

6. Estudio de los niveles de vitamina D en mujeres con cáncer de mama comparados con mujeres sanas en población mediterránea

Pineda-Moncusí M¹, García-Pérez MA², Aymar I^{1,3}, Servitja S¹, Tusquets I¹, Díez-Pérez A^{1,3}, Cano A¹, García-Giralt N¹, Nogués X^{1,3}

1 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona; 2 Departamento de Genética e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia; 3 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona; 4 Departamento de Oncología Médica. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Barcelona; 5 Departamento de Pediatría. Obstetricia y Ginecología e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia

Introducción: La vitamina D se ha asociado a la mejora de la supervivencia en cáncer de mama (CM) y a la prevención de efectos musculoesqueléticos derivados del uso de inhibidores de la aromatasa.

Objetivo: Evaluar los niveles de vitamina D en pacientes postmenopáusicas con CM en estadio temprano comparado con una población de mujeres postmenopáusicas sanas de la misma región del Mediterráneo.

Material y método: Se recogieron datos de 691 mujeres postmenopáusicas con CM con receptores hormonales positivos, recientemente intervenidas (CM-Reciente) o después de un mínimo de 2 años desde la intervención (CM-Posterior), en la cohorte B-ABLE. Se estratificaron según si habían recibido quimioterapia (QT- y QT+). Los niveles séricos de 25(OH)D (VitD) fueron categorizados como óptimos (≥ 30 ng/ml), insuficientes (< 30 ng/ml y

≥ 10 ng/ml), o deficientes (< 10 ng/ml). Se compararon los niveles de VitD de las pacientes con los niveles de 294 mujeres sanas (no-CM) mediante una regresión lineal, estimando los β -coeficientes de cada grupo y usando el grupo no-CM como referencia. El análisis se ajustó por edad, índice de masa corporal, y estación de extracción de la VitD.

Resultados: Los niveles de VitD fueron deficientes en el 23,7% de las pacientes CM-Reciente, 17,7% en las CM-Posterior y 1,4% de las mujeres no-CM. Sin embargo, se observó que la mayoría de las mujeres mostraban niveles de VitD insuficientes sin importar el grupo de estudio. Las pacientes CM-Reciente y CM-Posterior mostraron niveles de VitD inferiores a las participantes no-CM (β -coeficientes ajustados: -4,84 [IC 95%: -6,56 a -3,12] y -2,05 [IC 95%: -4,96 a -0,14], respectivamente).

Dentro de las pacientes con CM, los niveles de VitD más bajos se encontraron en las pacientes CM-Reciente con quimioterapia (QT+) ($p < 0,001$), mientras que no se observaron diferencias entre los grupos CM-Reciente (QT-), CM-Posterior (QT-) y CM-Posterior (QT+). De este modo, considerando solo las pacientes con quimioterapia, aquellas que acababan de finalizar el tratamiento [grupo CM-Reciente (QT+)] mostraron valores de VitD significativamente menores que las pacientes con un mínimo de 2 años desde la QT [grupo CM-Posterior (QT+)] ($p < 0,0001$).

Conclusiones: Se ha detectado una reducción severa de los niveles de VitD en las pacientes con cáncer de mama, en especial inmediatamente después del tratamiento con quimioterapia. Estos niveles parecen recuperarse parcialmente después de 2 años, pero seguirían siendo menores que la población sana.

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 2

1. Obesidad infantil y riesgo de fractura: estudio de cohorte con 466.000 niños y hasta 11 años de seguimiento

Martínez-Laguna D^{1,2,3}, Poveda JL^{2,3}, Reyes C^{2,3}, Bont J de¹, Carbonell-Abella C^{1,2,3}, Duarte-Salles T¹, Prieto-Alhambra D^{2,3,5}

1 Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut; 2 Grupo de Investigación GREMPAL. IDIAP Jordi Gol. Universitat Autònoma de Barcelona; 3 CIBER Fragilidad y Envejecimiento; 4 IDIAP Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona; 5 Nuffield Department of Orthopaedics. Rheumatology and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford. UK

Introducción: A medida que la obesidad infantil aumenta en nuestra población, existe un interés creciente en el impacto que ésta tiene sobre la salud ósea.

Objetivo: Analizar si existe una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) infantil y el riesgo de fractura.

Material y método: Estudio de cohorte prospectiva. Se seleccionaron todos los niños con una medición válida de IMC en atención primaria a la edad de 4 años (± 6 meses) entre 2001 y 2013 en la base de datos SIDAP, que contiene información clínica anonimizada de más de 5,5 millones de pacientes de Catalunya. Los sujetos fueron seguidos hasta la edad de 15 años, la pérdida de seguimiento, la defunción o hasta la finalización del estudio (31/12/2016).

Las fracturas se definieron utilizando códigos CIE-10 y se calculó la incidencia acumulada (IC) infantil (edad 4 a 15 años) por loca-

lización anatómica. Se estratificó por categoría de IMC (según clasificación de la OMS 2007). Mediante modelos de regresión de Cox se estimó el estimó el *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza 95% [95%IC], según el IMC.

Resultados: De 466.997 niños incluidos, 9.250 (2,0%) eran obesos, 26.526 (5,7%) tenían sobrepeso y 540 (0,1%) tenían bajo peso. Se identificaron 20.878 fracturas incidentes. La IC de fractura de extremidad superior en niños con obesidad fue de 76,1 por 10.000 [IC 95% 58,4-81,1] y de 62,1 [59,8-63,4] en niños con normopeso. La IC de fractura de extremidad inferior fue 28,7 por 10.000 [18,0-34,1] en la obesidad y 15,1 [13,9-15,7] en normopeso.

Considerando el IMC como una variable continua, los HR ajustados fueron de 1,05 [1,03-1,06] por cada aumento de 1 desviación estándar para fracturas de antebrazo; 1,08 [1,05-1,12] para fracturas de mano; 1,14 [1,09-1,20] para fracturas de tobillo y 1,15 [1,10-1,19] para fracturas de pie. Según las categorías de la OMS, los niños con obesidad tenían un HR ajustado de 1,14 [1,0-1,29] para fracturas de antebrazo; 1,37 [1,14-1,66] para fracturas de mano; 1,66 [1,32-2,10] para fracturas de pie y 1,81 [1,37-2,37] para fracturas de tobillo. El ajuste adicional por el peso al nacer (disponible en 310.751 niños) no afectó estas estimaciones.

Conclusiones: La obesidad infantil se asocia a un mayor riesgo de fracturas de antebrazo, mano, tobillo y pie. El efecto del aumento del IMC sobre el riesgo de fractura en adultos parece observarse también en la población infantil.

2. Evaluación de la densidad mineral ósea por DEXA y volumétrica mediante software 3D-SHAPER de pacientes adultos con hipofosfatasa del adulto comparada con pacientes con hipofosfatemia persistente y estudio genético HPP negativo

Tornero C¹, Coronado M², Humbert L³, Monachello D³, García S¹, Domínguez L¹, Balsa A¹, Aguado P¹

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz; 2 Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz; 3 Unidad Musculoesquelética. Galgo Medical. Barcelona

Introducción: La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad rara caracterizada por un déficit de mineralización ósea y, por tanto, una mayor susceptibilidad a presentar fracturas, especialmente atípicas o por estrés. Existe poca evidencia sobre la densidad mineral y microarquitectura ósea de adultos con HPP. Estudios recientes apuntan que la densitometría ósea pudiera no predecir adecuadamente su riesgo de fractura y señalan el interés de profundizar en el estudio de la microarquitectura ósea.

Objetivo: Comparar la densidad mineral ósea y distribución de la masa ósea cortical y trabecular en fémur proximal de pacientes con fosfatasa alcalina (FA) persistentemente baja e HPP confirmada genéticamente (HPP TG +) con un grupo de sujetos con la misma anomalía bioquímica y estudio genético negativo (HPP TG -).

Métodos: Se incluyó a 52 sujetos con niveles persistentemente bajos de FA -al menos dos determinaciones < a 35 UI/l y ninguna > a 45 UI/L- y estudio genético para detección HPP realizado. Se dividió a los pacientes en dos grupos, emparejados por edad y sexo, en función de que las determinaciones genéticas resultasen positivas o negativas y se realizó estudio densitométrico mediante DXA (GE-LUNAR iDXA). Se analizó la densidad mineral ósea volumétrica a partir de las imágenes DXA de cadera mediante software 3D-SHAPER (v2.7, Galgo Medical).

Resultados: Las características clínicas, hallazgos densitométricos y de densidad ósea volumétrica se adjuntan en la Tabla. En el estudio densitométrico, los pacientes HPP TG + presentaron una densidad mineral ósea menor en cuello de fémur con respecto al grupo HPP TG-(0,970±0,127 g/cm² y 0,886±0,116 g/cm², respectivamente; p=0,017). La densidad mineral ósea en cadera total tam-

bién fue inferior en el primer grupo, aunque sin alcanzar significación (p=0,08). En el estudio 3D-Shaper, se observó, de forma similar, que la densidad mineral ósea volumétrica cortical en cuello femoral fue inferior en el grupo HPP TG+(873,6±84,4 g/cm³) en comparación con el HPP TG(819,4±95,3 g/cm³), p=0,035. No se observaron diferencias en la densidad volumétrica trabecular (p=0,117).

	TG HPP-	TG HPP+	P-valor
Datos clínicos			
Edad (años ± DE)	48,6±10,7	48,3±15,1	0,937
Peso (kg ± DE)	66,9±14,7	71,2±15,1	0,306
Talla (cm ±DE)	163,2±6,9	164,2±7,3	0,615
IMC (kg/m² ± DE)	25,0±4,3	26,3±4,5	0,286
Densitometría ósea			
DMO cuello fémur (g/cm² ± DE)	0,970±0,127	0,886±0,116	0,017
DMO trocánter (g/cm² ± DE)	0,806±0,138	0,757±0,097	0,141
DMO diálisis (g/cm² ± DE)	1,181±0,142	1,121±0,151	0,145
DMO total (g/cm² ± DE)	1,005±0,125	0,945±0,115	0,080
3D-SHAPER			
DMOs cortical total (mg/cm² ± DE)	167,3±25,3	155,8±19	0,070
DMOv cortical (mg/cm³ ± DE)	873,6±84,4	819,4±95,3	0,035
DMOv trabecular total (mg/cm³ ± DE)	179,1±39,2	161,6±39,9	0,117
DMOv integral total (mg/cm³ ± DE)	340,9±51,1	313±58,9	0,074

Conclusión: Los pacientes HPP-TG + presentaron menor densidad mineral ósea en cuello femoral medida por DXA y una menor densidad mineral ósea cortical en el estudio 3D. No hubo diferencias en la densidad mineral ósea trabecular. El valor de estos hallazgos y su utilidad para la predicción del riesgo de fractura en estos pacientes debe ser dilucidado.

3. Papel de la β-catenina en las acciones moduladoras de espondina-2 sobre el eje OPG/RANK-L y en la adhesión de células tumorales en el microambiente óseo

Álvarez-Carrión I¹, Gutiérrez-Rojas I¹, Arduro JA^{1,2}, Alonso V^{1,2}

1 Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Universidad San Pablo CEU. Madrid; 2 Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. CEU Universities. Madrid

Introducción: El hueso es un órgano frecuentemente infiltrado por la diseminación metastásica de tumores sólidos. Datos previos de nuestro grupo han demostrado cambios en la microarquitectura ósea y genes del metabolismo óseo antes del establecimiento de tumor. Tales cambios fueron inducidos por la espondina-2, factor soluble tumoral prostático. La espondina-2 comparte dominios estructurales con la familia de la R-espondina, la cual se ha demostrado que induce cambios en el hueso a través de la vía de señalización de B-catenina. Hipotetizamos que los cambios inducidos en el microambiente óseo podrían estar en parte mediados por dicha vía de señalización.

Objetivo: Analizar el papel de la vía de señalización de la B-catenina en el efecto de la espondina-2 sobre el microambiente óseo.

Material y métodos: Utilizamos un modelo de tumor de próstata inducido por inyección ortotópica de células de adenocarcinoma TRAMP-C1 en ratones C57BL/6. Las células TRAMP-C1 se silenciaron con siRNAs específicos de espondina-2. Evaluamos la

capacidad de adhesión de células TRAMP-C1 al endostio *ex vivo* y a superficies cubiertas con colágeno, pre-osteoblastos MC3T3-E1 u osteocitos MLO-Y4 previamente tratadas o no con espondina-2 (5 ng/mL) *in vitro*. Se compararon los niveles de proteína B-catenina total y p B-catenina en MC3T3-E1 tratadas o no con espondina-2 por inmunodetección y por inmunofluorescencia. Además, se estudió la expresión de genes del eje OPG/RANK-L en células con β-catenina silenciada y estimuladas con espondina-2.

Resultados: Fémures de ratones con tumores prostáticos mostraron mayor adhesividad a células TRAMP-C1 respecto a ratones control y silenciados para espondina-2. Las células TRAMP-C1 se adhirieron preferentemente a superficies cubiertas por células MC3T3-E1 y MLO-Y4 estimulados con espondina-2 en comparación con células no tratadas o a superficies colagenizadas o no. Estos efectos fueron independientes a la activación de B-catenina. La estimulación de las células MC3T3-E1 con espondina-2 indujo un incremento de los niveles proteicos de B-catenina total y una disminución de p β-catenina. La espondina-2 también fue capaz de inducir la translocación de β-catenina al núcleo. Espondina-2 indujo un aumento de la relación OPG/RANK-L que fue inhibida por el silenciamiento de B-catenina en MC3T3-E1.

Conclusiones: Espondina-2 induce adhesión a células óseas y aumenta la relación OPG/RANK-L por mecanismos independientes y dependiente de B-catenina, respectivamente.

4. El cilio primario en osteocitos es necesario para la comunicación osteocito-osteoclasto

Tirado Cabrera I^{1,2}, Cadenas Martín M^{1,3}, Martín Guerrero E¹, Buendía I¹, Bravo B^{1,2}, Ardura JA^{1,2}, Rodríguez de Gortázar A^{1,2}

1 Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Universidad San Pablo CEU. Madrid; 2 Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. CEU Universities. Madrid; 3 Master Universitario Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. CEU Universities. Madrid

Introducción: Los osteocitos, el tipo de célula más abundante en hueso, regulan el mantenimiento del hueso alterando la función de osteoblastos y osteoclastos. Diferentes estudios han demostrado que la apoptosis del osteocito precede a la resorción ósea. La mecanotransducción induce señales en el osteocito que protegen de la muerte por apoptosis, mientras que osteocitos no sometidos a estímulos mecánicos son más susceptibles a la muerte por apoptosis y son capaces de reclutar precursores osteoclastóticos por señales aún no bien conocidas. La activación del PTHrP ejerce efectos similares en los osteocitos. En el presente trabajo hipotetizamos que la mecanotransducción en los osteocitos requiere la implicación del cilio primario, un orgánulo especializado en la captación de estímulos mecánicos, y que esta activación desencadena la liberación de factores que modulan el reclutamiento de precursores osteoclastóticos.

Objetivo: Estudiar la implicación del cilio primario en las señales inducidas en el osteocito por la mecanotransducción, o por la PTHrP (1-37), que afectan al reclutamiento de los precursores osteoclastóticos.

Materiales y métodos: Osteocitos MLO-Y4 se estimularon mecánicamente por flujo de fluido continuo (10 min, 10 dynas/cm²) o por un ligando de PTHrP, la PTHrP (1-37), en células con o sin cilio primario (por silenciamiento de la proteína IT88, necesaria para la formación del cilio) y se recogieron los medios condicionados (MC) y la proteína total. Se realizaron estudios de migración de la línea celular RAW 264.7 con estos MC, y se analizaron mediante *western blot* las quimioquinas MCP-1, RANTES y HMGB1.

Resultados: Los MC de las MLO-Y4 estimuladas mecánicamente o con la PTHrP (1-37) frenaron la migración de los preosteoclastos RAW 264.7, en comparación con los MC de las MLO-Y4 tratados en condiciones estáticas. Sin embargo, estos resultados fueron revertidos al silenciar el cilio primario. Además, tanto la estimulación mecánica como la PTHrP (1-37) inhibieron la expresión proteica y la secreción de las quimioquinas MCP-1, RANTES y HMGB1 en las células MLO-Y4.

Conclusión: El cilio primario en osteocitos parece ser necesario para la inducción de señales que permiten la comunicación de estas células con los precursores de osteoclastos.

5. Periostina y fosfatasa ácida resistente a tartrato 5b como marcadores de actividad en la enfermedad ósea de Paget

Guañabens N, Filella X, Flórez H, Ruiz-Gaspá S, Conesa A, Peris P, Monegal A, Torres F

Unidad de Patología Metabólica Ósea. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERebd. Universidad de Barcelona. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Castellón. Plataforma de Bioestadística y Gestión de Datos. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La periostina es una proteína matricelular con una ubicación preferencial en hueso cortical y tejido perióstico, y la fosfatasa ácida resistente a tartrato 5b (TRAP5b) es un marcador del número de osteoclastos. En la enfermedad ósea de Paget hay un aumento del grosor cortical, de la aposición perióstica y del número de osteoclastos.

Objetivos: Analizar si la periostina es un biomarcador para la enfermedad ósea de Paget y si está asociada con su actividad. Además, determinar si TRAP5b es un marcador diagnóstico y de actividad de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 41 pacientes con enfermedad ósea de Paget (13M/28F; 71,1±11,8 años). 70,7% tenían una enfermedad activa, definida por una fosfatasa alcalina total superior al límite alto de la normalidad. Se obtuvieron muestras de sangre y orina entre las 8:00 y 10:00, después de un ayuno noc-

turno. Se determinaron en suero los valores de periostina y TRAP5b con ensayos ELISA (Biomedica e IDS, respectivamente). Además, se determinaron los valores séricos de PINP, CTX, FAO y NTX urinario. Los valores de referencia para periostina y TRAP5b se obtuvieron de 38 sujetos sanos.

Resultados: Los valores de periostina no difirieron entre pacientes y controles (966±210 vs. 992±175 pmol/L, p=0,553), entre pacientes con y sin enfermedad activa (967±171 vs. 1052±176 pmol/L, p=0,160), afección o no de huesos largos (1.022±146 vs. 952±204 pmol/L, p=0,209), enfermedad monostótica o polioestótica (990±982 vs. 988±143 pmol/L, p=0,897) y tratamiento previo con bisfosfonatos (964±199 vs. 1007±163 pmol/L, p=0,471). No se observaron correlaciones significativas entre periostina y ninguno de los marcadores del recambio óseo, excepto para TRAP5b (r=0,312, p=0,047). Los valores de TRAP5b fueron significativamente más altos en pacientes que en controles (4,41±1,77 vs. 3,24±0,95 U/L, p=0,0005), se correlacionaron con PINP, CTX, FAO y uNTX, y mostraron una alta capacidad predictiva de enfermedad de Paget (ROC: 0,715 [IC 95%: 0,600-0,829]), particularmente cuando se combinaban con edad y sexo (ROC: 0,919 [IC del 95%: 0,858-0,979]).

Conclusiones: La periostina sérica no es útil para evaluar la enfermedad ósea de Paget. Por el contrario, TRAP5b puede ser un marcador útil en el diagnóstico y valoración de la actividad de esta enfermedad.

6. El tratamiento antiosteoporótico en la cohorte ESOSVAL durante 2010-2015: intensa reducción y mantenimiento de la inadecuación

Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)

Introducción: Describir la evolución del uso de fármacos antiosteoporóticos en los pacientes de la cohorte ESOSVAL según características sociodemográficas y clínicas en el periodo 2010-2016.

Material y método: Estudio de cohortes prospectivo (cohorte ESOSVAL), que incluye 11.035 personas ≥50 años en el momento del reclutamiento (2010) y residentes en la Comunidad Valenciana, que fueron seguidos hasta 31/12/2015 para identificar los tratamientos antiosteoporóticos recibidos. Se analizó el porcentaje mensual de sujetos tratados (total y por tipo de fármaco) según sexo (M/H), edad, fractura previa y riesgo FRAX de fractura de cadera a los 10 años ≥3%.

Resultados: El 13,6% de la cohorte recibía tratamiento en 2010 (M: 26,2%; H: 1,8%) frente a sólo el 6% a final de 2015 (M: 10,9%; H:

1,0%; reducción relativa de riesgo (RRR): M: -58%; H: -44%). Por grupos edad la reducción fue más acusada en ≥65 años (del 17,3% al 7,4%; RRR: -57%) que en <65 años (del 10,5% al 4,9%; RRR: -53%). El tratamiento en personas con riesgo FRAX de fractura de cadera ≥3% pasó del 25,8% al 11,3% (RRR: -56%) por cifras del 11,5% al 5,1% (RRR: -55%) para las de riesgo <3% mientras que en personas con fractura previa pasó del 34,7% al 14,6% (RRR: -58%) vs. del 11,7% al 5,2% (RRR: -55%) para las que no tenían este antecedente. El número de recetas dispensadas pasó de 19.264 en 2010 a 7.582 en 2015, manteniendo la pendiente descendente todo el periodo. Todos los fármacos -excepto denosumab- disminuyen en el periodo, aunque el uso de teriparatida empieza a recuperarse en 2014. El consumo de calcitoninas y ranelato de estroncio desaparece en el periodo (esperable en relación a las alertas de la AEMPS y la suspensión/pérdida de indicación).

Conclusiones: Durante 2010-2015 se produjo una fuerte reducción de la utilización de fármacos antiosteoporóticos, similar entre personas de alto y bajo riesgo de fractura osteoporótica, sugiriendo un mantenimiento de la inadecuación de estos tratamientos a pesar del descenso progresivo de su prescripción.