

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 3

1. El tratamiento con denosumab durante 10 años (10a) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis se asoció con una incidencia relativa de fractura sustancialmente inferior a su probabilidad basal FRAX estimada Jódar Gimeno E¹, Siris E², Pannacciulli N³, Miller PD⁴, Lewiecki EM⁵, Chapurlat R⁶, Wagman RB⁷, Kanis JA⁷

¹ Hospital Universitario Quirónsalud Madrid; ² Columbia University Medical Center, New York (Estados Unidos); ³ Amgen Inc, Thousand Oaks (Estados Unidos); ⁴ Colorado Center for Bone Research, Lakewood (Estados Unidos); ⁵ New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque (Estados Unidos); ⁶ Hôpital Edouard Herriot, Lyon (Francia); ⁷ University of Sheffield (Reino Unido)

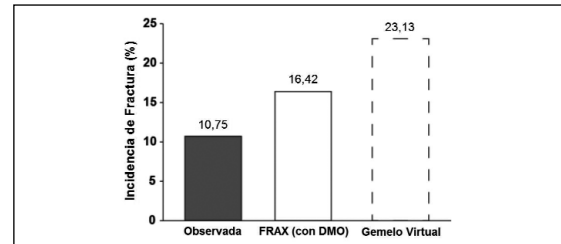
Objetivo: Denosumab (DMab) está aprobado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (OP) en riesgo alto de fractura. El ensayo FREEDOM controlado por placebo (pbo) y su Extensión (Ext) con tratamiento activo estudiaron la eficacia y seguridad de DMab hasta 10a. La falta de un grupo control a largo plazo en la Ext limita la capacidad para evaluar la eficacia a largo plazo. En este análisis se comparó la incidencia observada acumulativa a 10a de fractura grave osteoporótica (MOP; cadera, columna clínica, antebrazo, o húmero) y de cadera en sujetos que completaron la Ext con la probabilidad de fractura a 10a estimada en basal mediante FRAX¹. La tasa de fractura MOP a 10a también se comparó con la estimada para una cohorte hipotética de controles a 10a en pbo (gemelos virtuales).

Métodos: Los sujetos de este análisis recibieron 10a de DMab (3 años FREEDOM; 7 años Ext; 60 mg Q6M), completaron la visita a 10a, e incumplieron ≤ 1 dosis en FREEDOM y ≤ 1 dosis en la Ext (n=1.278). Se determinaron las estimaciones Kaplan-Meier de incidencia acumulada a 10a de fractura MOP y de cadera. También se calculó la probabilidad de fractura a 10a estimada por FRAX (con DMO CF) en el momento basal de FREEDOM. Se estimó la tasa de fractura MOP en una cohorte hipotética de controles pbo 10a (gemelos virtuales) usando un método de simula-

ción previamente descrito y características basales idénticas a las del grupo que completó los 10a con DMab^{2,3}.

Resultados: La incidencia observada de fractura acumulativa a 10a (IC95%) fue inferior a la probabilidad de fractura a 10a media (DE) estimada por FRAX, tanto para fractura MOP (10,75% [9,05%–12,46%] vs. 16,42% [9,06%]; Figura) como de cadera (1,17% [0,58%–1,76%] vs. 6,14% [6,52%]). La incidencia observada de fractura MOP acumulativa a 10a también fue significativamente inferior a la tasa de fractura estimada para los gemelos virtuales (10,75% [9,05%–12,46%] vs. 23,13% [17,76%–28,87%]; RR=0,49 [0,36–0,64]).

Figura. Incidencia de fractura MOP a 10a observadas, estimadas FRAX, y estimadas gemelos virtuales



Conclusiones: La incidencia de fractura con 10a de tratamiento con DMab en mujeres postmenopáusicas con OP fue inferior a la probabilidad a 10a estimada por FRAX para fractura MOP y de cadera. También fue inferior a la tasa de fractura MOP estimada en una cohorte hipotética de controles con 10a de pbo. Estos datos apoyan la eficacia a largo plazo de DMab en la reducción de fracturas MOP y de cadera.

¹ <https://www.sbef.ac.uk/FRAX/index.aspx>; ² Vittinghoff Stat Med 2010; ³ Papapoulos Osteoporos Int 2015.

2. Niveles bajos de fosfatasa alcalina: ¿podría ser hipofosfatasa?

Tornero C¹, Aguado P¹, García S¹, Tenorio JA¹, Lapunzina P², Heath K³, Buño A³, Iturzaeta JM³, Monjo I³, Plasencia C³, Balsa A³, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III (CIBERER)

¹ Servicio de Reumatología; ² Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM); ³ Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción: La presentación clínica de la hipofosfatasa (HPP) es variable y la forma del adulto, generalmente, cursa con sintomatología menos expresiva, pudiendo pasar desapercibida o llevar a diagnósticos y abordajes terapéuticos equivocados.

Objetivo: Realizar un despistaje de adultos con niveles bajos de fosfatasa alcalina (FA) que pudieran presentar HPP y analizar sus características clínicas y funcionales.

Métodos: Estudio transversal en el que se revisaron 1.536.711 determinaciones de FA pertenecientes a 386.356 pacientes entre 2009 y 2015. Los pacientes con al menos dos determinaciones < 35 UI/L y ninguna > 45 UI/L, constituyeron la población de estudio. Se identificaron 427 pacientes, de los cuales se excluyó a 31 por hipofosfatemia secundaria y a 13 por pérdida de seguimiento. Se contactó vía telefónica con 109 para realización de cuestionarios clínicos y se dividió a los pacientes en dos grupos en función de sus resultados genéticos (HPP TG+ y HPP TG-).

Resultados: En la tabla se adjuntan las características de los sujetos. De los 109, se dispone de 85 resultados genéticos: un 47% (40/85) presentó mutaciones patogénicas, cinco no reportadas previamente y el resto, de significado incierto. Se detectó a un paciente diagnosticado de HPP infantil, portador de mutaciones en heterocigosis compuesta y en el resto, mutaciones en heterocigosis asociadas a fenotipos menos severos. Nueve pacientes presentaron mutaciones relacionadas con odontoHPP. Se observó que los pacientes del grupo HPP TG+ presentaron mayor dolor osteomuscular (80 vs. 46,7%, $p=0,001$), anomalías dentarias (35 vs. 13%, $p=0,001$), pérdida dentaria (17 vs. 2%, $p=0,002$), fracturas de MTT (10 vs. 0%, $p=0,047$), mayor FRAX (mayor: $3,3 \pm 2,5$ vs. $2,2 \pm 1$, $p=0,02$ y cadera: $0,6 \pm 1$ vs. $0,2 \pm 0,2$, $p=0,02$) y niveles séricos de fósforo más altos ($4,1 \pm 0,8$ vs. $3,6 \pm 0,6$, $p=0,01$). Hubo una mayor tendencia a presentar condrocalcinosis, fracturas periféricas y cirugía ortopédica en este subgrupo. No hubo diferencias en debilidad, fracturas vertebrales, periartrosis calcificante, patología renal o uso de analgésicos. Dicho subgrupo mostró una tendencia a una mayor puntuación en la Escala EVA de dolor ($p=0,08$) y no hubo diferencias en capacidad funcional (HAQ).

Conclusiones: La prevalencia de HPP en pacientes con FA baja es elevada. En el adulto, se asocia a dolor osteomuscular, fracturas, anomalías y pérdida dentarias. Estos datos deben fomentar una actitud proactiva en su diagnóstico por parte del reumatólogo.

Características de los sujetos	Grupo HPP TG+	Grupo HPP TG-	P valor
Características demográficas			
Edad \pm DS, n/N	50,38 \pm 15,27 (40/40)	44,5 \pm 10,5 (45/45)	P=0,04
Género			P=0,01
- Masculino, n/N (%)	16/40 (40%)	7/45 (15,6%)	
- Femenino, n/N (%)	24/40 (60%)	38/45 (84,4%)	
Raza			NS
- Caucásica, n/N (%)	38/40 (95%)	45/45 (100%)	
- Hispana, n/N (%)	1/40 (2,5%)		
- Negra, n/N (%)	1/40 (2,5%)		
Características clínicas			
Dolor osteomuscular, n/N (%)	32/40 (80%)	21/45 (46,7%)	P=0,001
Debilidad muscular, n/N (%)	6/40 (15%)	3/45 (6,7%)	NS
Periartritis calcificante, n/N (%)	5/40 (12,5%)	3/45 (6,7%)	NS
Condrocalcinosis, n/N (%)	2/39 (5,12%)	0/45 (0%)	P<0,13
Fracturas periféricas, n/N (%)	18/39 (46,2%)	13/43 (30,2%)	P<0,14
Fracturas de metatarso, n/N (%)	4/39 (10,2%)	0/43 (0%)	P=0,047
Fracturas vertebrales, n/N (%)	3/37 (8,1%)	1/45 (2,2%)	NS
Anormalidades dentarias, n/N (%)	14/40 (35%)	6/45 (13,3%)	P=0,01
Pérdida dentaria prematura, n/N (%)	7/40 (17,5%)	1/45 (2,2%)	P=0,02
Cirugía ortopédica, n/N (%)	7/40 (17,5%)	2/45 (4,4%)	P=0,051
Uso medicación analgésica, n/M (%)	25/40 (62,5%)	23/45 (51,1%)	NS
Enfermedad renal, n/M (%)	5/39 (12,8%)	2/39 (5,12%)	NS
Índice de FRAX:			
Fractura mayor: (n/N)	3,3 \pm 2,5; (37/40)	2,2 \pm 1; (37/45)	P=0,02
Fractura de cadera: (n/N)	0,6 \pm 1; (37/40)	0,2 \pm 0,2; (37/45)	P=0,02
Datos bioquímicos			
Fosfatasa alcalina \pm DS; (n/N)	21,6 \pm 6,76; (38/40)	29,69 \pm 3,4; (45/45)	P=0,001
Calcio sérico \pm DS; (n/N)	9,43 \pm 0,4; (23/40)	9,27 \pm 0,3; (25/45)	P<0,14
Calcio urinario \pm DS; (n/N)	68,3 \pm 44,1; (4/40)	123; (1/45)	NS
Fósforo sérico \pm DS; (n/N)	4,11 \pm 0,78; (21/40)	3,57 \pm 0,6; (24/45)	P=0,01
Fósforo urinario \pm DS; (n/N)	238 \pm 354; (3/40)	(0/45)	
Evaluación de la calidad de vida			
Escala visual analógica (EVA) \pm DS; (n/N)	3,32 \pm 2,3; (38/40)	2,34 \pm 2,7; (45/45)	P=0,08
Capacidad funcional (HAQ) \pm DS; (n/N)	0,18 \pm 0,34; (40/40)	0,18 \pm 0,4; (45/45)	NS

3. Segunda fractura de cadera osteoporótica: incidencia, tendencia y factores clinicodemográficos asociados

Mazzucchelli R¹, Crespi N², Pérez Fernández E³, Pérez Hopkins J⁴, García Vadillo A⁵, Rodríguez Caravaca G⁶, Gil de Miguel A⁷, Carmona L⁷

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid); 2 Centro de Salud de La Rivota. Alcorcón (Madrid); 3 Unidad de Investigación. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid); 4 Centro de Salud Villaviciosa de Odón (Madrid); 5 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid; 6 Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid; 7 Instituto de la Salud Musculoesquelética (INMUSC)

Fundamento: Las personas mayores con fracturas de cadera por osteoporosis tienen un mayor riesgo de fracturas posteriores de cadera. Sin embargo, los marcadores de riesgo asociados con una segunda fractura de cadera no están claros ni son perfectamente conocidos.

Objetivo: El objetivo de este estudio es explorar la incidencia, tendencia, características demográficas y clínicas de la segunda fractura de cadera.

Material y métodos: Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo utilizando el CMBD de nuestro hospital. De los 3.430 pacientes mayores de 45 años que sufrieron una primera fractura de cadera durante el período de 1999 a 2011, se identificaron 223 pacientes que presentaron una segunda fractura de cadera. Los datos demográficos y comorbilidades se obtuvieron de la explotación del

CMBD. Se realizó un análisis de supervivencia (Regresión de Cox y Kaplan-Meier). Se calculó la tasa de incidencia, tendencia y riesgo (*hazard ratio*) para las variables clínicas y demográficas.

Resultados: La incidencia acumulada global de segunda fractura de cadera fue del 7,4%. En los hombres, fue del 4,5% y en las mujeres del 8,5%. La mediana de seguimiento entre la primera fractura de cadera y la segunda fue de 3,7 años (DE 3,18). La incidencia anual de primera fractura de cadera en población mayor de 45 años es de 290,5/100.000 (131,03 en hombres y 433,11 en mujeres). La incidencia anual de segunda fractura es de 956,67/100.000 (1052,06 mujeres y 595,48 hombres). El riesgo relativo (RR) de sufrir una segunda fractura de cadera es de 3,29 (IC del 95%: 2,86-3,76); En las mujeres de 2,43 (IC del 95%: 2,08-2,81) y en los hombres de 4,54 (IC del 95%: 3,02-6,58). Las variables clínico-demográficas que mostraron asociación estadísticamente significativa con segunda fractura de cadera fueron: mujer (HR=1,636; IC del 95%: 1,135-2,359), edad (HR=1,058, 95%CI 1,041-1,075), vivir en residencia de ancianos (HR=2,382, 95%CI 1,785-3,179), demencia (HR=1,585 IC del 95%: 1-2,511), presencia de úlceras por presión (HR=3,8852, 95%CI 1-15,53) y una variable con asociación inversa, obesidad (HR=0,363; IC del 95%: 0,135-0,976).

Conclusiones: La incidencia global de la segunda fractura de cadera es del 7,5%. El RR de sufrir una segunda fractura de cadera es de 2,43 en mujeres y 4,54 en hombres. Ser mujer, anciana y tener mala calidad de vida se asocia con presentar una segunda fractura de cadera.

4. Aumento de osteoblastogénesis humana en modelo murino inmunodeprimido mediante infusión intravenosa de células madre mesenquimales fucosiladas de médula ósea humana en dosis única. Datos finales de estudio preclínico

Cabañas Perianes V¹, García Bernal D¹, Algueró MC¹, García Hernández AM¹, Molina MM¹, Sánchez D¹, Ortiz MC¹, Sackstein R², Moraleda JM¹

1 Unidad de Terapia Celular y Trasplante Hematopoyético. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. IMIB. Universidad de Murcia; 2 Programa de Excelencia en glicociencia. Harvard Medical School. Universidad de Harvard. Boston (Estados Unidos)

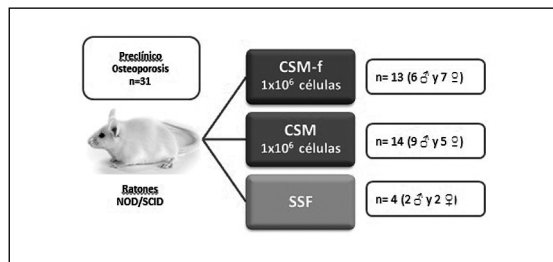
Introducción: Las células madre mesenquimales estromales (CSM) se diferencian a osteoblastos (OB) y regulan la homeostasis ósea, alterada en la osteoporosis. El tropismo óseo de las CSM tras su infusión intravenosa depende de su interacción con la E-selectina del endotelio vascular como primer paso para su trans migración al tejido óseo. La fucosilación *ex vivo* del antígeno de membrana CD44 de la CSM permite generar la glicofoma sialofucosilada de CD44 (HCELL), el ligando más potente de E-selectina.

Objetivo: En este estudio se evaluó la seguridad y eficacia de la infusión intravenosa de CSM de médula ósea humana fucosilada (CSM-f) en un modelo murino inmunodeprimido (NOD/SCID).

Material y métodos: La distribución por grupos de animales y tratamiento se muestran en la figura. La toxicidad aguda y crónica fueron evaluadas mediante score clínico, parámetros analíticos, histología y biodistribución mediante qRT-PCR. La estabilidad genética de las células cultivadas fue evaluada mediante cariotipo. La eficacia para la osteoformación se analizó mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo policlonal anti-osteocalcina (OC) humana.

Resultados: No se produjo ningún fallecimiento inesperado, ni signos de toxicidad aguda. Se detectaron algunas áreas inflamatorias localizadas en los pulmones en un 15%, 42% y 25% de los

ratones infundidos con CSM-f, CSM y solución salina fisiológica (SSF), respectivamente ($p > 0,05$). La biodistribución fue normal en todos los ratones a excepción de un ratón (CSM sin fucosilar), que mostró expresión de los genes humanos en pulmón a las 12 semanas post-infusión. Se observaron OB humanos osteocalcina positivos en el 100% de los ratones infundidos con CSM-f, en el 62,5% de los infundidos con CSM, y ninguno en los de SSF ($p < 0,05$). Además, los ratones infundidos con CSM-f mostraron un mayor número de OB humanos OC positivos, en secciones de tibia y calota, respecto a los infundidos con CSM no fucosiladas (32 [10-49,5] vs. 5,5 [0-10,5]) (** $p < 0,01$). Los OB humanos fueron detectados en hueso desde la 5ª a la 12ª semana post-infusión.



Conclusiones: La infusión de CSM-f resultó factible y segura en nuestro modelo, y generó OB humanos en el hueso de ratón. Estos resultados han sido la base preclínica para el inicio de un ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con OP con CSM-f (EudraCT 2012-005814-20).

El trabajo ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del ISCIII (PI12/00760).

5. ¿Es la proporción fractura mayor/fractura de cadera la razón de la infraestimación del riesgo de fractura mayor por la versión española del FRAX?

Gómez Vaquero C, Valencia L, Santana M, Juárez P, Lluch J, Michelena X, Morales I, Zacarías A

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet (Barcelona)

Mientras que la estimación de la probabilidad esperada de presentar una fractura de cadera (FC) en los siguientes 10 años se ajusta a la observada, la versión española del FRAX infraestima el riesgo de fracturas mayores osteoporóticas (FM).

En España, y en otros muchos países, se dispone de suficientes datos epidemiológicos de fractura de cadera pero no del resto de fracturas mayores. Para soslayar este problema en la construcción del algoritmo del FRAX, para calcular el riesgo de fractura mayor, se aplicó la proporción entre fracturas mayores y fracturas de cadera extraída de los estudios epidemiológicos suecos, realizados en Malmö. Autores españoles¹, basándose en la proporción FM/FC resultante de sus estudios, han sugerido que una de las razones que podrían explicar la infraestimación del riesgo de FM por la versión española del FRAX sería que la proporción fuera diferente en España.

Objetivos: Calcular la proporción FM/FC en pacientes españoles y compararla con la sueca.

Métodos: La Unidad de Fracturas del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) realiza la identificación de todos los tipos de fracturas por fragilidad desde el 1 de mayo de 2015 en pacientes de edad igual o superior a 50 años. Para este estudio, hemos

incluido las fracturas identificadas desde el 1 de diciembre de 2015 al 30 de noviembre de 2016. Para el cálculo de la proporción FM/FC sueca, se han utilizados los datos publicados en².

Resultados: En el período descrito, se identificaron 605 fracturas (471 en mujeres y 134 en hombres). Ciento setenta y seis fracturas fueron de cadera, 118 vertebrales, 99 de antebrazo distal y 76 de húmero. Ciento treinta y seis fracturas por fragilidad de otras localizaciones (23%) no se contabilizan para el cálculo del riesgo de fractura ni están incluidas en la predicción resultante. La proporción FM/FC por sexo, décadas y procedencia se muestra en la tabla. No se ha calculado la proporción en mujeres españolas de 50-59 años porque en esa franja de edad no se identificó ninguna fractura de cadera y la proporción tendía a infinito.

	50-59	60-69	70-79	80-89	50-89
Mujeres Malmö	13,44	5,91	3,60	2,21	2,90
Mujerex HUB	-	5,91	4,00	1,96	3,08
Hombres Malmö	4,85	4,82	2,91	2,07	2,51
Hombres HUB	3,33	3,17	3,56	2,00	2,71

Conclusiones: Las proporciones fractura mayor/fractura cadera detalladas por décadas son similares en la población española y la sueca. Según nuestros datos, no parece que esta proporción sea la razón de la infraestimación del riesgo de fractura mayor por la versión española del FRAX.

1 González-Macias J et al. Bone 2012;50:373-377; 2 Kanis JA et al. Osteoporos Int 2000; 11:669-674.

6. ¿Es el ADN libre circulante en suero un biomarcador del hueso?

Del Real A, Pérez Campo FM, García Ibarbia C, Sañudo C, Alonso MA, Sumillera M, Riancho JA

Servicios de Medicina Interna y Traumatología. Hospital UM Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander

La metilación de ADN es un conocido mecanismo de regulación epigenética, con marcas y perfiles específicos y variables según el tejido de origen. El ADN libre circulante ("cell free DNA" o cfDNA) es ADN que se puede encontrar libre en fluidos como la orina, el líquido sinovial o el suero. Es de especial interés por su potencial como marcador molecular, fácil de obtener sin requerir procedimientos invasivos.

El objetivo de este estudio fue caracterizar la metilación de la región promotora del gen de la esclerostina (SOST) en el ADN libre circulante y compararla con la del ADN de las células sanguíneas y del hueso.

Se obtuvieron muestras de sangre, suero y hueso de pacientes con fractura de cadera (n=30). Asimismo, se obtuvieron muestras de suero de pacientes con osteoporosis, en situación basal y tras 6 meses de tratamiento con alendronato, denosumab o PTH (n=28).

Se aisló el ADN mediante procedimientos convencionales y se analizó el grado de metilación de tres CpGs del promotor de SOST mediante pirosecuenciación. Asimismo, se determinaron los niveles circulantes de esclerostina mediante ELISA (TecoMedical).

Los porcentajes de metilación de las tres CpGs fueron 84±11, 86±10 y 70±10 en suero; 94±3, 94±3 y 75±7 en sangre; 87±4, 87±4 y 73±4 en hueso. La metilación del ADN de las células sanguíneas fue consistentemente mayor que la encontrada en suero o en hueso. La metilación en suero y hueso fue similar y con tendencia a la correlación positiva significativa (r=0,56). No hubo diferencias en la metilación del ADN circulante al comparar los valores pre y post-tratamiento, si bien tampoco encontramos diferencias en los niveles de esclerostina circulante.

En conclusión, nuestros datos muestran una correlación entre la metilación del promotor de esclerostina en suero y en hueso. Además, esta metilación es distinta a la hallada en las células sanguíneas. Estos resultados indican que los fragmentos de ADN circulante correspondientes al gen SOST no proceden preferentemente de las células sanguíneas, sino que tienen otros orígenes, presumiblemente las células óseas. Si estos hallazgos se confirman, cabría plantearse el uso del suero como "biopsia molecular líquida" no invasiva del hueso.

Financiado con una beca ISCIII PI12/615.