

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 2

1. Análisis de trabecular bone score en la cohorte B-ABLE. Efecto de los inhibidores de aromatasa con o sin bifosfonatos

Rodríguez Sanz M¹, Martos T², García Giralte N³, Tusquets F, Servitja S², Martínez M², Albanell J, Aymar F, Díez-Pérez A^{1,3}, Nogués Solán X^{1,3}

1 IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Instituto de Salud Carlos III FEDER. Barcelona; 2 Departamento de Oncología Médica, Parc de Salut Mar. Barcelona; 3 Departamento de Medicina Interna, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: La privación estrogénica causada por los inhibidores de la aromatasa (IA) produce una pérdida de masa ósea y un incremento del riesgo de fracturas. Además se desconoce si los IA alteran la microarquitectura ósea. El *trabecular bone score* (TBS) es una medida de textura a partir de imágenes DXA de columna que proporciona un índice indirecto de la microarquitectura trabecular.

Objetivos: Analizar el efecto de los IA sin/con bifosfonatos (BF) sobre la microarquitectura ósea mediante la medición del TBS.

Material y métodos: La cohorte B-ABLE es un estudio prospectivo de pacientes caucásicas, postmenopáusicas con cáncer de mama, en tratamiento adyuvante con IA. Las pacientes con osteoporosis [T-score <-2,5] o con un T-score ≤-2,0 y antecedentes de fractura recibieron BF orales semanalmente (Grupo BF). Las pacientes no osteoporóticas fueron asignadas al grupo de observa-

ción (Grupo No-BF). Las variaciones de TBS y DMO en columna lumbar se analizaron mediante t-test de muestras pareadas. La relación, tanto entre los valores absolutos de TBS y DMO, como entre sus variaciones se analizó mediante la correlación de Pearson.

Resultados: Se reclutaron un total de 462 pacientes, de las cuales 125 (27%) fueron tratadas con BF orales. En términos de variación intraindividual acumulada de DMO lumbar y TBS, el grupo no-BF sufrió una pérdida a los 2 años de tratamiento del 2,5% (p<0,001) y del 1,01% (p<0,01), respectivamente. En el grupo BF los pacientes experimentaron incrementos significativos en la DMO lumbar (2,08%; p<0,001) pero no en el TBS (0,17% p=0,9). Los cambios en la DMO fueron de una magnitud significativamente mayor que los de TBS. Se observa una correlación significativa entre los valores absolutos de DMO y TBS, tanto iniciales (0,40; p<0,001) como a 2 años (0,38; p<0,001), pero no entre sus variaciones.

Conclusiones: El efecto de los IA provoca una disminución más acelerada de la DMO, pero no del TBS, en comparación con lo observado en la osteoporosis primaria. No se detecta una influencia significativa de los BF orales en el TBS en las pacientes con IA. Es necesario comprobar estos resultados al finalizar la terapia con IA, a los tres o cinco años de tratamiento para corroborar que la microarquitectura medida mediante TBS permanece sin modificación.

2. Distribución de los valores del trabecular bone score en la cohorte FRODOS

Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Lucchetti GE, Kanterewicz E
Hospital Universitari de Vic (Barcelona)

Introducción: El *trabecular bone score* (TBS) se calcula mediante un proceso derivado de las imágenes densitométricas de columna lumbar y se ha relacionado con el estado de la microarquitectura trabecular. Resultados preliminares refieren que el TBS asociado a la osteoporosis densitométrica mejora la discriminación del riesgo de fractura. Así mismo en patologías que alteran menos la densidad mineral ósea (DMO) pero que se asocian a un mayor riesgo de fractura (diabetes *mellitus*, tratamiento con glucocorticoides) el TBS podría aportar mayor información que la DMO aislada. No existen en España estudios poblacionales sobre los valores de TBS en mujeres postmenopáusicas.

Objetivo: Describir los valores del TBS en los diferentes subgrupos de mujeres de la cohorte FRODOS.

Material y métodos: Estudio poblacional de 2.510 mujeres postmenopáusicas (65,3±3,5 años) que incluye participantes tratadas con bisfosfonatos (9,1%) y no tratadas. Se registraron los principales factores de riesgo clínico de fractura osteoporótica y sobre la densito-

metría DEXA basal lumbar (L1-L4) se aplicó el software "TBS Clinical Data analyzer V2.1.0.2 (Med-Imaps)" para el cálculo del TBS. Los valores se categorizaron como: microarquitectura normal TBS >=1,310, microarquitectura parcialmente deteriorada 1,230<TBS <1,310 y microarquitectura degradada <=1,230.

Resultados: El valor de TBS fue de 1,210±0,126. El 20,6% de las participantes tenían valores normales, el 25,9% valores de microarquitectura parcialmente deteriorada y el 53,6% valores de microarquitectura degradada. En las mujeres tratadas con bisfosfonatos el TBS fue de 1,179±0,12 mientras que en aquellas sin tratamiento fue de 1,213±0,13 (p<0,001). Las participantes con diabetes y las que recibían glucocorticoides tenían valores significativamente menores que el resto de participantes (p<0,001). En las mujeres con osteoporosis el TBS fue de 1,159±0,12, en aquellas con osteopenia de 1,218±0,12 y en las mujeres con normalidad densitométrica de 1,259±0,12 (p<0,001).

Conclusiones: En la cohorte FRODOS integrada por mujeres de entre 59 y 70 años los valores de TBS están mayoritariamente degradados, probablemente por su asociación al envejecimiento. Así mismo las mujeres osteoporóticas tratadas o no y las participantes diabéticas y las que reciben corticoides también presentan valores de TBS patológicos.

3. Micro-RNAs circulantes séricos como biomarcadores de fractura osteoporótica

Panach L¹, Mifsut D², Cano A^{1,3}, García-Pérez MA^{1,4}

1 Fundación Investigación Clínico de Valencia Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA; 2 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínico de Valencia; 3 Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia; 4 Departamento de Genética, Universidad de Valencia

Introducción: La osteoporosis es un trastorno esquelético común que se caracteriza por un aumento del riesgo de fractura ósea (FO) debido a fragilidad. La FO, y en particular la fractura de cadera, representan un reto importante en el cuidado de la salud a causa de la elevada morbilidad y mortalidad asociada a ellas, sobre todo en personas mayores. En los últimos años se está reconociendo la implicación de mecanismos epigenéticos en la fisiopatología de muchas enfermedades. En este contexto, la identificación de microRNAs (miRNA) específicos de FO debería representar un paso importante en el diagnóstico y la terapéutica de esta patología.

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo identificar miRNAs específicos en pacientes con FO osteoporótica de cadera en comparación con controles con osteoartritis.

Material y métodos: En la etapa de descubrimiento, se extrajo RNA total a partir de suero de ambos grupos de pacientes. A con-

tinuación se prepararon dos *pools* con idénticas cantidades de RNA de cada paciente y se retrotranscribió por triplicado. Se analizaron los niveles de los 179 miRNAs expresados en suero mediante PCRs a tiempo real. Cuarenta y dos miRNAs mostraron diferencias significativas entre grupos (P<0,05) y 12 de ellos pasaron el test False Discovery Rate (FDR) para comparaciones múltiples. De estos, se seleccionaron 6 miRNAs para la etapa de replicación y se analizaron individualmente en sueros de 15 pacientes con FO osteoporótica y 12 controles.

Resultados: Los resultados mostraron que los niveles de 3 miRNAs (miR-122-5p, miR-125 ter-5p, miR-21-5p) estuvieron aumentados significativamente en los pacientes con FO con respecto a los controles, y cabe resaltar, que sus niveles no se vieron afectados por la hemólisis. Para el miR-21-5p, la diferencia detectada entre los grupos fue independiente de la edad (P=0,005) y sus niveles correlacionaron con los del CTx (r=0,76; P<0,00001), un marcador de la resorción ósea.

Conclusiones: Varios miRNAs podrían convertirse en biomarcadores de FO, particularmente el miR-21-5p. En cualquier caso se necesitan más estudios para caracterizar mejor los niveles de estos miRNAs en otras enfermedades óseas y para dilucidar el mecanismo involucrado en la asociación de estos tres miRNAs con la FO osteoporótica.

Trabajo patrocinado por el ISCIII (PI12/02582).

4. Efecto de DKK-1 y OPG sobre los cambios en la densidad mineral ósea en la artritis reumatoide de inicio

Gómez Vaquero C, Martín I, Zacarías A, Valencia L, Alfa P, Narváez J
Servicios de Reumatología y Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital
Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet (Barcelona)

Introducción: La artritis reumatoide (AR) se asocia a una pérdida de masa ósea y a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad que se relaciona con factores dependientes del propio paciente, con la evolución de la enfermedad y con los tratamientos administrados.

Objetivo: Analizar la asociación entre la osteoprotegerina (OPG) y la proteína Dickkopf-1 (DKK-1) con los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con AR de inicio.

Material y métodos: Estudio longitudinal observacional mixto. Se incluyeron pacientes con AR de menos de 2 años de evolución seguidos en una consulta de AR de inicio y evaluados sistemáticamente mediante una estrategia de control estricto ("tight control"). Se recogieron la DMO basal y de seguimiento y se determinaron la OPG y DKK-1 basales mediante ELISA. Se definió la pérdida de masa ósea como [(DMO1-DMO0)/DMO0] y se calculó la diferencia anual. Como variables secundarias, se registraron: a) demográficas: edad, sexo, índice de masa corporal; b) relacionadas con la AR: factor reumatoide (FR) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), Disease Activity Score para 28 articulaciones (DAS28), Health Assessment Questionnaire, proteína C-reactiva (PCR), dosis

acumulada de glucocorticoides; uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y terapias biológicas; c) tratamiento de la osteoporosis. Se realizó un análisis descriptivo, bivariante y multivariante estratificado por sexos.

Resultados: Se incluyeron 97 pacientes, 70% mujeres, con una edad media de 53±14 años, duración de la enfermedad de 1,6±1,5 años y un tiempo de seguimiento de 2,6±1,1 años. La mayoría presentaban FR y ACPA positivos (61% y 62%, respectivamente), y fueron clasificados como de baja actividad en función del DAS28 basal (76%). Las concentraciones basales de OPG y DKK1 fueron de 3,9±1,8 pmol/L y 29,9±10,9 pmol/L. Durante el seguimiento, el DAS28 y la PCR mostraron valores promedio de 2,6±0,9 y 5,9±7,1 mg/dL. El 95% recibieron tratamiento con FAME, el 72% con glucocorticoides y el 37% con antirresortivos u osteoformadores. El porcentaje promedio de pérdida de DMO fue de 0,42% en columna lumbar (CL), 0,15% en cuello femoral (CF) y 0,91% en fémur total (FT). En los varones, OPG se asoció de forma significativa a un aumento de DMO en CF (coeficiente β -0,64). En las mujeres, DKK-1 se asoció a aumento de DMO en CF (coef. β -0,09) y FT (coef. β -0,11) y a una disminución de DMO en CL (coef. β 0,06).

Conclusiones: En pacientes con AR de corta evolución con buen control de la actividad inflamatoria, la pérdida de densidad mineral ósea observada es de una magnitud de efecto anecdótica. La OPG y DKK-1 pueden ser marcadores de utilidad en el estudio del metabolismo óseo de estos pacientes.

5. Síndrome funcional post-polio. Estudio DXA-3D y composición corporal

Di Gregorio S^{1,2}, Río L del^{1,2}, Martelli Y³, Erre A⁴, Humbert L³
1 Cetir Grup Mèdic. Barcelona; 2 Red Temática de Investigación cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad-RETICEF Instituto Carlos III. Madrid; 3 Galgo Medical. Barcelona; 4 Servicio Reumatología, Hospital Sant Rafael. Barcelona

Introducción: La pérdida de funcionalidad muscular es el principal síntoma el síndrome post-polio (PPS) y como integrante de la unidad músculo-hueso induce a situaciones de densidad mineral disminuida. El hallazgo habitual en los sujetos que padecen PPS es masa ósea baja en la extremidad afectada, lo que unido a su inestabilidad en la marcha los hace más propensos a las caídas y por tanto con aumento del riesgo de fracturas óseas.

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido evaluar la influencia de la atrofia muscular y su impacto sobre la densidad ósea volumétrica y grosor del hueso cortical utilizando una nueva tecnología 3D-DXA.

Pacientes: Se efectuó exploración de fémur proximal y cuerpo completo mediante DXA utilizando un densitómetro GE modelo iDXA a 29 mujeres (edad 57,12±7,5).

Método: La reconstrucción tridimensional de los fémures se hizo con software específico, Liebre V02, desarrollado por Galgo SA. La reconstrucción se realiza en un proceso de registro 3D-2D basado intensidad con el fin de maximizar la similitud entre la reconstrucción 3D volumétrica y las imágenes 2D-DXA. Analizamos la medición de la masa magra en las extremidades. En la reconstrucción 3D se analizaron los parámetros obtenidos para la región total del fémur, en contenido mineral óseo global

(cortical+trabecular); contenido mineral óseo cortical (CMOC), trabecular (CMOT) y grosor cortical (TC) y la densidad ósea volumétrica mineral (vBMD). Se realizó la comparación entre el miembro afectado (A) y el sano mediante t-test. Se utilizó un método de regresión múltiple para evaluar las asociaciones entre los parámetros (3D y masa magra en las piernas). Para categorizar los resultados de la cohorte de los pacientes se compararon con los datos de la población femenina adulta joven de referencia.

Resultados: La extremidad izquierda fue la más afectada. Todos los parámetros fueron significativamente más bajos en el lado afectado. Comparando con la población de referencia, el lado no afectado mostró valores significativamente más bajos. Seis pacientes, tuvieron una DMO aérea normal, pero todos los parámetros 3D fueron más bajos en el lado afectado con respecto a los valores de referencia. La masa magra en extremidades inferiores se correlacionó negativamente con todos los parámetros 3D, sobre todo con el grosor cortical (R2: 0.752).

Conclusiones: El efecto de las cargas mecánicas, tensión muscular y desequilibrio postural tiene una influencia negativa en el desarrollo óseo lo que conduce a una baja densidad ósea en la cadera de la extremidad afectada.

Este estudio demuestra que PPS induce una disminución significativa de la densidad de los huesos de la zona afectada. La información aportada por las reconstrucciones volumétricas obtenidas mediante 3D-DXA indica que el grosor cortical es la variable 3d más alterado, especialmente en el fémur proximal con una fuerte asociación con el déficit de masa muscular.

6. Efecto aditivo de la proteína relacionada con la parathormona y de la estimulación mecánica para restaurar la pérdida de masa y de resistencia ósea en ratones diabéticos

Maycas M¹, McAndrews KA², Sato AY², Pellegrini GG², Brown DD², Allen MR², Plotkin LF², Esbrit P², Rodríguez de Gortazar A³, Bellido T³
1 Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Madrid; 2 Indiana University School of Medicine. Indianapolis (Estados Unidos); 3 IMMA-Universidad San Pablo CEU. Madrid

Introducción: Los pacientes diabéticos presentan fragilidad ósea.

Objetivo: En este estudio, hemos pretendido evaluar la eficacia combinada de la estimulación mecánica y de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) para contrarrestar el deterioro óseo en la diabetes mellitus (DM).

Material y métodos: La DM fue inducida en ratones macho adultos C57BL/6j por inyecciones ip de estreptozotocina (45 mg/kg). A las 4 semanas, los ratones diabéticos (glucosa en sangre >300 mg/dL), recibieron 3 inyecciones s.c. diarias consecutivas de PTHrP (1-37) (50 mg/Kg), PTHrP (107-111) (7 mg/Kg) o salino, y a continuación, estimulación mecánica del cúbito derecho durante 1 min a 120 ciclos/día a 3 magnitudes diferentes (rango: 1.995-2.500 μ tensión), siendo sacrificados 12 días después.

Resultados: La densidad mineral ósea (DMO) femoral disminuyó

un 14±9% (media±SD) en los diabéticos respecto a los controles no diabéticos. El tratamiento con PTHrP (1-37) o PTHrP (107-111) aumentó un 3±4% o 3±5% (p<0,05), respectivamente, dicha DMO. En los ratones diabéticos, la disminución del espesor trabecular y cortical del fémur, así como en parámetros biomecánicos –evaluados por μ CT y ensayo de 3 puntos de flexión, respectivamente–, revirtió por el tratamiento con ambos péptidos de la PTHrP. Este efecto osteogénico de la PTHrP se asoció a la normalización de los niveles circulantes de CTX, un marcador de resorción ósea, incrementados en los ratones diabéticos. Además, la estimulación mecánica fue menos eficaz para ejercer un efecto anabólico (aumentando los valores de MAR y BFR/BS perióstica) en estos ratones que en sus controles no diabéticos. Sin embargo, este efecto anabólico se potenció tras el pretratamiento con los péptidos de la PTHrP.

Conclusiones: Como conclusión, el tratamiento agudo con ambos péptidos de la PTHrP restauró parcialmente la pérdida de masa y de resistencia ósea asociado a una disminución de resorción ósea inducida por la DM en ratones. Ambos péptidos ejercieron un estímulo anabólico aditivo con la estimulación mecánica en el esqueleto apendicular de estos ratones. Estos resultados sugieren la idoneidad de ciclos combinados de tratamiento sistémico de PTHrP y un estímulo mecánico para revertir el deterioro óseo en situación diabética.

7. Alteraciones musculares en un modelo experimental de artritis crónica en conejos

Little RD^{1,2}, Prieto-Potín F, Pérez-Baos S², Villalvilla A², Gratal P², Herrero-Beaumont G², Largo R²

1 Faculty of Medicine, Nursing & Health Sciences, Monash University, Melbourne (Australia); 2 Laboratorio de Patología Osteoarticular IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma. Madrid

Introducción: La artritis reumatoide es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas. En las formas más activas de la enfermedad se asocia a una sarcopenia intensa (también denominada caquexia reumatoide, CR), que podría participar en la patogenia de la osteoporosis, y que estaría inducida por el incremento de citoquinas circulantes. No se conoce bien el fenotipo muscular inducido por la inflamación sistémica mantenida, característica de esta enfermedad.

Objetivo: Caracterizar las alteraciones de la estructura y la expresión génica de diferentes mediadores en el músculo, en un modelo animal de artritis crónica.

Material y métodos: 19 conejos macho se separaron en dos grupos: sanos (control, n=12) y artritis crónica por antígeno (AiA, n=7) inducida mediante inyecciones intra-articulares de un antígeno. Al final del estudio, tomamos muestras de suero, y aislamos los gastrocnemios y los tibiales anteriores (TA). La expresión génica de IL-1 β , IL-6, TNF, CCL-2 (MCP-1), miostatina, MuRF-1 y atrogin-1, se estudió mediante PCR a tiempo real. Los tibiales anteriores se seccionaron a la altura de su diámetro máximo, y se tiñeron con hematoxilina-eosina y ATPasa.

Resultados: Los conejos AiA ganaron significativamente menos

peso que los controles (ganancia neta: -160 g vs. +570 g, p<0,0001). El grupo AiA mostró un incremento de 74 veces en la proteína C-reactiva sérica en comparación con los controles. En TA, los conejos AiA mostraron una reducción del 16% en el tamaño de las fibras musculares tipo II (medida por el diámetro de la sección de estas fibras) y una reducción del 27% en el diámetro de la sección completa del TA. Observamos un incremento de 11 veces en la expresión de IL-1 β (p=0,0095), 21 veces en IL-6 (p=0,0381) y 14 en CCL-2 (p=0,0095), respecto a los controles. Los gastrocnemios de los animales AiA mostraron también un incremento en la síntesis de citoquinas, aunque menos acusado, y un incremento en la expresión de los atrogenes MuRF-1 (p=0,0283) y atrogin-1 (p=0,0130). La síntesis de miostatina fue menor en ambos músculos, 78% en gastrocnemios y 70% en TA en el grupo AiA, en comparación con los controles. La expresión de TNF no se modificó. Observamos una correlación positiva entre el tamaño global del TA y el de sus fibras tipo II, así como una asociación inversa significativa entre la expresión de citoquinas en el TA y su tamaño.

Conclusiones: Este modelo reproduce fielmente la CR humana, con una importante pérdida de peso corporal, marcada atrofia muscular e intensa respuesta inflamatoria sistémica. Los miocitos mostraron un incremento en la expresión de citoquinas inflamatorias así como de atrogenes, indicadores de la degradación de proteínas musculares, también un descenso en la expresión de miostatina. Por tanto, la artritis indujo un fenotipo inflamatorio en las células del músculo esquelético. El tejido muscular inflamado podría contribuir al proceso de pérdida muscular de la CR mediante un mecanismo autocrino de atrofia basado en la síntesis de factores proinflamatorios.