RANKL) en estos pacientes y su relación con la actividad de la enfermedad y la masa ósea.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes con EORA sin osteoporosis conocida. Se recogieron datos clínicos, analíticos y los mediadores del remodelado óseo al inicio (sin tratamiento) y a los 1, 3 y 12 meses. La DMO y sCTX se evaluaron basal y al año. Los resultados se compararon con un grupo control.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes con EORA (18M:24H) con media de edad 74±7 años. Los pacientes con EORA presentaban mayores valores de OPG y SOST que el grupo control, que se mantuvieron elevados durante el seguimiento; mientras que Dkk-1 estaba disminuido (figura). sCTX estaba aumentado en el momento basal, normalizándose al año. Se observó una correlación positiva entre SOST y los RFA en el momento basal; sin embargo, no se observaron otras correlaciones entre mediadores óseos, parámetros de actividad de la enfermedad o la dosis de GC. Densitométricamente, el 28,6% de los EORA tenía una osteoporosis basal; y tanto OPG como sCTX se correlacionaron negativamente con la DMO. Destacar que sCTX mostró una buena

Evolución de mediadores óseos en pacientes con EORA y grupo de control.

* p<0.05 comparado con controles. † p<0.05 comparado con EORA basal tras corrección de Bonferroni.



capacidad discriminativa para detectar la presencia de osteoporosis. A los 12 meses, presentaron una discreta pérdida de masa ósea femoral.

Conclusiones: Los mediadores óseos en los pacientes con EORA se relacionan con los parámetros de inflamación, especialmente SOST, y con la enfermedad por sí misma. sCTX parece ser un marcador útil para discriminar la presencia de osteoporosis en EORA.

13. Experiencia colaborativa en una Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas

Tornero C¹, Heath KH², García Carazo S¹, Monjo Henry I³, Bernad Pineda M³, Fernández E³, Balsa A³, Aguado P¹

¹ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz y Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz. Madrid; ² Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario La Paz. Madrid; ³ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La creación de unidades multidisciplinarias de displasias esqueléticas, generalmente constituidas por pediatras y especialistas en genética, ha contribuido a un mejor abordaje de las enfermedades minoritarias en edad infantil. Sin embargo, la integración de especialistas en adultos es menos frecuente, y la transición a edad adulta una necesidad a menudo no cubierta. En nuestro hospital terciario, la experiencia colaborativa de la Unidad Metabólica Ósea (UMO) de Reumatología en la Unidad Multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE) del centro se inició en 2019 tras establecerse en nuestro servicio una línea de investigación en el campo de la hipofosfatasa (HPP) del adulto que fomentó la derivación de pacientes con otros tipos de displasia. El objetivo de este trabajo consiste en analizar los diagnósticos de los adultos con displasias esqueléticas atendidos en nuestra UMO en el seno de esta experiencia colaborativa.

Material y métodos: Análisis trasversal descriptivo de diagnósticos y estudios genéticos de adultos que de manera consecutiva fueron derivados para evaluación de displasia ósea en la UMO de Reumatología durante el período 01/2019-05/2022. La procedencia de los pacientes incluyó los servicios de Genética Clínica, Endocrinología Infantil, otros centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid y pacientes derivados a consultas de Reumatología desde el área de salud de nuestra influencia.

Resultados: Se estudiaron 65 pacientes con una edad media de 51,6±16 (69% mujeres). Cuarenta y dos pacientes presentaron mutaciones en el gen ALPL (40 con manifestaciones compatibles con hipofosfatasa y 2 portadores); 9 pacientes presentaron osteogénesis imperfecta; 3 con osteoporosis y múltiples fracturas en la postmenopausia reciente, mostraron variantes patogénicas en el gen WNT1; 2 pacientes, raquitismo hipofosfatémico ligado al X (variante en gen PHEX) y las siguientes displasias estuvieron presentes cada una en un paciente: osteopetrosis (variante en gen CLCN7), sinostosis múltiple tipo I, (variante en gen NOG), síndrome de Lenz, síndrome de Rubinstein Taybi, síndrome de VACTERL, síndrome de Stickler tipo 2, síndrome de Turner, displasia acromioclavicular (variante en gen FBN1) y osteopoiquilia.

Conclusión: La participación del reumatólogo y otros especialistas del metabolismo óseo en adultos resulta fundamental para una adecuada atención de pacientes con enfermedades minoritarias óseas, tanto para su diagnóstico precoz como para el seguimiento en la transición desde la infancia. La integración de nuestra UMO en la UMDE de nuestro hospital ha dado lugar a una actitud derivativa proactiva de casos de pacientes en edad adulta.

Comunicaciones orales

SESIÓN 3

14. Perfil de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5D diagnosticados de osteoporosis

Bover J¹, Gómez Alonso C², Rodríguez M³, Lloret MJ⁴, Castro C⁵, Henríquez F⁵, Gifré L¹, Herrero JA⁶, Láiz AM⁷, Martínez A⁵, Torregrasa JV⁸, Cigarrán S⁹, Górriz JL¹⁰, Prior A¹, Costa E¹¹, Martínez Laguna D¹², Rodríguez M¹³, Casado E¹¹, Navarro JF¹⁴

1 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; 2 Hospital Universitario Central de Asturias; 3 Hospital Universitario Reina Sofía; 4 Fundació Puigvert; 5 Hospital Dr. Peset; 6 Avericum; 6 Hospital Clínico San Carlos; 7 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; 8 Hospital Clínic de Barcelona; 9 Hospital da Costa de Burela; 10 Hospital Clínico Universitario de Valencia; 11 Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell; 12 CAP Sant Martí de Provençals. Institut Català de la Salut; 13 Universidad Central de Asturias; 14 Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Introducción: La valoración del riesgo de fractura ha sido implementada al complejo CKD-MBD («Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders») en las “nuevas” guías nefrológicas internacionales KDIGO 2017. En ellas se sugiere por primera vez la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes con ERC G3-5D, con evidencia de CKD-MBD y/o factores de riesgo (FR) de osteoporosis (OP), si los resultados pueden condicionar la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, existe muy poca información en práctica clínica real en esta población. El objetivo principal de ERCOS es describir el perfil de los pacientes con ERC G3-5D diagnosticados y/o tratados de OP visitados en consultas especializadas de nefrología, reumatología y medicina interna.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional y multicéntrico de ámbito nacional. Mediante muestreo consecutivo se seleccionaron

pacientes con ERC G3-5D diagnosticados de OP, con o sin tratamiento antiosteoporótico (antirresortivo/osteoformador), atendidos en 15 centros hospitalarios de nuestro país. Se recogió información sobre parámetros bioquímicos, comorbilidades asociadas, FR de OP y manejo terapéutico.

Resultados: Se incluyeron 163 pacientes (siendo en su mayoría mujeres [71,2%] postmenopáusicas [98,3%]) con una mediana de edad de 77 años. La hipertensión fue la comorbilidad (87,1%) y la causa de ERC más frecuente (43,2%). Otras comorbilidades asociadas fueron la diabetes mellitus (35,6%) y las enfermedades cardiovasculares (29,4%). La mediana del filtrado glomerular estimado actual fue de 36 ml/min/1,73m², [creatinina = 1,48 mg/dL (1,2-2,0)]. El 38% de los pacientes incluidos estaban en diálisis (95,2% hemodiálisis). Destacamos que el 37,7% de los pacientes había sufrido alguna fractura por fragilidad posterior al diagnóstico de ERC [vertebral (52,5%), cadera (24,6%), muñeca (21,3%), húmero (16,4%), entre otras]. El 60,1% de los pacientes inició un tratamiento antiosteoporótico (principalmente bisfosfonatos o denosumab), indicado sobre todo por reumatólogos (46,9%) e internistas (23,5%). A pesar de la mayor participación nefrológica en el estudio, los nefrólogos solo indicaron tratamiento para la OP en el 13,3% de casos. El 19,4% de pacientes con ERC sufrieron alguna fractura por fragilidad después de iniciar tratamiento antiosteoporótico.

Conclusión: En condiciones de práctica clínica se observa el peso de los FR generales de OP en los pacientes con ERC, no solo probablemente infradiagnosticados sino infratratados (39,9%), fundamentalmente en consultas nefrológicas. Parece necesaria una llamada a la acción con la difusión de las “nuevas” guías clínicas, más proactivas, y homogeneizar el enfoque asistencial/terapéutico multidisciplinar coordinado de estos pacientes para evitar las actuales discrepancias y nihilismo terapéutico, en espera de nuevas evidencias.

15. Desarrollo de nanopartículas de administración local capaces de reducir la progresión de la osteoartritis

Martínez Borrajo R¹, Bayón Fernández E², Caeiro Rey JR³, Landín M¹, Díaz Rodríguez P¹

1 Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, I+D Farma (GI-1645). Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela; Instituto de Materiales de la Universidad de Santiago de Compostela (iMATUS); Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS); 2 Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, I+D Farma (GI-1645). Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela; 3 Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Introducción: La osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica que cursa con dolor, rigidez articular e incapacidad funcional a consecuencia de la destrucción progresiva del cartílago y del hueso subcondral. La cavidad sinovial se divide en dos capas, la capa externa o subíntima y la capa interna o íntima que está constituida por macrófagos y sinoviocitos encargados de mantener la homeostasia de la articulación. Los macrófagos sinoviales desempeñan una función importante en el desarrollo y progresión de la OA. Ante una lesión o inflamación, los macrófagos se activan hacia un fenotipo proinflamatorio. Estos segregan grandes cantidades de mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-17 o IFN- γ . Sin embargo, los macrófagos también pueden presentar un fenotipo antiinflamatorio capaces de producir una serie de factores antiinflamatorios como IL-10 o IL-13 que promueven la regeneración del tejido dañado. Por ello, el objetivo de este trabajo es el desarrollo de un sistema de liberación controlada

de administración intra-articular diseñado para ser captado por los macrófagos sinoviales que permita modular su fenotipo.

Materiales y métodos: Se diseñaron y optimizaron mediante herramientas de inteligencia artificial nanopartículas lipídicas cargadas con un fármaco antiinflamatorio, la indometacina. Las nanopartículas lipídicas optimizadas, compuestas por lípidos sólidos y lípidos líquidos se caracterizaron en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas (tamaño, índice de polidispersión y potencial zeta). Además, se determinó la eficacia de encapsulación y la capacidad de carga de las mismas empleando técnicas espectrofotométricas. Por último, se evaluó el efecto del tratamiento con las nanopartículas sobre el fenotipo de los macrófagos empleando macrófagos humanos obtenidos tras la estimulación de monocitos THP-1 con 200 nM de forbol-12-miristato-13-acetato. De esta manera, se cuantificó la expresión de diferentes citoquinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-13) y proinflamatorias (M-CSF, TNF- α e IL-17) en macrófagos estimulados con IFN- γ (20 nM) y tratados con los sistemas nanométricos blancos o cargados con indometacina mediante ensayos Luminex.

Resultados: Las nanopartículas lipídicas preparadas presentaron una alta eficacia de carga y unas propiedades fisicoquímicas adecuadas, lo que indica su idoneidad para la incorporación de la molécula terapéutica. El tratamiento de los macrófagos con los sistemas desarrollados mostró un aumento significativo de la expresión de citoquinas antiinflamatorias respecto a las proinflamatorias en comparación con el control (células estimuladas sin tratamiento).

Conclusiones: Las nanopartículas lipídicas desarrolladas permiten modular el fenotipo de los macrófagos indicando una disminución en la polarización de estos hacia fenotipo proinflamatorio.

Agradecimientos: Becas FEIOMM investigación 2021 (2021-PO060) y Consolidación 2020 GRC. Xunta de Galicia (EB 431C2020/17).

16. Impacto de configuración de programa de prevención de fracturas FLS sobre reducción de fracturas, uso de recursos y costes en España

Pinedo Villanueva R¹, Maronga C¹, Cancio Trujillo JM², Naranjo A³, Nogué Solán X⁴, Díez Pérez A⁴, Javard 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; ³ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria; ⁴ Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: Las fracturas por fragilidad tienen un impacto significativo a nivel sanitario, social, y económico. Los FLS (Fracture Liaison Services) disminuyen este impacto previniendo fracturas subsiguientes. Se presentan resultados de la "Oxford-IOF Benefit Calculator" para estimar la variación de dicho impacto bajo distintas configuraciones de FLSs.

Metodología: La Calculadora emplea un modelo de microsimulación con 5 años de seguimiento. Se comparan el número estimado de fracturas subsiguientes, años de vida ajustados por calidad (AVAC), y costes bajo la práctica actual vs modelo FLS en una cohorte de personas >50 años con fractura durante un año (n=396.917). Se corrió el modelo bajo la configuración esperada de FLSs en España (caso basal): identificación=15%-35%, iniciación de tratamiento=4-5 meses, tratamiento variable según edad y sitio de fractura, monitoreo=5%-10%, y adherencia variable según medicamento. Luego se generaron los siguientes escenarios de FLSs: (1) identificación 100%; (2) iniciación tratamiento=1 mes; (3) tratamiento sólo alendronato; (4) tratamiento sólo parentales; (5) monitoreo=100%; (6) adherencia=100%; (7) 'FLS perfecta' (identificación=monitoreo=adherencia=100% e iniciación=1 mes); (8) identificación sólo fracturas cadera; (9) identificación sólo fracturas cadera o vertebrales.

Resultados: La FLS basal reporta una reducción de 3.564 fracturas en cinco años tras una inversión de €170 millones; la consecuente ganancia de 3.919 AVAC representaría un coste incremental de €34.212 por AVAC. Excluyendo el escenario de la FLS perfecta, la mayor reducción de fracturas (6.016) y ganancia de AVAC (6.784) se obtendrían bajo identificación=100%. Los costes adicionales más bajos (€42.7 millones) y coste-efectividad más favorable (€13.322 por AVAC) se obtendrían bajo FLSs que indiquen sólo alendronato, pero a cambio del peor desempeño en reducción de fracturas (2.829). (Ver tabla).

Conclusiones: La configuración de FLSs impactan el número de fracturas evitadas, calidad de vida, costes y coste-efectividad. La "Oxford-IOF Benefit Calculator" permite modelar estos escenarios y con ello informar la toma de decisiones.

Tabla 1 – Impacto esperado de las FLS bajo distintas configuraciones durante 5 años

Escenario	Fracturas subsiguientes	Costes PFC (€)	Fracturas evitadas		AVAC ganados *	Costes totales adicionales *		Coste por AVAC * (€)
			(n)	(%)		(€)	(%)	
Práctica actual	46.341	€6.098.779						
FLS basal	42.777	€169.924.802	3.564	7,7%	3.919	€134.074.892	1,6%	€34.212
FLS identificación = 100%	40.325	€263.377.172	6.016	13,0%	6.784	€208.277.677	2,5%	€30.701
FLS iniciación tratamiento = 1 mes	42.732	€173.602.681	3.609	7,8%	4.044	€136.723.779	1,6%	€38.159
FLS monitoreo = 100%	42.518	€182.342.538	3.823	8,2%	4.281	€143.607.353	1,7%	€37.846
FLS sólo alendronato	43.512	€77.999.371	2.829	6,1%	3.205	€42.695.569	0,5%	€13.322
FLS sólo intravenosos - criterio clínico	42.223	€251.926.160	4.157	9,0%	4.547	€212.817.459	2,5%	€46.804
FLS adherencia = 100% §	42.254	€190.954.628	4.084	8,8%	4.458	€149.980.430	1,8%	€33.643
FLS perfecta §	38.744	€323.435.959	7.594	16,4%	8.435	€252.944.857	3,0%	€29.988
Práctica actual - sólo fracturas de cadera	2.001	€835.162						
FLS - sólo fracturas de cadera	1.793	€38.317.674	208	10,4%	486	€32.556.783	1,0%	€66.989
Práctica actual - sólo fracturas cadera y vertebral	14.126	€2.858.289						
FLS - sólo fracturas cadera y vertebral	12.119	€93.818.056	2.007	14,2%	2.964	€69.028.824	1,5%	€23.289

*: descontado al 3.5% anual

§: este escenario lleva la adherencia a 100%, incluyendo la adherencia para pacientes monitoreados, que ocurre tanto bajo el programa 'FLS' como en la 'práctica actual' en tanto esta última aplica programas de prevención de fractura secundaria, aunque limitadamente. Esto afecta el número de fracturas subsiguientes esperadas bajo 'práctica actual', llevándolo a 46.338.

17. Consenso multidisciplinar sobre recomendaciones para el manejo del paciente con fractura vertebral por fragilidad

Martínez Díaz-Guerra G¹, Navarro C², Álvarez Galovich L³, Miguel Benadiba C⁴, Usón J⁵, Gómez Martín E⁶, Rico Villademoros F⁷, Rojo R⁸, Castañeda S⁹

¹ Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid; ² Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid; ³ Servicio de Traumatología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ⁴ Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ⁵ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid; ⁶ Médico de Atención Primaria. Consultorio Zulema. Alcalá de Henares. Madrid; ⁷ COCIENTE S.L., Madrid; ⁸ Facultad Ciencias de la Salud. Univ. Alfonso X El Sabio. Villanueva de la Cañada. Madrid; ⁹ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Princesa, IIS-Princesa. Madrid

Introducción: La osteoporosis (OP) condiciona un incremento del riesgo de fracturas. La OP comporta una importante carga socioeconómica y deterioro funcional. Las localizaciones más frecuentes de fractura osteoporótica (FxOP) son: vertebral, muñeca, fémur y húmero. A la hora de plantear una estrategia diagnóstica-terapéutica de las FxOP, existe una gran variabilidad entre diferentes sociedades científicas, incluso dentro de una misma comunidad autónoma.

Objetivo: Armonizar las principales guías nacionales respecto a una estrategia terapéutica y de seguimiento de fractura vertebral osteoporótica (FVO) y emitir recomendaciones consensuadas desde una visión multidisciplinar.

Material y métodos: Se estableció un comité de expertos constituido por un endocrinólogo, un geriatra, dos reumatólogos, un médico de atención primaria (AP), un rehabilitador, un traumatólogo, un meto-

dólogo y una documentalista. Se seleccionaron las principales guías de práctica clínica (GPC) de cada sociedad publicadas en nuestro país desde 2014 (7 años previos). Los expertos extrajeron las recomendaciones para su manejo, considerando 5 perfiles distintos de pacientes con riesgo elevado de FVO (mujer posmenopáusica, varón, anciano, paciente oncológico y paciente en tratamiento con glucocorticoides). Se realizó una encuesta anónima tipo Delphi para evaluar grado de acuerdo con dichas recomendaciones utilizando una escala Likert de 9 puntos. Se consideró consenso con una recomendación cuando 6 de 7 encuestados habían respondido 8 ó 9 en la escala Likert.

Resultados: Se observaron discrepancias similares respecto a las recomendaciones extraídas en los 5 perfiles de pacientes en cuanto a diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sobre las pruebas diagnósticas recomendadas, se alcanzó acuerdo para anamnesis, valoración clínica, DXA y analítica. No se llegó a un acuerdo sobre la radiografía dorso-lumbar ni otras pruebas opcionales (marcadores de remodelado óseo, RM, gammagrafía o FRAX) en ninguno de los perfiles estudiados. Se alcanzó acuerdo en recomendar medidas no farmacológicas excepto uso de ortesis. Una terapia secuencial de teriparatida seguida de denosumab o bisfosfonato alcanzó acuerdo en todos los perfiles excepto en el paciente oncológico. La terapia combinada de ambos fármacos no alcanzó un acuerdo consensuado. Asimismo, obtuvimos acuerdo sobre la utilización de la e-consulta, destacando el papel fundamental de AP en el seguimiento de estos pacientes.

Conclusiones: Existe grado de acuerdo a nivel multidisciplinar (recogidas en GPC) sobre pruebas diagnósticas recomendadas, medidas no farmacológicas e instaurar terapia secuencial de teriparatida seguida de un antirresortivo (excepto en el paciente oncológico) en pacientes con alto riesgo de fractura. La comunicación del especialista con AP es primordial en el seguimiento clínico de estos pacientes.

18. La inhibición de la dipeptidil peptidasa 8/9 afecta negativamente a la diferenciación de las células madre mesenquimales humanas a osteoblastos in vitro

Torrecillas Baena B¹, Pulido Escribano V¹, Camacho Cardeñoso M¹, Ruiz Reyes S¹, Mesa Morillo C¹, Gálvez Moreno MA², Casado Díaz A¹
1 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba; 2 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: La familia de la dipeptidil peptidasa (DPP) 4 incluye cuatro enzimas, DPP4, DPP8, DPP9 y la proteína de activación de fibroblastos (FAP). La DPP4 es una exopeptidasa ubicua que escinde quimiocinas, neuropéptidos y hormonas peptídicas, regulando varios procesos fisiológicos. El aumento de DPP4 en el plasma se asocia con la diabetes y la osteoporosis. Las incretinas GLP-1 y GIP incrementan la secreción de insulina, inhiben la liberación de glucagón y reducen los niveles de glucosa en sangre. Debido a que estas incretinas son sustratos de la DPP4, actualmente se utilizan distintos fármacos inhibidores de la DPP4 derivados de la gliptina, como hipoglucemiantes en diabetes tipo II. La pérdida ósea asociada a la diabetes puede disminuir con el uso de las gliptinas. El envejecimiento y la diabetes potencian la diferenciación de las MSC al linaje adipogénico a expensas del fenotipo osteoblástico, lo que favorece la pérdida ósea y la osteoporosis. Trabajos anteriores de nuestro grupo han demostrado que

la vildagliptina inhibe la diferenciación osteogénica y adipogénica de las MSC in vitro. Sin embargo, como la vildagliptina es un inhibidor de la DPP4 y con menor intensidad de la DPP8/9, es necesario evaluar cuál de estas dos peptidasas interviene en la diferenciación de las MSC.

Material y métodos: Cultivos de MSC de médula ósea fueron inducidos a diferenciarse en osteoblastos con 10 μ M de sitagliptina (inhibidor específico de DPP4), vildagliptina (inhibidor no específico de DPP4) y 1G244 (inhibidor específico de DPP8/9). Se hicieron ensayos de viabilidad y apoptosis. Además, se obtuvo ARN de los cultivos y se estudió la expresión de genes marcadores osteoblásticos por qRT-PCR. Se realizó la tinción Alizarin Red S para el estudio de la mineralización.

Resultados: El 1G244 disminuyó la viabilidad y aumentó la apoptosis de las MSC no diferenciadas e inducidas a diferenciarse a osteoblastos, mientras que la sitagliptina y vildagliptina no las afectaron. Además, en las MSC diferenciadas a osteoblastos, la expresión génica de los genes osteoblásticos fue menor en los cultivos tratados con 1G244, seguidos de los tratados con vildagliptina. Fenotípicamente, estos resultados se tradujeron en que los cultivos tratados con 1G244 o con vildagliptina, no presentaron mineralización de la matriz extracelular.

Conclusiones: El tratamiento con vildagliptina y 1G244 disminuye la diferenciación osteogénica de las MSC, mientras que la sitagliptina no la afectó significativamente. Esto sugiere que la DPP8/9 juega un papel importante en la viabilidad y diferenciación de las MSC.

19. Modelo MADiT: ¿Un paso útil y necesario en la valoración del paciente frágil atendido en nuestras FLSs?

Alvarado Escobar C¹, Gamboa A¹, Zumel A¹, García MJ², Carre N²
1 Hospital Universitario de Igualea; 2 Instituto Catalá de Salud

Introducción: La osteoporosis y fracturas osteoporóticas, sobre todo de cadera, son importantes desafíos para la salud mundial, cada vez más relacionada con la fragilidad. En la población mayor, la medición de los grados de fragilidad podría ayudar en la evaluación, manejo y toma de decisiones.

En nuestra área sanitaria, como aproximación al diagnóstico situacional, utilizamos el modelo de asignación diagnóstica y terapéutica (MADiT) basado en la valoración cuantitativa de la fragilidad mediante el índice de fragilidad VIG (IF-VIG). Ello, nos permite programar cuidados terapéuticos y rehabilitadores congruentes con el estado basal individual.

Objetivos: Conocer la supervivencia, según el MADiT, en fractura de cadera (FC) en nuestra Fracture Liaison Services (FLS). Comparar determinantes de salud según el MADiT.

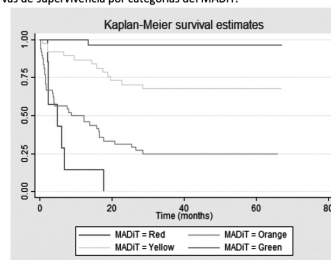
Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional desde septiembre 2016 a agosto 2017 de FC en la unidad de ortogeriatría de nuestra FLS con un seguimiento a 3 años. Aplicación retrospectiva del MADiT.

Resultados: Se atendieron 120 pacientes, 90 mujeres (75%), edad media de 87 años, con una proporción de 28 (23%) MADiT verde, 37 (31%) amarillo, 48 (40%) naranja y 7 (6%) rojo (tabla). La estancia media hospitalaria es ligeramente superior en el paciente correspondiente a MADiT verde (7,32 $\pm$ 3,30 días) respecto al rojo (5,00 $\pm$ 3,27 días) (p=0,128). Se observa un aumento estadísticamente significativo en el aumento del riesgo de la mortalidad en las categorías de más fragilidad, respecto a la de menos del MADiT (OR naranja=3,66 (1,52-5,80); OR rojo=5,11 (2,11-8,11)). Información adicional en tabla y figura.

Conclusiones: La utilización del MADiT, en pacientes mayores con FC, podría ayudar en la evaluación, manejo y toma de decisiones sobre tratamiento, rehabilitación, planificación de cuidados y valoración de tratamiento en prevención secundaria postfractura. Lo que supondría una mayor protección de los ancianos en las categorías de mayor riesgo de mortalidad.

Tabla1. Resultados					
Variable	MADIT Verde	MADIT Amarillo	MADIT Naranja	MADIT Rojo	P valor
Población					
Participantes	28 (23.33%)	37 (30.83%)	48 (40.00%)	7 (5.83%)	
Índice de Barthel					
Media Basal	96.78 ±3.65	82.02 (±20.25)	56.66 (±24.61)	37.14 (±12.53)	p<0,05
Media Alta	50.71 (±13.85)	32.02 (± 14.06)	20 (±13.28)	13.57 (±6.26)	
Escala de valoración funcional de la marcha (FAC)					
Media Basal	4.96 ±0.18	4.67 ±0.66	4.02 (±1.10)	3.14 (±0.37)	p<0,05
Media Alta	3.39 (±0.78)	2.56 (± 1.01)	1.89 (±1.09)	1.57 (0.78)	
Tiempo de espera quirúrgica					
Días	1.25 (±1.06)	1.67 (±1.33)	1.82 (±2.15)	1.14 (±0.69)	p 0,64
Índice de Charlson					
Valor numérico	4.18 (±2.36)	5.66 (±2.24)	6.80 (±1.60)	7 (±1.65)	
Tiempo de estancia media					
Días	7.32 (±3.30)	7.18 (±3.14)	6.7 (±4.10)	5.0 (±3.20)	p<0,05
Complicaciones					
Si	11 (39.29%)	24 (64.86%)	33 (68.75%)	7 (100%)	p<0,05
No	17 (60.71%)	13 (35.14%)	15 (31.25%)	0 (0%)	
Destino al alta					
Domicilio	21 (45.83%)	16 (34.80%)	8 (17.39%)	1 (2.17%)	p<0,05
Socio-Sanitario	5 (12.50%)	16 (40%)	17 (42.50%)	2 (5.0%)	
Residencia	0 (0%)	3 (13.64%)	15 (68.18%)	4 (18.18%)	
Cuidados intensivos	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	
Cuidados paliativos	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	
Exitus	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	
Tratamiento para osteoporosis					
Acido Zolendróico	15 (55.56%)	16 (43.24)	2 (4.17%)	0 (0%)	p<0,05
Alendronato	1 (3.70%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Denosumab	10 (37.40%)	17 (45.95%)	37 (77.08%)	6 (85.71%)	
Teriparatido	0 (0%)	2 (5.41%)	1 (2.08%)	0 (0%)	
Ninguno	1 (3.70%)	2 (5.41%)	8 (16.67%)	1 (14.29%)	
Mortalidad ajustada por edad y sexo					
Odd-ratio		1,71(0.50- 3.92)	3,66 (1.52- 5.80)	5,11(2.11- 8.11)	p<0,05
Supervivencia					
17 meses	96%	78%	33%	0%	
	(IC: 0.77- 0.94)	(IC: 0.61-0.88)	(IC: 0.20- 0.46)		

Figura 1: Curvas de supervivencia por categorías del MADiT.



20. Efecto del tratamiento antiresortivo en la resistencia ósea medida in vivo por microindentación por impacto en el post-trasplante renal

Lloret MJ, Canal C, Facundo C, Serra N, Fayos L, Córdoba C, Pérez M
Fundació Puigvert. Barcelona

Introducción: La microindentación por impacto es una nueva técnica que mide la resistencia ósea. Los resultados se expresan como BMSi (Bone Material Strength index) que representa la relación entre la penetración de una aguja-sonda en el hueso y en un estándar de referencia.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico donde se realizó un procedimiento de microindentación (Osteo-probe®, Active Life Scientific, USA) y densitometría ósea basal (DEXA: Absorciometría de rayos X de Energía Dual; Lunar Prodigy GE Healthcare), en el periodo peritrasplante a pacientes trasplantados desde mayo/2019 hasta marzo/2022. Siguiendo la práctica clínica habitual basada en el riesgo individual de fractura, se inició o no tratamiento antiresortivo. Se realizó una microindentación de control a los 6 meses.

Resultados: Se practicó una microindentación basal en 112 pacientes. El 69% de la muestra eran varones con una edad media de 58 ± 12 años. El 73,2% de los pacientes presentó una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en la DEXA basal (44,3% osteopenia; 28,9% osteoporosis). El índice de resistencia ósea basal (BMSi) medio fue de $77,2 \pm 8,3$ ($n=112$) (normal $>80-85$). Los pacientes con DMO baja presentaban un BMSi menor ($75,8 \pm 7,6$) que los pacientes con DMO normal

($80,5 \pm 9,6$) ($p=0,032$), sin embargo no hubo diferencias significativas entre osteoporosis y osteopenia. El 31,8% de los pacientes inició tratamiento antiresortivo (5,8% denosumab; 26% bisfosfonatos) a los 51 [7-110] días del trasplante renal. Se realizó tratamiento coadyuvante con calcio y vitamina D nativa en el 75,8% y 81,8%, respectivamente. Los valores de filtrado glomerular (FG) y hormona paratiroidea (PTH) en el momento de iniciar tratamiento fueron 42 ± 17 ml/min/1,73m² y 193 ± 140 ng/l, respectivamente. Se realizó la microindentación de control semestral a 86 pacientes, siendo el valor medio de BMSi de $75,9 \pm 9,3$. El grupo de pacientes tratados con antiresortivos mostró en promedio un aumento significativo de BMSi a los 6 meses, frente a la disminución en el grupo de pacientes no tratados ($+2,4$ vs $-2,7$; $p<0,05$) incluso tras ajustar por edad, sexo, IMC y diabetes mellitus ($p=0,031$). Las diferencias fueron más evidentes en hombres que en mujeres. Los cambios de BMSi en los pacientes tratados se correlacionaron de forma inversa con los valores basales de BMSi ($r=-0,5$; $p=0,003$). A los 6 meses desde el inicio de tratamiento antiresortivo, no se observó un empeoramiento del FG en los pacientes tratados (41 ± 17 vs 47 ± 17 ml/min/1.73m²; $p<0,005$) ni se observaron diferencias significativas en el número de ingresos o infecciones urinarias versus el grupo no tratado.

Conclusiones: La microindentación por impacto es una técnica con una tolerancia excelente que proporciona una información complementaria a la DEXA y podría permitir la detección de cambios evolutivos en la resistencia ósea de forma precoz en pacientes trasplantados renales tratados con antiresortivos.