

Comunicaciones orales

SESIÓN 1

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Cambios locales de densidades volumétricas cortical y trabecular con la edad en población española, utilizando modelos 3D de fémur proximal basados en DXA: Proyecto SEIOMM - 3D-SHAPER

Casado Burgos E², Di Gregorio S¹, González Macías J³, Olmos Martínez JM³, Valero Díaz de Lamadrid MC³, Arboiro Pinel RM⁴, Díaz Curiel M⁴, Vázquez Gámez MA⁵, Giner García M⁵, Montoya García MJ⁵, Cortés Berdonces M⁶, Jódar Gimeno E⁶, Barceló Bru M⁷, Pérez Castrillón JL⁸, García Fontana B⁹, Muñoz Torres M⁹, Aguado Acín P¹⁰, Tornero Marín C¹⁰, Sosa Henríquez M¹¹, Hawkins F¹², Martínez Díaz-Guerra G¹², Pino Montes J del¹³, Humbert L¹⁴, López Picazo M¹⁴, Winzenrieth R¹⁴, Río Barquero L del¹

1 Cetir Grup Medic. Barcelona; 2 Hospital Parc Tauli. Sabadell; 3 Hospital Marqués de Valdecillas. Santander; 4 Fundación Jiménez Díaz. Madrid; 5 Hospital Virgen Macarena. Sevilla; 6 Hospital Ruber Juan Bravo Quirón Salud. Madrid; 7 Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; 8 Hospital Río Hortega. Valladolid; 9 Hospital Universitario San Cecilio. Granada; 10 Hospital Universitario La Paz. Madrid; 11 Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria; 12 Hospital 12 de Octubre. Madrid; 13 Hospital Universitario. Salamanca; 14 Galgo Medical. Barcelona

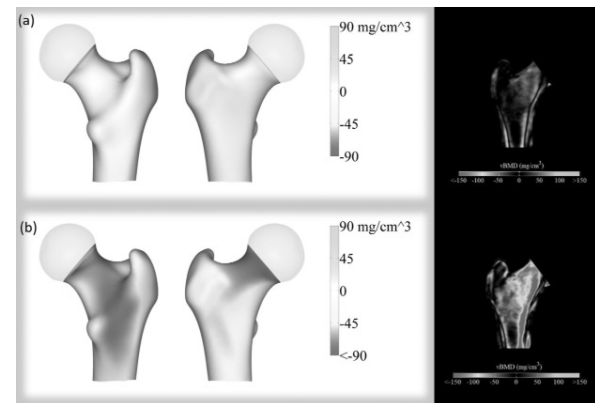
Introducción: El objetivo fue evaluar los cambios locales de densidad volumétrica relacionados con la edad en el hueso trabecular y cortical de fémur proximal, utilizando modelos 3D-DXA.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metodología: Se diseñó un modelo de microsimulación con 5 años de seguimiento del modelo FLS en comparación con la atención estándar de la fractura en personas mayores de 50 años. Se han tenido en cuenta el impacto en la salud, así como los recursos sanitarios y sociales que supondría la implementación FLS.

Se incluyeron datos preliminares de riesgo de fractura, identificación, investigación e inicio de prescripción farmacológica, efectividad, mo-

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

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

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

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

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

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

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

Desarrollamos un modelo in vivo pre-metastásico de cáncer de próstata basado en la implantación ortotópica de células de adenocarcinoma prostático TRAMP-C1 silenciadas control ("scrambled" siARN) o para mindin (mindin siARN) en ratones inmunocompetentes C57BL/6. Ratones sin TRAMP-C1 implantadas se usaron como control. Estudiamos en las tibias de los 3 grupos la expresión génica de marcadores de polarización de macrófagos M1: Inhibina, Flt1, Egl3 y Mmp12, y de macrófagos M2: IL-10, Fcrl2, CD206 y F4/80. En pa-

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

Los marcadores de polarización M1 no mostraron cambios de expresión génica en las tibias de los 3 grupos del modelo, ni en macrófagos RAW264.7 estimulados con mindin. Por el contrario, se observó que los marcadores M2: IL-10 y Fcrl2 aumentaron su expresión en tibias de ratones TRAMP-C1 "scrambled" siARN en comparación con las tibias de ratones control que no presentaban tumor primario. Los niveles retornaron a valores control en ratones mindin siARN. Los marcadores M2 CD206 y F4/80 no mostraron cambios. La estimulación de macrófagos RAW con mindin indujo sobreexpresión génica de IL-10, CD206 y Fcrl2. Los resultados histomorfométricos revelaron un descenso del número y grosor de trabéculas y del volumen óseo, aumento de la separación trabecular y expresión de TRAP así como del número de osteoclastos y osteoblastos en huesos de ratones TRAMP-C1 "scrambled" siARN comparados con huesos control. Todos estos cambios se revirtieron en los huesos de animales TRAMP-C1 mindin siARN.

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

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

Ortiz S, Di Gregorio S, Río L del

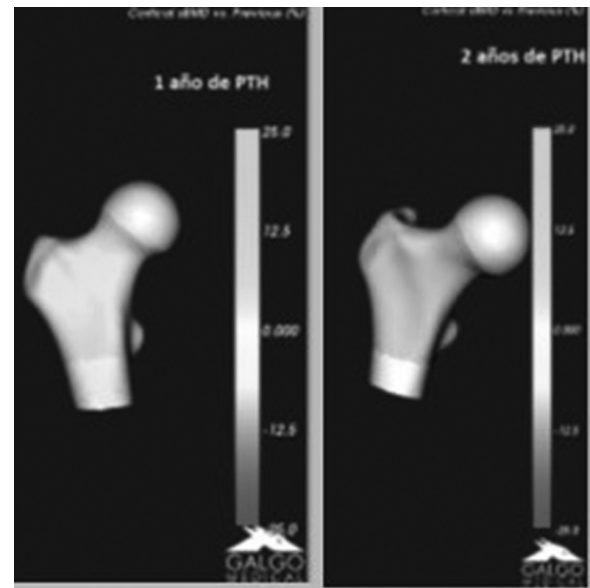
Cetir. Ascires. Barcelona

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

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

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

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



obesos, ambos parámetros fueron significativamente más altos.

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

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