



1

---

---

---

---

---

---

---

**Metodología**

- Revisión sistemática en PubMed desde 1 de noviembre de 2022 [Osteoporosis AND/OR Fracture AND/OR Metabolic bone diseases AND/NOT Cancer]
- Revisión manual de N Engl J Med, Ann Int Med, JAMA, JAMA Int Med, JCEM, JBMR, JBMR Plus, Bone, Calcif Tissue Int.
- No se incluyen los trabajos presentados en el ASBMR 2023, ya revisados esta mañana.

Hospital del Mar  
Barcelona

2

---

---

---

---

---

---

---

**Lo mejor del año en metabolismo óseo**

**Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico**

Hospital del Mar  
Barcelona

3

---

---

---

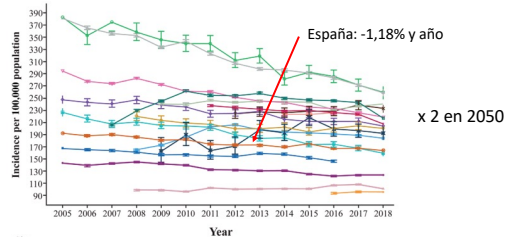
---

---

---

---

### Tendencia global en fractura de cadera

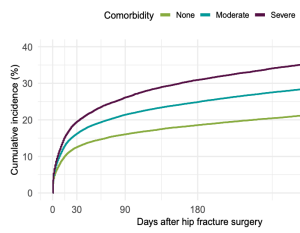


Chor-Wing Sing et al. J Bone Min Res 2023; 38: 1064–1075.

Hospital del Mar  
Barcelona

4

### Comorbilidad y riesgo de infección tras fractura de cadera



Registro Dinamarca  
(92600 casos)  
Índice de Charlson

Incremento de un 30% en  
riesgo de infección (ITU,  
neumonía, sepsis) en  
pacientes con  
comorbilidad

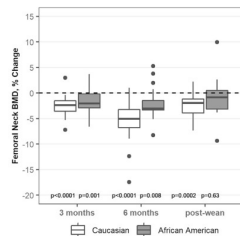
Gadgaar et al. Osteoporos Int (2023) 34:1739–1749

Hospital del Mar  
Barcelona

5

### DMO durante y tras la lactancia

- Durante la lactancia la DMO baja en todas las localizaciones
- El descenso es similar en mujeres blancas y negras
- Tras la lactancia las mujeres blancas recuperan parcialmente la DMO en cuello femoral



Augustine M, et al. Calcif Tissue Int (2023) 113:426–436

Hospital del Mar  
Barcelona

6

Niveles de triptófano/valina y fractura de cadera

- Muestras del Cardiovascular Health Study (1992–1993)<sup>1</sup> y del UK biobank<sup>2</sup>
- Cohorte de 5201 y de 111 275 individuos
- Niveles elevados de triptófano (HR por SD: 0,75 (0,57-0,99)) y de valina (HR por SD 0.79 (0.73-0.84)), se asociaron a riesgo reducido de fractura de cadera.
- ¿Aumentar la ingesta de aminoácidos puede disminuir el riesgo?



1. Carbone L, et al. JBM Plus (WOA) 2023: e10801.  
2. Granhemo L, et al. JCEM 2023: doi: 10.1210/clinem/dgad268:

7

---

---

---

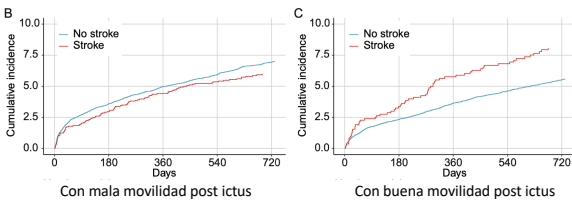
---

---

---

---

Los pacientes con ictus tienen mayor riesgo de segunda fractura de cadera



Hjelholt TJ, et al. J Bone Miner Res 2023; 38: 278–287.

8

---

---

---

---

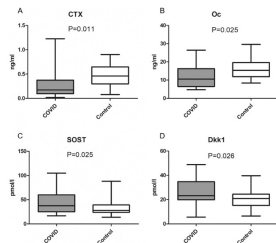
---

---

---

COVID moderado y turnover óseo

- Pacientes ingresados pero sin distress respiratorio
- Muestra de pequeño tamaño
- Disminución de CTX y OC
- Aumento de SOST y DKK1
- El turnover se altera aunque permanece acoplado



Kersch-Schindl K, et al J Bone Min Res 2023; 38: 943–950.

9

---

---

---

---

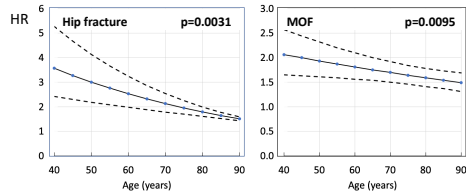
---

---

---

## Riesgo de fractura en individuos con fractura previa

Metaanálisis de 665.971 hombres y 1.438.535 mujeres  
(64 cohortes, 32 países)



Kanis JA, et al. *Osteoporos Int* 2023 doi.org/10.1007/s00198-023-06870-z



10

---

---

---

---

---

---

---

---

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE

A program that can sense, reason, act, and adapt

## MACHINE LEARNING

Algorithms whose performance improve as they are exposed to more data over time

## DEEP LEARNING

Subset of machine learning in which multilayered neural networks learn from vast amounts of data

Artificial intelligence is a field that combines *computer science* and *robust datasets* to enable *problem-solving* <sup>1</sup>

Machine learning is the *science of getting computers to act without being explicitly programmed.* <sup>2</sup>

"Deep Learning is a subfield of machine learning concerned with algorithms inspired by the structure and function of the brain called *artificial neural networks*." <sup>2</sup>

1. <https://www.ibm.com/cloud/learn/what-is-artificial-intelligence>  
2. <https://towardsdatascience.com/cousins-of-artificial-intelligence-dda4edc27b55>



11

---

---

---

---

---

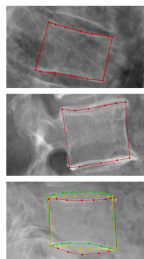
---

---

---

## IA y osteoporosis

- *Machine learning* para el diagnóstico de osteoporosis femoral.
- *Deep learning* para el diagnóstico de fracturas en Rx simple de columna.
- *Machine learning* permite predecir caídas y fracturas sobre calcificaciones de aorta abdominal vistas en DXA lateral
- *Machine learning* para predecir mortalidad en fractura de fémur



Rahim et al. *BioMedical Engineering Online* (2023) 22:68  
Shen L et al. *J Bone Miner Res* 2023 DOI: 10.1002/jbmr.4879  
Marc S, et al. *J Bone Miner Res* 2023 DOI: 10.1002/jbmr.4921  
Asrian G, et al. *J Orthop Res*. 2023; DOI: 10.1002/jor.25675..



12

---

---

---

---

---

---

---

---

*Lo mejor del año en metabolismo óseo*

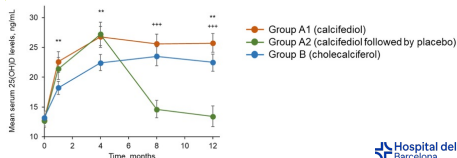
**Tratamiento**

Hospital del Mar  
Barcelona

13

**Long-Term Treatment and Effect of Discontinuation of Calcifediol in Postmenopausal Women with Vitamin D Deficiency: A Randomized Trial**

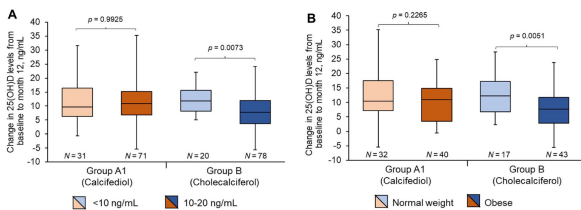
José Luis Pérez-Castrillón,<sup>1,2</sup> Antonio Dueñas-Laita,<sup>2,3</sup> Carlos Gómez-Alonso,<sup>4</sup> Esteban Jódar,<sup>5,6</sup> Javier del Pino-Montes,<sup>7,8</sup> María Luisa Brandi,<sup>9</sup> Fernando Cereto Castro,<sup>10</sup> José Manuel Quesada-Gómez,<sup>11,12</sup> Laura Gallego López,<sup>13</sup> José Manuel Olmos Martínez,<sup>14,15,16</sup> María Rosa Alhambra Expósito,<sup>11,12</sup> Bernat Galarraga,<sup>17,18</sup> Jesús González-Macías,<sup>15,16</sup> José Luis Neyro,<sup>19,20</sup> Roger Bouillon,<sup>21</sup> Gonzalo Hernández-Herrero,<sup>22</sup> Nieves Fernández-Hernando,<sup>22</sup> and Sandra P. Chinchilla<sup>22</sup>



Hospital del Mar  
Barcelona

14

**Calcifediol en deficiencia de vitamina D**

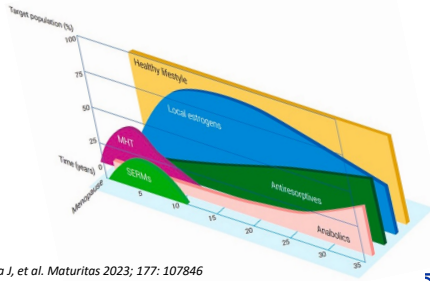


Pérez-Castrillón JL, et al J Bone Min Res 2023; 38: 471–479.

Hospital del Mar  
Barcelona

15

### Actualización en terapia secuencial



Calaf-Alsina J, et al. *Maturitas* 2023; 177: 107846

Hospital del Mar  
Barcelona

16

---

---

---

---

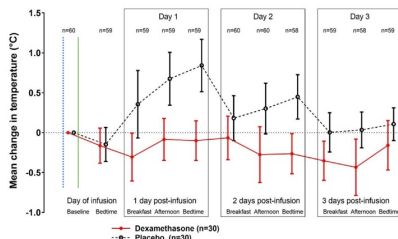
---

---

---

---

### Dexametasona previa a zoledronato



60 pacientes.  
Tres dosis de dexametasona  
oral 4 mg/día o placebo.  
Primera dosis 1,5 h antes de  
la infusión.  
 $p < 0,0001$  fiebre  
 $p < 0,0005$  síntomas

Murdoch R, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 631–638.

Hospital del Mar  
Barcelona

17

---

---

---

---

---

---

---

---

### Denosumab y riesgo de diabetes tipo 2

- La inhibición de la señal RANKL mejora el metabolismo glucídico
- Niveles elevados de RANKL aumentan el riesgo de DM2 x 4.
- El boqueo RANKL con Dmab reduce significativamente los niveles de dipeptilpeptidasa 4 y aumenta los del péptido glucagón-like GLP1
- Los estudios observacionales sugieren que Dmab mejora la homeostasis de la glucosa
- En el estudio FREEDOM se observó una reducción no significativa en el riesgo de DM2

Lyu H, et al. *BMJ* 2023;381:e073435

Hospital del Mar  
Barcelona

18

---

---

---

---

---

---

---

---

## Denosumab y riesgo de diabetes tipo 2

- IQVIA Med Res Data AP database de UK, 1995-2021.
- 4301 Dmab vs. 21 038 BPs ajustados por propensity score
- El tratamiento con Dmab redujo el riesgo de diabetes tipo 2 (hazard ratio 0.68, IC 95% 0.52 - 0.89)
- Los pacientes con prediabetes tuvieron mayor disminución de riesgo (HR 0.54, IC 95% 0.35 - 0.82) así como los obesos con IMC  $\geq 30$  (HR 0.65, IC 95% 0.40 - 1.06).
- En comparación con BPs, el tratamiento con Dmab reduce el riesgo de diabetes tipo 2

Lyu H, et al. *BMJ* 2023;381:e073435



19

---

---

---

---

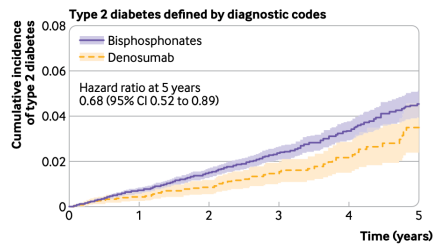
---

---

---

---

## Denosumab y riesgo de diabetes tipo 2



Lyu H, et al. *BMJ* 2023;381:e073435



20

---

---

---

---

---

---

---

---

## Eficacia ósea de los antiresortivos en diabetes

- Cohorte FNIH-SABRE; 96.385 pacientes, 6.8% con DM2
- Quince ensayos aleatorios controlados (9 BPs, 2 SERMs, 2 THM, 1 Dmab, 1 Odanacatib)
- Eficacia en DMO, marcadores y fracturas
- La respuesta en pacientes con DM2 no fue diferente a la de pacientes no diabéticos

Eastell R, et al. *J Bone Min Res* 2022; 11: 2121-2131.



21

---

---

---

---

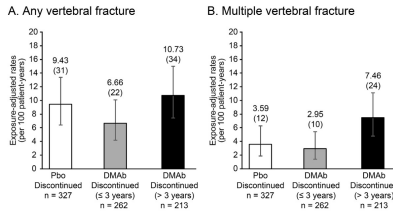
---

---

---

---

### Fracturas vertebrales tras suspensión de Dmab



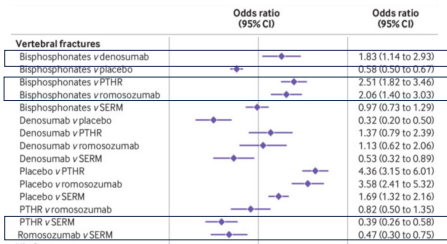
No aumento de riesgo tras  $\leq 3$  años de tratamiento

Cosman F, et al. J Bone Min Res 2022; 37: 2112–2120.



22

### Comparación entre tratamientos: network metaanálisis y análisis de meta regresión

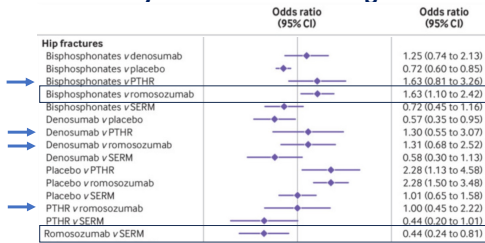


Händel MN, et al. BMJ. 2023; 381: e068033.



23

### Comparación entre tratamientos: network metaanálisis y análisis de meta regresión



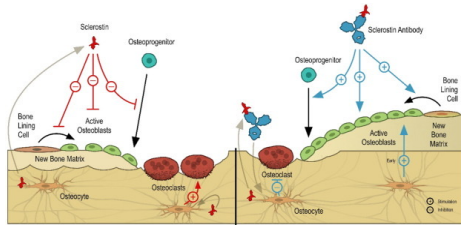
Händel MN, et al. BMJ. 2023; 381: e068033.



24



## Anticuerpos anti-esclerostina



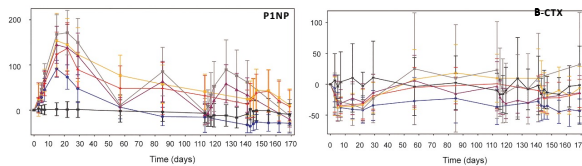
Ominsky MS, et al. Bone 2017; 96: 63-75

Hospital del Mar  
Barcelona

25

## SHR-1222, anticuerpo monoclonal anti-esclerostina

- Ensayo en fase 1, dosis progresiva. Seis meses de tratamiento
- 102 sujetos, dosis mensual o cada 2 meses

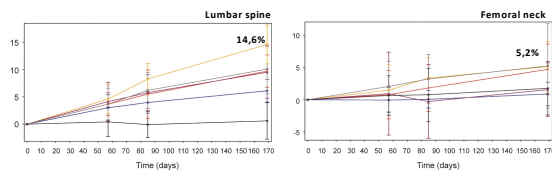


Dai Z, et al. Front. Endocrinol. 2023; 14:1168757.

Hospital del Mar  
Barcelona

26

## SHR-1222, anticuerpo monoclonal anti-esclerostina



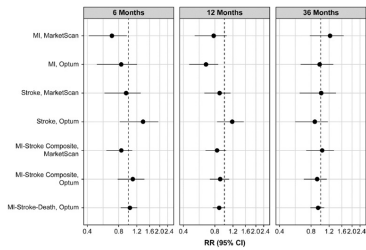
No se generan anticuerpos bloqueantes  
Buena tolerancia y seguridad

Dai Z, et al. Front. Endocrinol. 2023; 14:1168757.

Hospital del Mar  
Barcelona

27

### IAM o ictus: Denosumab vs. Zoledronato



- 2 bases de datos USA  
- 170.000 pacientes  
- Ni Dmab ni Zol  
aumentaron el riesgo  
de IAM o ictus tras 3  
años de tratamiento

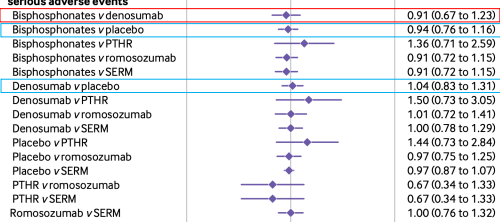
Spangler L, et al. *JBM® Plus* 2023, e10793. DOI: 10.1002/jbm4.10793

Hospital del Mar  
Barcelona

28

### Tratamientos y riesgo CV: Network meta análisis

Patients with cardiovascular  
serious adverse events

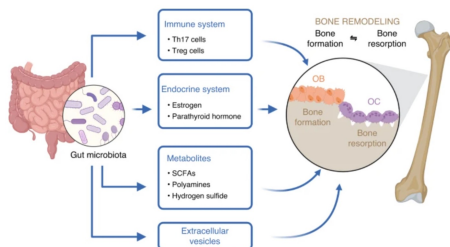


Händel MN, et al. *BMJ*. 2023; 381: e068033

Hospital del Mar  
Barcelona

29

### Microbiota intestinal y remodelado óseo



Lyu, Z., et al. *Bone Research* (2023)11:31

Hospital del Mar  
Barcelona

30

### Microbiota intestinal y BMD: Estudio de randomización Mendeliana

- Análisis de randomización Mendeliana en GWAS de gran escala
- Consorcios MiBioGen y GEFOS. 211 microbiota taxa\*, 18340 GWAS y 32735 individuos europeos
- Microbiota se asocia con BMD (9 lumbar, 6 antebrazo, 8 c.femoral)
- El nivel de *Genus Prevotella* y *Family Prevotellaceae* correlacionan con BMD a varios niveles
- La asociación se demuestra causal
- El microbioma intestinal puede ser una diana terapéutica en osteoporosis

\*Microbiota taxa: grupo de microorganismos de similar taxonomía

Chen S, et al. *Front. Endocrinol.* 14:1178831. doi: 10.3389/fendo.2023.1178831



31

---

---

---

---

---

---

---

---

### Fibrodiasplasia ossificans progresiva



Mutación en el gen ACVR1/ALK2  
(codifica el receptor tipo 1 de la activina)  
Invalidez progresiva a partir de la 2ª  
década  
Esperanza de vida 40 años

Pignolo et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:80



32

---

---

---

---

---

---

---

---

### Palovarotene para Fibrodiasplasia Ossificans Progresiva

- Estudio fase III (MOVE)
- Palovarotene, agonista selectivo del receptor gamma del ácido retinoico
- Inhibe la vía NF-kB previniendo la osificación\*
- Pacientes de  $\geq 4$  años de edad
- Volumen de nuevas osificaciones heterotópicas (OH)

Pignolo RJ, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 381–394.

\* Huang J, et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022 Aug;49(8):881-892.



33

---

---

---

---

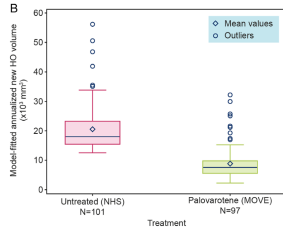
---

---

---

---

## Palovarotene para Fibrodisplasia Ossificans Progresiva



Reducción de un 53,8% en el volumen de nuevas osificaciones heterotópicas

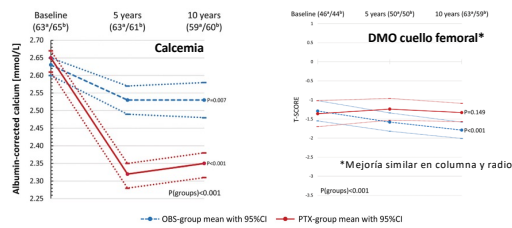
Probabilidad de un 99.4% de reducción de OH

Pignolo RJ, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 381–394.



34

## La paratiroidectomía es mejor que una estrategia conservadora en PHP leve



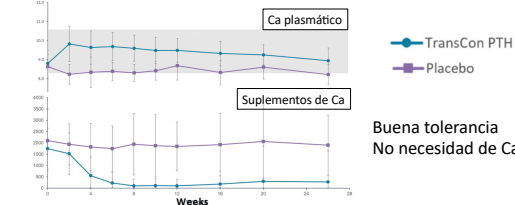
Lundstam K, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 372–380. .



35

## TransCon PTH (palopegteriparatide) en Hipoparatiroidismo. Estudio fase 3

- Profármaco de teriparatide + carrier. Inyección SC diaria



Buena tolerancia  
No necesidad de Ca/Vit D

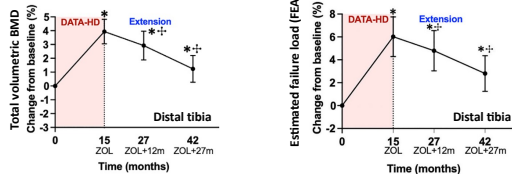
Kahn AA, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 14–25.



36

### Dosis única de Zol tras Teriparatide+Denosumab (DATA-extensión)

- Efecto sobre microarquitectura y resistencia óseas.
- Dosis única de Zol (5mg). seguimiento a 27 meses



Ramchand SK, et al. J Bone Min Res 2023; 38: 26–34.

Hospital del Mar  
Barcelona

37

### Efecto de la inhibición del SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) sobre el riesgo de fractura

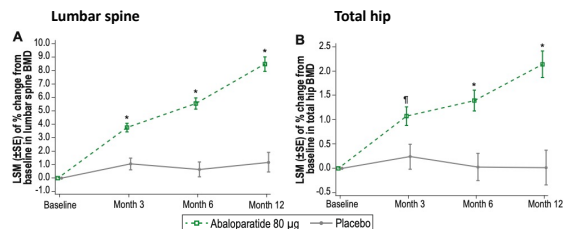
- Efectos controvertidos sobre hueso
- ¿Existe relación causal entre SGLT2 y fracturas?
- Estudio de randomización Mendeliana y asociación genética
- BMD y Fracturas de tres estudios (GEFOS, FinnGen, UK Biobank)
- SNPs relacionados con inhibición SGLT2
- No relación causal con DMO, osteoporosis o fracturas

Dai et al. J Bone Min Res 2023; DOI: 10.1002/jbmr.4880

Hospital del Mar  
Barcelona

38

### Abaloparatide en varones

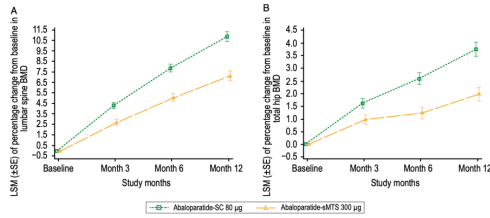


Czerwinski E, et al. J Bone Min Res 2022; 37: 2435–2442.

Hospital del Mar  
Barcelona

39

### Abaloparatide transdérmico. Estudio fase 3

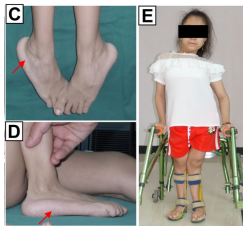


Lewiecki EM, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 1404–1414

Hospital del Mar  
Barcelona

40

### CRISPR/Cas9 en un caso de osteogénesis imperfecta



- Niña de 5 a con una nueva variante en *COL1A1*, c.[175C>T; 187T>A]
- Transfección de 3 péptidos de ácido nucleico (PNAs) en fibroblastos de la paciente
- Células madres pluripotentes (iPSCs) derivadas de los fibroblastos
- Clones de iPSCs resultaron en mejoría del fenotipo OI, con capacidad osteogénica

Cao Y, et al. *J Bone Miner Res* 2023; 38: 719–732.

Hospital del Mar  
Barcelona

41

### En resumen

- Nueva información epidemiológica
- Nuevos datos sobre tratamientos ya consolidados
- Novedad importante en una enfermedad rara letal
- Nuevas tecnologías que se empiezan a incorporar para las enfermedades óseas (IA, terapia génica).

Hospital del Mar  
Barcelona

42

### Muchas gracias por vuestra atención



*"The good news is that you're perfectly healthy – the bad news is that my algorithms predict you'll be dead in two days..."*

<https://timoelliott.com/blog/cartoons/artificial-intelligence-cartoons>

---

---

---

---

---

---

---

43

### •Diapositivas extra

---

---

---

---

---

---

---

44

### Asociación entre sarcopenia y riesgo de fractura

• UK Biobank 387025 participantes

|                       | Presarcopenia<br>Subgrupo 1 | Presarcopenia<br>Subgrupo 2 | Sarcopenia           |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Cualquier<br>fractura | 1.26<br>[1.19–1.33]         | 1.20<br>[1.11–1.30]         | 1.30<br>[1.08–1.56]  |
| MOF                   | 1.30<br>[1.21–1.40]         | 1.19<br>[1.08–1.72]         | 1.18<br>[0.93–1.49]. |

HR ajustada [95% CI] vs. No sarcopenia)

Jouffret C, et al. *J Bone Miner Res* 2023. 38(10):1422-1434.



---

---

---

---

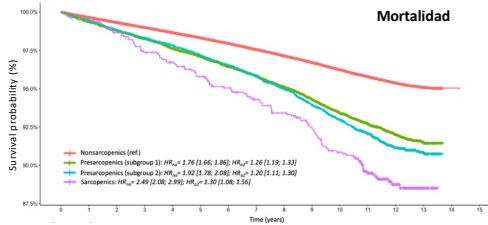
---

---

---

45

### Asociación entre sarcopenia y riesgo de fractura



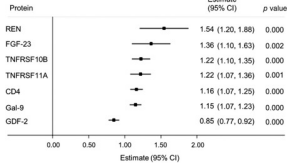
Jouffret C, et al. *J Bone Miner Res* 2023; 38(10):1422-1434.



46

### Proteínas proinflamatorias asociadas con fragilidad

#### Progresión de no-frágil a frágil



Niveles elevados de 32 proteínas se asociaron con fragilidad

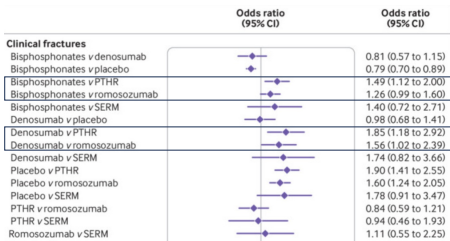
8 proteínas relevantes (CD4, FGF23, Gal-9, PAR-1, REN, TNFRSF10A, TNFRSF11A y TNFRSF10B) para función renal, músculo/esqueleto y apoptosis

Mitchell A, et al. *J Bone Min Res* 2023; 38: 1076–1091.



47

### Comparación entre tratamientos: network metaanálisis y análisis de meta regresión

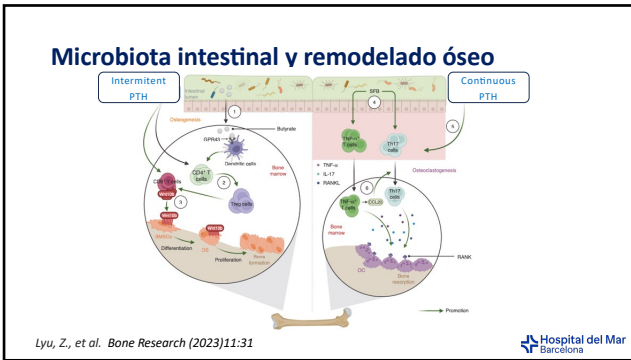


Händel MN, et al. *BMJ*. 2023; 381: e068033.



48





49

---

---

---

---

---

---

---