

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 3

1. Metaanálisis de 4 ensayos clínicos (ECA's) de denosumab (DMAB) en comparación con bifosfonatos (BF) en mujeres postmenopáusicas tratadas previamente con bifosfonatos orales

Malouf-Sierra J¹, Miller P², Pannacciulli N³, Singer A⁴, Czerwinski E⁵, Bone HG⁶, Wang C⁷, Wagman RB³, Brown JP⁷

¹ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, España; ² Colorado Center for Bone Research, EE.UU.; ³ Amgen Inc, EE.UU.; ⁴ Centro Médico de la Universidad de Georgetown, EE.UU.; ⁵ Centro Médico de Cracovia, Polonia; ⁶ Michigan Bone and Mineral Clinic, EE.UU.; ⁷ CHU de Québec Research Centre y Universidad Laval, Canadá

Introducción: En pacientes (pts) tratadas previamente con BF orales, 4 ECA's mostraron mayor aumento de DMO con el cambio a DMAB que con la continuación de BF (Kendler JBMR 2010; Recknor Obstet Gynecol 2013; Roux Bone 2014; Miller JCEM 2016).

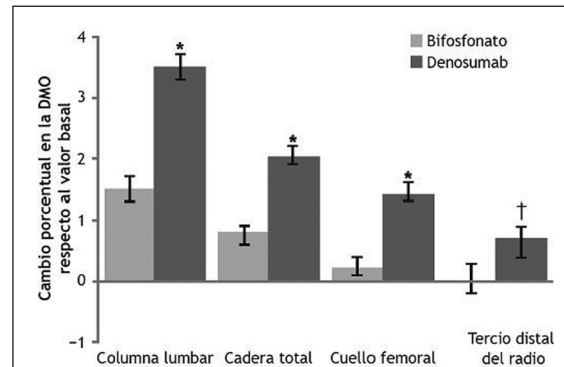
Objetivo: Metaanálisis para mejorar las estimaciones del tamaño del efecto y evaluar la seguridad/eficacia de DMAB *vs.* BF con distintas pautas de dosificación y vías de administración a lo largo de 12 meses en mujeres postmenopáusicas con tratamiento (tto) previo con BF orales.

Método: Se agruparon los datos de 4 ECA's en mujeres ≥ 55 años, postmenopáusicas, con baja masa ósea u osteoporosis y tto previo con BF orales, que fueron aleatorizadas 1:1 a DMAB (60 mg cada 6 meses) o a un BF oral (alendronato 70 mg/semana, ibandronato 150 mg/mes, risedronato 150 mg/mes) o i.v. (ácido zoledrónico 5 mg/año) durante 12 meses. Se evaluó: cambio porcentual (%) entre nivel basal y mes 12 en la DMO de columna lumbar, cadera total, cuello femoral y tercio distal del radio (evaluado en 2 estudios); cambio % en niveles séricos CTX (subgrupo de 1.058 pts) entre nivel basal y meses 1, 6 y 12 (en 2 estudios) y la seguridad. Las fracturas se registraron como acontecimientos adversos (AA) y no fueron adjudicadas.

Resultados: Se incluyeron 2.850 pts (1.426 DMAB; 1.424 BF). La edad media (DE) fue 68 (8) años, la T-score media (DE) de DMO en columna lumbar fue -2,5 (1,0) y duración media (DE) de BF orales previos fue 3,8 (3,6) años. El cambio % de DMO entre basal y mes 12 fue significativamente mayor con DMAB que con BF en todas las localizaciones (Figura) e independiente de la duración del tto previo con BF (*vs.* -12% vs. -36% *vs.* -14%) y 12 meses (-26% *vs.* 8%; $p < 0,0001$ en todos los casos). Los AA globa-

les y los AA graves fueron similares entre los grupos. No hubo casos de osteonecrosis mandibular. Se observaron 3 AAs que coincidían con la definición de fractura femoral atípica (2 DMAB; 1 BF). Cuarenta y siete pts con DMAB (3,3%) y 43 con BF (3,1%) presentaron fracturas osteoporóticas.

Figura. Cambio porcentual de la DMO entre la visita basal y el mes 12



* $p < 0,0001$ y † $p = 0,001$ denosumab frente a bifosfonato.

Los datos son medias de mínimos cuadrados e intervalos de confianza del 95% basados en un modelo ANCOVA con ajuste para el tratamiento, la duración del tratamiento previo con bifosfonatos, la DMO basal, el estudio, el tipo de aparato de DXA y la interacción entre el valor basal de DMO y el tipo de aparato. El tercio distal del radio se evaluó en 2 de los 4 estudios.

Conclusiones: Esta evaluación conjunta muestra un mayor beneficio clínico, con aumento de DMO, reducción del recambio óseo y similar perfil de seguridad, con cambio desde BF orales a DMAB *versus* continuación o cambio dentro de la misma clase terapéutica (de un BF a otro).

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo económico recibido por parte del Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, mediante el FIS P114/01036.

2. Formación de hueso in vivo inducida por células mesenquimales de pacientes con fracturas osteoporóticas

López-Delgado L, Sañudo C, Alfonso A, Laguna E, Menéndez Solana G, Santurtún A, Garcés C, Real A del, Pérez Núñez MI, Riancho JA
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Introducción: Las células troncales mesenquimales de la médula (MSCs) se pueden diferenciar a osteoblastos, responsables de la formación de hueso, por lo que son candidatos atractivos para la regeneración ósea.

Objetivos: Comparar la capacidad de formación de hueso in vivo de MSCs obtenidas de pacientes con osteoporosis (OP) y controles con artrosis (OA).

Material y métodos: Se estudió la capacidad osteogénica de las MSCs *in vivo* implantándolas en el tejido subcutáneo de ratones inmunodeficientes NOD/SCID. Las MSCs se obtuvieron de la médula ósea de cabezas femorales obtenidas durante intervenciones quirúrgicas por fractura de cadera o por recambio de cadera en pacientes con OA. Estas MSCs se aislaron y cultivaron hasta confluencia. Para estudiar su capacidad de formación ósea *in vivo* usamos ratones inmunodeficientes NOD.CB17-Prkdcscid /J. Se incubaban 1,5 millones de MSCs con 4 tipos distintos de partículas: TCP (fosfato tricálcico), CELL CERAM (hidroxiapatita y fosfato tricálcico),

BIO-OSS (granulado óseo) y NUOSS (granulado óseo). La mezcla de las MSCs con estas partículas fue colocada a nivel subcutáneo en el dorso del ratón. Tras 12 semanas los ratones fueron sacrificados y se retiraron los implantes. Estos implantes fueron decalcificados y fueron para su análisis histológico con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. La formación ósea se evaluó a través del análisis histológico mediante un estudio ciego por 3 observadores independientes, en el que se le adjudicó a cada implante un valor del 0-4 en función de la cantidad de hueso (0=sin formación ósea, 4= $\geq 50\%$ de la superficie con formación ósea).

Resultados: Se analizaron 60 implantes de 26 ratones. De ellos, 38 correspondían a pacientes con OA y 22 a pacientes con OP. En un 35% de los implantes con células de OA y en un 50% de los implantes con células de pacientes con fracturas osteoporóticas se observó formación de hueso ($p=0,229$). Al comparar la formación de hueso en función de la partícula empleada se observó que un 33% de los implantes con TCP presentaban formación de hueso frente a un 36% con CELL CERAM, 40% con BIO-OSS y 19% con NUOSS.

Conclusiones: La capacidad osteogénica in vivo de las MSCs obtenidas de pacientes con OP no parece ser inferior a la de las MSCs de pacientes con OA, lo que apoya su uso potencial en procesos de regeneración ósea. La formación de hueso puede variar además con el tipo de partícula empleada.

Financiado por ISCIII (P116/915).

3. Targeting chondrocyte plasticity via connexin43 attenuates cellular senescence and promotes cartilage regeneration in osteoarthritis

Varela-Eirín M¹, Varela-Vázquez A¹, Paño C², Casado-Díaz A³, Quesada-Gómez JM³, Fonseca E⁴, Aasen T⁵, Tabernero A⁶, Caeiro JR⁶, Blanco A⁷, Mayán MD¹

¹ CellCOM research group. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Servizo Galego de Saúde (SERGAS). Universidade da Coruña (UDC). A Coruña. Spain; ² Unit of Experimental Neurology-Neurobiology. "Ramón y Cajal" Hospital (IRYCIS). Madrid. Spain; ³ Clinical Management Unit of Endocrinology and Nutrition. Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMBIC). Hospital Universitario Reina Sofía - RETICEE. Universidad de Córdoba. Spain; ⁴ Translational Molecular Pathology research group. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. Spain; ⁵ Spanish Biomedical Research Network Centre in Oncology (CIBERONC). Spain; ⁶ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL). Universidad de Salamanca. Salamanca. Spain; ⁷ Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Universidade de Santiago de Compostela (USC). Santiago de Compostela. Spain; ⁸ Flow Cytometry Core Technologies. UCD Conway Institute. University College Dublin. Ireland

Introduction: Chondrocytes in articular cartilage undergo phenotypic changes and senescence, restricting cartilage regeneration and favoring osteoarthritis (OA) progression. As other wound healing disorders, chondrocytes from OA patients show a chronic increase in the transmembrane channel protein connexin43 (Cx43), which through the exchange of factors or recruitment/release of signaling factors to the membrane regulates signal transduction promoting inflammation and extracellular matrix remodeling.

Objective: The main of this study was to study the effect of targeting Cx43 on cellular senescence and chondrocyte dedifferen-

tiation in in vitro models of OA in order to stop cartilage degradation in OA patients. Methods: Human mesenchymal stem cells and chondrocytes from osteoarthritic and healthy donors were used in this study. Protein levels were evaluated by western blot, immunofluorescence and flow cytometry. RNA expression was evaluated by RT-qPCR. Cell communication was studied by scrape loading assay and flow cytometry.

Results: The results indicated that Cx43 activates chondrocyte dedifferentiation driving catabolic processes and cellular senescence. Downregulation of Cx43 with small molecules in monolayer and 3D cultures leads to redifferentiation of osteoarthritic chondrocytes (OAc), increasing ECM components such as Col2A1 and aggrecan and decreasing MMPs, proinflammatory cytokines production and cellular senescence. In concordance with these results, our results demonstrated that overactivity of Cx43 in the membrane largely maintain the stem-like phenotype of OAc by increasing the basic helix-loop-helix transcription factor TWIST-1 and tissue remodeling and proinflammatory factors such as MMPs and IL-6, which in turn lead to cellular senescence by upregulation of p53 and p16INK4a, contributing to the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Collectively, these results identify a causal Cx43-sensitive circuit in chondrocytes that regulates dedifferentiation and redifferentiation events involved in wound healing and tissue repair.

Conclusions: Targeting Cx43 with small compounds allows dedifferentiated chondrocytes to revert to a chondrocyte-specific phenotype decreasing cellular senescence, which restores cartilage regeneration in a predictable manner. These findings support the use of Cx43 as an appropriate therapeutic target to halt OA progression and to promote cartilage regeneration.

4. Hipoparatiroidismo permanente postquirúrgico: ¿6 meses o 1 año? Análisis de una serie retrospectiva de 2010-2016

Arboiro Pinel RM¹, Sierra Poyatos R², Moro Álvarez MJ³, Díaz Curiel M¹

¹ Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Quirónsalud. Madrid; ² Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Quirónsalud. Madrid; ³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre. Madrid

Introducción: El hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente es la complicación médica crónica más frecuente de la tiroidectomía; con una incidencia variable según las series, de 0 a 3%. Una de los motivos de esta variabilidad es la diferencia de los criterios entre los diferentes estudios, en la definición de hipoparatiroidismo permanente. Las guías clínicas de la European Society of Endocrinology lo definen como la situación de insuficiencia de la PTH para mantener la calcemia en rango normal, expresado como una concentración baja de iPTH y/o la necesidad de calcio y suplementos de vitamina D a los 6 meses de la tiroidectomía, mientras que la American Association of Clinical Endocrinologist extiende el seguimiento al año.

Objetivo: Evaluar la incidencia de hipoparatiroidismo permanente a los 6 y a los 12 meses de la tiroidectomía.

Material y métodos: Estudio descriptivo basado en el análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes sometidos a

tiroidectomía total o ampliación de hemitiroidectomía previa entre 2010 y 2016 en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Se revisaron 1.106 historias clínicas de 898 (81,2%) mujeres; y 208 (18,8%) hombres adultos. La edad media fue de 54,9 años (DT=14,9). Se excluyeron los 14 pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía por hiperparatiroidismo concomitante. Se recogieron los niveles de calcio y PTH (rango laboratorio: 10-80 pg/ml) a los 6 y 12 meses de la cirugía, y la necesidad de tratamiento.

Resultados: Los diagnósticos más frecuentes fueron: bocio (714 pacientes, 68,2%), cáncer de tiroides (262, 23,7%) o enfermedad de Graves (51, 4,6%). En el seguimiento a los 6 meses, 159 pacientes (14,3% de la cohorte total) presentaban una situación de hipoparatiroidismo: 79 pacientes (7,1 %) presentan PTH <10 pg/ml; y 80 pacientes (7,2%) mantienen una situación de insuficiencia paratiroidea relativa con niveles de PTH en rango de normalidad, pero con hipocalcemia y necesidad de calcio y vitamina D. Al año de la cirugía, se había perdido el seguimiento de 5 pacientes, y 116 (10,5%) pacientes, persisten con hipoparatiroidismo: 65 pacientes del grupo de pacientes con PTH <10 a los 6 meses (5,8%) y 51 pacientes del grupo de pacientes con insuficiencia paratiroidea relativa (4,6%).

Conclusiones: En nuestra serie, la incidencia de hipoparatiroidismo permanente a los 6 meses es del 14,3% y al año 10,5%. El 27% de los pacientes con hipoparatiroidismo a los 6 meses se ha recuperado al año.

5. Evaluación de la prevención secundaria de la fractura en el paciente con fractura reciente. Estudio prospectivo

Valencia L^{1,2}, Boquet D³, Martínez Pardo S⁴, Mihaylov Grigorov M^{1,4}, Lafont A^{1,5}, Segalés N^{1,5}, Roig Vilaseca D^{1,6}, Cerdà D^{1,6}, Casado E^{1,7}, Oncins X, Sallés M^{1,8}, Mínguez S^{1,8}, García Mira Y^{1,9}, Holgado S^{1,9}, López Louzao A^{1,10}, Pitarch C^{1,10}, Castellanos-Moreira R^{1,11}, Flórez H^{1,11}, Tebé C^{1,2}, Gómez-Vaquero C^{1,2}

1 Grupo de estudio OsCat de la Societat Catalana de Reumatologia; 2 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge; 3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova; 4 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Mútua Terrassa; 5 Servicio de Reumatología. Hospital de Mataró; 6 Servicio de Reumatología. Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi; 7 Servicio de Reumatología y Traumatología. Parc Taulí Hospital Universitari; 8 Servicio de Reumatología. Hospital Sant Joan de Déu de Manresa; 9 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; 10 Servicios de Reumatología y Traumatología. Hospital de l'Esperit Sant; 11 Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona; 12 Servicio de Asesoría en Estadística. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL

Objetivo: Evaluar la prevención secundaria de la fractura en el paciente que ha presentado una fractura por fragilidad en Cataluña.

Métodos: Seguimiento longitudinal de los pacientes identificados en un estudio de incidencia de fracturas. Del 30 de mayo al 5 de junio de 2016, se revisaron los informes de alta de pacientes ≥ 50 años atendidos por fracturas en el Servicio de Urgencias de 10 hospitales de Catalunya. A los 3 meses, se revisó la historia clínica del paciente para registrar si se había codificado la fractura, si se había realizado alguna evaluación del riesgo de fractura, si se había solicitado una densitometría ósea (DO) y si se habían pautado suplementos de calcio y

vitamina D (CaD) o un fármaco antiresortivo u osteoformador (FAO).

Resultados: De los 179 pacientes identificados en el estudio transversal, se dispone de seguimiento en 154 (86%): 38 fracturas de cadera, 32 de antebrazo distal, 24 de húmero, 12 vertebrales y 48 otras. La edad media fue de 75 años (DE 13 años), con un 81% de mujeres.

La fractura se codificó en un 49% de los pacientes, menos en los hombres (12 de 29, 41%) y más en los mayores de 80 años (41 de 71, 58%). Se realizó alguna evaluación del riesgo de fractura en un 16% de los pacientes, sin diferencias por sexo. En los pacientes menores de 60 años (3 de 27, 11%), mayores de 90 años (1 de 14, 7%) y con fractura de húmero (2 de 24, 8%), el porcentaje de evaluación del riesgo fue menor.

Se solicitó una DO a un 10% de los pacientes, con diferencias por edad [la menor edad, más DO (5 de 27 entre los menores de 60, 19%, y 3 de 71 entre los mayores de 80 años, 4%) y por localización de la fractura [fractura de cadera (1 de 38, 3%)].

Se pautó tratamiento con CaD a un 26% de los pacientes sin diferencias por sexo, edad ni localización de la fractura. Se pautó un FAO a un 15% de los pacientes, más a los hombres (6 de 29, 21%), a los pacientes entre 60 y 80 años (12 de 56, 21%) y a los pacientes con fractura de antebrazo distal (8 de 32, 25%) o vertebral (3 de 12, 25%). En uno de los 10 centros participantes, existe una Unidad de fractura. En este centro, se evaluó el riesgo de fractura en todos los pacientes, se realizó una DO en el 50%, se pautó tratamiento con CaD a todos y con FAO al 90% de los pacientes.

Conclusiones: La atención al paciente que ha presentado una fractura por fragilidad respecto a prevención secundaria de la fractura es muy deficiente. Los resultados de las unidades de fractura son mucho mejores.