

A.A.O.M.M.

Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral



32 AÑOS DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Editores

Cristina C. Tau

Lucas R. M. Brun

Emilio J. A. Roldán



32 AÑOS DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Editores

Cristina C. Tau
Lucas R. M. Brun
Emilio J. A. Roldán

Esta edición se realiza por un subsidio educativo de la Fundación Gador,
Buenos Aires (2016-2017).

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de cubierta puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio, ya sea electrónico, mecánico, óptico de grabación o de fotocopia sin permiso previo de los Editores. Su infracción está penada por las leyes 11723 y 25446.

Tau, Cristina C.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral 32 años de docencia e investigación : 2006-2016 / Cristina C. Tau; Lucas RM Brun; Emilio J.A Roldan. - 1a ed. revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ediciones Farmacológicas, 2017.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-46704-0-3

1. Ciencias Médicas. 2. Medicina Osteopática. 3. Metabolismo. I. Brun, Lucas RM II. Roldan, Emilio J.A III. Título
CDD 615.533

©2017 Ediciones Farmacológicas, Buenos Aires. Lavalleja 1286, (1414)
Buenos Aires, Argentina. edicionesfarmacologicas@gmail.com

Diseño de tapa:

DG LuAg, Luciana Aguirre (dgluag@gmail.com; 011-59963033)

Hecho el depósito que establece la ley 11.723

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), 32 Años de Investigación, volumen II 2006-2016, Editado en Buenos Aires, (Edición electrónica). Todos los derechos reservados para AAOMM. Se prohíbe su reproducción parcial o total, por cualquier medio, sin consentimiento escrito de la AAOMM. Editado con un Subsidio Educativo de la Fundación Gador SA – 2017.

Contenido

-  Comisión Directiva 2016-2017
-  Editores
-  Prefacio
-  Prólogo
-  Nuestros Presidentes
-  Miembros Honorarios Nacionales y Extranjeros
-  Nuestras Memorias
-  Trabajos de Nuestros Asociados
-  Autores de los Trabajos
-  Actualizaciones en Osteología Revista Oficial de la AAOMM

Comisión Directiva 2016-2017

Presidente

Dra. Cristina Tau

Vicepresidente

Dra. Susana Zeni

Secretaria

Dra. Paula Rey

Tesorería

Dra. María Diehl

Vocales

Dra. Lorena Brance

Dra. Mirena Butazzoni

Bioq. Adriana Gonzalez

Dra. Virginia Lezcano

Dra. María Pía Lozano

Dra. Ana María Marchionatti

Dra. Viviana Marcela Morán

Dra. María Belén Zanchetta

[Volver a índice](#)

Editores

Cristina C.Tau
Lucas R. M. Brun
Emilio J. A. Roldán

Cristina C. Tau

Médica Pediatra. Especialista en Metabolismo Cálculo y Óseo en Pediatría.
Fellowship Laboratoire Tissus Calcifiés, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
Master en Biología del Desarrollo Humano D.E.A.en Investigación, Universidad Paris VII, Francia
Fellowship Unité de Génétique Hospital Shriners de Montreal, Canada, enfermedades óseas del niño, Osteogénesis Imperfecta y Raquitismos hereditarios
Ex-Médica Asistente del Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría Garrahan, desarrollo de la especialidad de Metabolismo Cálculo y Óseo en Pediatría, y el Laboratorio de Metabolismo Cálculo
Miembro de la American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)
Institución de Trabajo: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Lucas R. M. Brun

Médico y Doctor en Ciencias Biomédicas (UNR)
Investigador Asistente CONICET
Laboratorio de Biología Ósea, Cátedra de Química Biológica.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.
Miembro de la American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)

Emilio J. A. Roldán

Doctor en medicina (UBA)
Ex presidente de AAOMM
Miembro Capítulo Enfermedades Raras del Esqueleto de International Osteoporosis Foundation (IOF)
Director Científico y Líder de Proyectos de Bisfosfonatos, Gador SA.

[Volver a índice](#)

Prefacio

Con mucha alegría nuestra comisión directiva da curso a la publicación de los trabajos realizados por los miembros de Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) en los últimos 10 años. La trayectoria de sus treinta y cuatro años muestra el crecimiento del nivel científico-académico de nuestra Asociación constituida por profesionales investigadores de diversas especialidades vinculados al estudio y difusión científica de las enfermedades óseas y del metabolismo mineral.



El emprendimiento del Dr. Emilio Roldán de editar el libro de los trabajos presentados en nuestros congresos es una brillante idea. El libro de los primeros 20 años de la AAOMM se publicó gracias a la ardua tarea realizada durante las presidencias de los Dres. Luisa Plantalech y Alfredo Rigalli. Ahora es nuestra comisión directiva que encamina este segundo proyecto del Dr. Emilio Roldán con la invalorable ayuda del Dr. Lucas Brun.

AAOMM es una Sociedad Científica que refleja el desarrollo de una nutrido y entusiasta número de investigadores, tanto jóvenes como experimentados, que han apostado a la ciencia y al conocimiento. Con mucho esfuerzo construyen, día a día, sus grupos de investigación, incorporando nuevos graduados universitarios, orientándolos e iniciándolos en el desarrollo de esta actividad apasionante que es la investigación científica. Nuestro profundo reconocimiento y agradecimiento a cada uno de ellos.

De esta manera la AAOMM amplía su compromiso científico, brinda un espacio para la interacción científica de sus socios, contribuye al desarrollo de líneas de investigación consolidadas, o brinda una herramienta para que las generaciones más jóvenes puedan iniciarse en el camino de la investigación básica o clínica.

Se incluyen en este libro también trabajos de miembros de la Sociedad Argentina de Osteoporosis con quienes hemos realizado en conjunto nuestra XXXIII Reunión Anual en el año 2016 en el 1° congreso Argentino de Osteología.

Este libro refleja la continuidad del trabajo de sucesivas comisiones directivas y documenta los aportes creativos de los asociados para el avance del conocimiento científico.

Éste Prefacio me parece un lugar apropiado para rendir homenaje, con gran respeto y afecto, a miembros que han fallecido y que sentaron los cimientos del crecimiento en calidad de la Asociación.

La estructuración del contenido de este libro, por temas y años, permite el seguimiento de autores y el nacimiento de discípulos que superando a sus maestros demuestran la calidad de éstos últimos.

Dra. Cristina C. Tau
Presidente de AAOMM

[Volver a índice](#)

Prólogo

Tiempo de Recuento...

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), trabaja ininterrumpidamente desde 1984. En sus reuniones anuales se concentra la producción científica y biomédica de los especialistas, junto al aporte de importantes invitados nacionales y extranjeros. AAOMM tiene actividades educativas con cursos y jornadas de perfeccionamiento en osteología, charlas a la comunidad, se acerca al interior del país con los ateneos clínicos Günther Fromm y brinda apoyo a las investigaciones científicas. Se dictan cursos, mesas de debates y se apoyan algunas investigaciones científicas. Esta actividad académica se complementa con la edición de “Actualizaciones en Osteología” ya en su 13er volumen editorial, y con el mantenimiento de un sitio web propio destinado a los asociados y visitantes.

En el año 2006 se compiló la producción científica de los primeros 22 años, resumida en 366 páginas (ver en www.aaomm.org.ar) impacta ver la cantidad y calidad de la ciencia local en este campo de la medicina experimental y clínica. Luego de una década hemos alcanzado un nuevo tiempo de recuento y en este volumen II de AAOMM se compila la producción desde 2006 a 2016, sumando así 32 años de investigación y docencia.

En este tiempo se han sucedido nuevos periodos presidenciales, cada uno se expresa en la letra de su presidente y en cierta forma reflejan aspectos muy positivos desde un país oscilante. Ciertamente hacer ciencia en la Argentina contemporánea requiere mucho de vocación, ingenio y perseverancia. Y hacer ciencia de calidad competitiva, como la que se muestra en estas páginas, requiere además de creatividad, ingenio y el deseo heredado de superar las fronteras del conocimiento. Así, con este comportamiento societario honramos a los fundadores, a los maestros y a todos los que han dejado sus huellas en AAOMM.

AAOMM es una asociación con memoria, y en la memoria se contiene el agradecimiento, el reconocimiento y la admiración por el esfuerzo e ideario conjunto de todos quienes aquí han contribuido. Tal es la razón de esta nueva edición, que se dispone en formato electrónico para todos los asociados e interesados en la producción de la ciencia osteológica del país

AAOMM es una asociación con memoria, y en la memoria se contiene el agradecimiento, el reconocimiento y la admiración por el esfuerzo e ideario conjunto de todos quienes aquí han contribuido. Tal es la razón de esta nueva edición, que se dispone en formato electrónico para todos los asociados e interesados en la producción de la ciencia osteológica del país.

**Cristina C. Tau
Lucas R. M. Brun
Emilio J. A. Roldán**

[Volver a índice](#)

Nuestros Presidentes

Período (años)	Presidente
1984/85	Dr. Rodolfo Puche
1986/87	Dr. Carlos Mautalen
1988/89	Dr. Eduardo Wyse
1990/91	Dr. Ricardo Boland
1992/93	Dr. José Ferretti
1994/95	Dr. Günther Fromm
1996/97	Dr. Ariel Sanchez
1998/99	Dra. Ana Russo de Boland
2000/01	Dra. Alicia Bagur
2002/03	Dr. Emilio J.A. Roldán
2004/05	Dra. Luisa Plantalech
2006/07	Dr. Alfredo Rigalli
2008/09	Dra. Beatriz Oliveri
2010/11	Dra. Nori Tolosa de Talamoni
2012/13	Dra. Ana María Galich
2014/15	Dra. Virginia Massheimer
2016/17	Dra. Cristina C. Tau

[Volver a índice](#)

Miembros Honorarios Nacionales y Extranjeros

Dr. Rómulo Cabrini (Argentina)
Dr. Gunther Fromm (Argentina)
Dra. Livia Miravet (Francia)
Dr. Anthony Norman (USA)
Dr. Eduardo Slatopolsky (USA)
Dr. Fritz Schajowicz (Argentina)
Dr. Anthony Norman (USA)
Dr. Rodolfo Puche (Argentina)
Dr. Carlos Mautalén (Argentina)
Dr. José Luis Ferretti (Argentina)
Dr. Ricardo Boland (Argentina)
Dr. Haraldo Claus Hemberg (Argentina)
Dra. Teresita Bellido (USA)
Dra. Adriana Dusso (España)

[Volver a índice](#)

Nuestras Memorias

Presidente AAOMM 1983/85

Dr. Rodolfo Puche

Los miembros mas jóvenes de la Asociación probablemente desconozcan que AAOMM tuvo su inicio -una experiencia piloto, de 6 años de duración- en una serie de reuniones de investigadores interesados en un problema de medicina veterinaria: el "enteque seco". Como suele suceder tan frecuentemente en investigación, tanto o más que el resultado, lo sorprendente es el sorprendente decurso de los acontecimientos. Las líneas que siguen han sido escritas disfrutando de los beneficios de la visión retrospectiva.

Hacia 1967 me planteé cambiar el tema de investigación y analicé dos alternativas. Dedicarme al tejido nervioso o al tejido óseo, dos áreas de investigación que parecían atractivas. Después de analizar las posibilidades de ambas (literatura y modelos experimentales disponibles), quizá porque me pareció más accesible e interesante, elegí el tejido óseo. Buena parte de la decisión fue inducida por un amigo, el Dr. Osvaldo Garrocq, a la sazón Director del Centro de Biología, quien me entusiasmó con la posibilidad de experimentar con el cultivo in vitro de tejido óseo, en el que tenía experiencia. El cultivo de hueso embrionario de ave requiere gallos, gallinas y huevos embrionados. La ayuda de Osvaldo fue clave por su entusiasmo y generosidad para proveer esos recursos.



Una ventaja del tema, que aprecié rápidamente fue la del reducido número de revistas a consultar: *Clinical Orthopedics and Related Research* (única revista que en ese momento publicaba trabajos de biología ósea junto con los de cirugía e investigación clínica), el *Journal of Clinical Investigation* (para investigaciones clínicas), algún artículo en *Experientia*, *Science* o *Nature* y la recientemente aparecida *Calcified Tissue Research*.

No obstante disponer de algunos recursos interesantes de trabajo (medios de cultivo, una primitiva campana de flujo laminar, incubadora con atmósfera gaseosa controlada, etc.), aquellos trabajos parecen hoy elementales, porque (para nosotros) eran desconocidas las técnicas de biología molecular. Sin embargo, nuestros experimentos tuvieron buena acogida, fueron aceptados por *Calcified Tissue Research* (después llamada *Bone & Mineral*) y fui miembro de su Comité Editorial entre 1984 y 1989.

Hacia 1976 pensamos que sería adecuado tener algún "rótulo" que nos identificara. Años atrás había trabajado en un laboratorio que tenía un cartel, pegado en la pared, que decía:

Laboratorio.

Por favor, las primeras cinco, no las últimas ocho.

Quizá marcado por el lema o porque mi carácter es enteramente compatible con él, llamamos al nuestro: *Laboratorio de Biología Ósea*. Este nombre no requería aprobaciones especiales ni es exigible su perduración en el tiempo: un laboratorio implica solamente que en él se trabaja en el tema del calificativo.

Casi al mismo tiempo nos asociamos a la Sociedad Argentina de Investigación Clínica y comenzamos a presentar nuestros resultados en las Reuniones Anuales. Allí conocí al Dr. Carlos Mautalen, que había iniciado investigaciones en conejos para investigar la calcinosis del ganado, conocida como "Enteque Seco" producida por la ingestión de hojas de una planta propia de zonas bajas e inundables llamada "duraznillo blanco". Carlos Mautalen había interesado a un químico de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA para que aislara e identificara el principio activo causante del enteque. El avance del trabajo requería la verificación de la actividad osteotrópica de los extractos, en un modelo experimental que a diferencia del conejo adulto,

requiriera montos pequeños de las fracciones de principio activo, cuya preparación era muy costosa y laboriosa.

Y por esta vía, el Entequ Seco llegó al Laboratorio, nos entusiasmos con el tema, tanto como modelo experimental para el estudio de la calcinosis como por su probable importancia económica respecto de la producción animal. Al grupo se unieron Fernando Cañas y colaboradores de Córdoba y poco después Ricardo Boland y su grupo de Bahía Blanca que estaba trabajando con Bernardo Carrillo, del INTA de Balcarce. Y comenzamos a reunirnos una vez por año, tanto para intercambiar información como para disfrutar de la interacción interdisciplinaria. Poco después surgió la idea de constituir una sociedad científica, aunque teníamos algunas dudas sobre el entusiasmo que el tema podría suscitar en el ambiente nacional.

Resultó evidente que no estábamos habituados a participar en una sociedad multidisciplinaria y por ello, desde el principio, apreciamos claramente que una sociedad dedicada a la biología ósea y el metabolismo mineral iba a ser pequeña pero que iba a contribuir con gran eficacia a nuestro desarrollo.

El crecimiento ha sido lento: la AAOMM duplicó el número de asociados en 25 años, ha mantenido un volumen de investigaciones suficientes como para alimentar una reunión anual, ha superado algunas crisis en su trayectoria, con escaso daño colateral.

Cada Comisión Directiva fue aportando su trabajo sobre la construcción de la comisión previa. Sus miembros adquirieron experiencia en la conducción y en el conocimiento de las necesidades de una sociedad científica, que requiere de los dirigentes de ese momento, la cesión de parte de su tiempo en beneficio de los demás. La primera reunión anual se realizó en Rosario y el Comité Organizar inició sus gestiones con 200 dólares reunidos entre el grupo inicial de 10 personas. Gracias a Mautalen conseguimos la presencia de Livia Miravet que se encontraba de visita en Córdoba (y que le dio el toque internacional a la reunión) y que cerró con una mesa de quesos recordada durante los siguientes 10 años.

El crecimiento de AAOMM ha sido la consecuencia del mantenimiento y la aplicación de pautas democráticas de comportamiento. El carácter multidisciplinario de la asociación forzó (una vez por año) a muchos de sus miembros a incorporar (a veces dolorosamente) conceptos y conocimientos ajenos a su trabajo diario o a sus estudios de grado. Cada uno de nosotros debe reconocer los beneficios que tales incorporaciones trajeron a nuestra formación.

En mi opinión el balance entre investigaciones básicas y clínicas, ha contribuido a mantener la cuota de espíritu amateur. Mi percepción sobre la importancia asignada por la industria farmacéutica a nuestra sociedad fue variando con el tiempo. Importante (aunque expectante ante el futuro) en la primera época, cuando nuestro modesto tamaño no requería demasiado dinero, ni despertaba demasiado entusiasmo por lo modesto de la convocatoria de nuestras reuniones, hasta alcanzar la calificación actual de "sociedad formadora de opinión".

El curso de los acontecimientos ha demostrado experimentalmente las bondades de la persistencia en el tiempo del carácter multidisciplinario y de los objetivos de la asociación.

Aprecio las bondades de la investigación científica sobre mi formación así como los frutos del camino recorrido: la adquisición de confianza en la propia capacidad y el aprendizaje de maximizar la utilización de los recursos disponibles. Los contactos entre grupos han ido en aumento. La reciente incorporación de los odontólogos ha sido otro factor importante. La investigación científica es la gran aventura democrática de nuestro tiempo. Todos los aportes, grandes o modestos, contribuyen a conocer el mundo que nos rodea.

La Naturaleza vende caro sus secretos. Y sus secretos son infinitos. Me siento feliz de haber participado en esta experiencia y disfrutado de los beneficios de interacción multidisciplinaria no buscada como objetivo, sino surgida por la necesidad espiritual de avanzar en el conocimiento.

Dr. Rodolfo C. Puche
Rosario, 2008

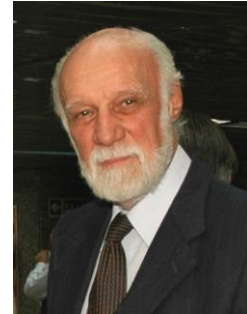
Presidente AAOMM 1986/87

Dr. Carlos Mautalen

Los objetivos fueron logrados.

En 1980 concurrí por primera vez a la segunda reunión anual de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) que se celebró en Washington. La Sociedad se había formado sólo un año antes y había celebrado su primera reunión el año anterior en San Diego.

Como ocurre con una Sociedad de reciente formación, el grupo era relativamente pequeño –creo que había alrededor de 300 participantes– no había reuniones paralelas ni simposios auspiciados por la industria y la comunicación entre los miembros era intensiva y fructífera. En ese momento el único requerimiento para asociarse era presentar antecedentes valederos de participación en grupos (y trabajos) dedicados a la investigación en los temas específicos del metabolismo óseo y mineral.



La reunión de Washington me impresionó muy favorablemente. Hasta ese entonces los trabajos científicos de nuestra especialidad deambulaban por distintas sociedades: endocrinología, reumatología –sobre todo en Europa– ortopedia y algunas otras. También se celebraron reuniones periódicas sobre Vitamina D, sobre PTH y hasta sobre el Metabolismo del Fósforo! Sin mencionar a la más antigua Bone and Tooth Society de origen británico.

Pero esta fue la primera vez que se intentaba nuclear en una sola reunión anual a todos los que estaban relacionados con la investigación de las enfermedades metabólicas del esqueleto.

Pensé que, salvando las distancias, una sociedad similar en nuestro país podría tener un rol estimulando a los escasos grupos de investigación existentes y a lo mejor proporcionando la formación de otros nuevos.

Creo que recién en 1982 hicimos una reunión preliminar de una docena de personas, no muy convencidas de la idea, en un salón del hotel de la Américas donde se efectuaba una reunión sobre Calcitonina, organizada por Sandoz. La coordinamos junto con Osvaldo Blanco, pediatra del Hospital Italiano que se había entrenado con Sonia Balsan en el Enfant Malades de París. Gracias al apoyo de Günther Fromm quedamos a cargo de intentar organizar una Sociedad en nuestro país a imagen y semejanza de la Americana.

Para lograr ese propósito fue muy importante el apoyo de los pocos grupos dedicados al tema en nuestro país: Fisiología de Rosario dirigido por Rodolfo Puche, química de Bahía Blanca dirigido por Ricardo y Ana Boland y los grupos que hacían investigación clínica en el Hospital Italiano y en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires.

Finalmente el 15 de julio de 1983 se efectuó en la Cátedra de Anatomía Patológica de Buenos Aires, gestionada por el Dr. Héctor Gallardo, la reunión fundacional en la que se aprobaron los estatutos y se designó la primera Comisión Directiva.

Los estatutos tenían algunas disposiciones novedosas para nuestro medio (siguiendo el ejemplo de la Sociedad de Investigación Clínica). No era necesario ser médico para pertenecer a la Sociedad, lo que la diferenciaba de las sociedades nucleadas en la Asociación Médica Argentina que sólo aceptaban a otros profesionales –químicos, bioquímicos, físicos– como ciudadanos de segunda categoría sin voz ni voto ni posibilidades de ejercer cargos jerárquicos. En cambio, para ser miembro era necesario acreditar trabajos en investigación básica o clínica sobre los temas de la especialidad.

Confirmado lo mencionado fue nombrado Primer Presidente Rodolfo Puche, bioquímico de reconocida autoridad en la materia y jefe de un grupo de investigación en Rosario. La Sociedad nació así multidisciplinaria y federal –no atada a la omnipresente ciudad de Buenos Aires–.

En noviembre de 1983, Sandoz organizó un gigantesco meeting internacional sobre Calcitonina, con un muy importante grupo de disertantes internacionales y una numerosa concurrencia de nuestro país y países vecinos.

La reunión fue de dos días, jueves y viernes 8 y 9 de noviembre en el Hotel Libertador (Córdoba y Maipú). Gracias a la generosidad de tres invitados del exterior –Greg Mundy, Carlo Gennari y Charles Nagant de Deuxchaisnes– y no menor gentileza de Sandoz, la Sociedad (que por una vuelta inesperada se llamó Asociación) se presentó en sociedad el sábado 10 de noviembre por la mañana, celebrado en el mismo salón que el meeting sobre calcitonina, y con una calificada cantidad de asistentes a los que se le anunció la formación de nuestra entidad. Previamente se había celebrado en el mismo lugar la 1° Asamblea Ordinaria el día 8 de noviembre.

Después de la primera y exitosa presidencia de Rodolfo Puche, me tocó ocupar dicho cargo durante el bienio 1986-1987. El primer año se organizó la reunión anual en el Círculo Oficiales del Mar, cuyo cómodo anfiteatro y amplio foyer permitieron desarrollar la que considero fue una exitoso meeting. Se presentaron alrededor de 45 comunicaciones orales, que creo incluía prácticamente la totalidad de los trabajos de investigación que se hacían en nuestro medio. El Dr. Fromm dio la Conferencia principal sobre los “Raquitismos hipofosfatémicos” con su reconocida solvencia. Se consiguió el apoyo de alrededor de una decena de laboratorios farmacéuticos que colocaron stands, lo que permitió un balance económico positivo, incluyendo la cobertura del costo de viaje y alojamiento de los autores del interior que presentaron comunicaciones. El meeting se cerró con una cena de camaradería en un restorán en Tagle y Figueroa Alcorta que ya no existe y cuyo nombre se ha desvanecido de mi memoria (posiblemente no de la de otros).

El año siguiente, 1987, correspondía organizar la reunión en el interior del país. Tuvimos la idea de hacer la reunión en Huerta Grande, Córdoba, en conjunto (o adherida) con la Sociedad Argentina de Reumatología, de ya larga tradición y elevado índice de asistencia. Pensamos que era una forma de dar a conocer a nuestra Sociedad ante un grupo de profesionales con afinidad con el tema de las enfermedades óseas. Se efectuó como actividad en conjunto de ambas sociedades un Simposio y las comunicaciones libres se presentaron como pósters. La idea no fue exitosa. La mayoría de los miembros consideró que hubo poca oportunidad para el intercambio de ideas y que finalmente nuestro grupo se diluyó dentro de otra sociedad más numerosa. La experiencia creo que no fue repetida.

Se trató de estimular el ingreso de miembros y estimó que al terminar nuestro período contábamos con alrededor de 100 miembros en actividad con la incorporación de algunos grupos nuevos, como Odontología de la UBA y química de Córdoba.

En síntesis, creo que nuestro período de presidencia cumplió con la misión de ser uno de los eslabones iniciales en la exitosa cadena que ya lleva un cuarto de siglo nucleando y estimulando la investigación original sobre el metabolismo óseo y mineral en el país, finalidad para la que fue fundada en 1983.

Dr. Carlos Mautalen
Buenos Aires, 2008

[Volver a índice](#)

Presidente AAOMM 1990/91

Dr. Ricardo Boland

Mi designación como Presidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral se concretó no mucho tiempo después de su creación, de la cual soy socio fundador. Ejercí la presidencia de la AAOMM durante 1990-1991, continuando las gestiones de los Dres Rodolfo Puche, Carlos Mautalen y Eduardo Wyse. Durante la gestión de este último por causas que desconozco se había extraviado documentación, que luego apareció, indispensable para el normal funcionamiento de la sociedad. Es axial que en el momento de iniciar las gestiones no se disponía de libro actas ni balance de ingresos y egresos, el nivel de recursos económicos era inexistente y tampoco se contaba con un listado completo de socios de la AAOMM. Supongo que esto puede a veces ocurrir durante las etapas de organización de una sociedad a pesar de la voluntad y entusiasmo de los protagonistas responsables de su conducción. Desde la perspectiva actual no tiene sentido identificar las causas que originaron dicha situación. Como consecuencia de este hecho, la primera parte del periodo 1990 de la presidencia fue destinada a recuperar libro de actas, memorias y balances, poner al día la nomina de socios, y -last but not least- teniendo en cuenta la carencia absoluta de fondos, a implementar medidas de emergencia para obtener un presupuesto mínimo que permitiera organizar la VII Reunión Anual de la AAOMM. Debo mencionar los esfuerzos y valiosa colaboración de los miembros de la Comisión Directiva Dres. Luis María Fernandez, Ana Russo de Boland, Juana Selles y Mario Skliar, de Bahía Blanca, y de los Dres. Zulema Rubin y Gualterio Ghiringelli de Buenos Aires. La VII Reunión se realizó en la Fundación Favalaro en Buenos Aires, lugar accesible a la mayoría de los socios, institución que nos cedió su auditorio gratis. Los gastos de impresión del libro de resúmenes fueron sufragados por la editorial del diario La Nueva Provincia de Bahía Blanca al igual que los afiches. Los aranceles de inscripción y cuotas societarias fueron apenas suficientes para hacerse cargo de otros gastos. Esta reunión representa en mi opinión un punto de inflexión en la temática abordada en los congresos de la AAOMM, ya que a los programas que hasta ese momento prevalecían los estudios clínicos, se incorporó una mayor proporción de trabajos básicos relacionados con el metabolismo mineral y hueso. Dentro de este contexto, además de charlas de investigación clínica se incluyeron en el congreso de Buenos Aires varias comunicaciones con información celular, bioquímica y molecular y una conferencia plenaria de la Dra. Mirtha Flawia del Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI) sobre Receptores Acoplados a Proteínas G. Esta tendencia se fue consolidando en las presidencias siguientes estableciéndose así un feed-back entre ambos enfoques altamente enriquecedor, siguiendo el modelo de los meetings de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). También se ha visto reflejado en el otorgamiento de premios tanto en las áreas básicas como clínicas.



Mientras tanto se iniciaron contactos con varias industrias farmacéuticas en búsqueda de fondos para constituir un presupuesto adecuado para cubrir gastos regulares de funcionamiento de la AAOMM durante el segundo año de mi presidencia y especialmente a programar la VIII Reunión de la sociedad. Cuatro industrias respondieron generosamente lo cual facilitó la organización del evento y potenció nuestros ánimos para intensificar los esfuerzos. Se decidió llevarla a cabo en Bahía Blanca, siendo su sede la Universidad Nacional del Sur. Independientemente de que la mayoría de los integrantes de la Comisión Directiva pertenecía a esta ciudad, el objetivo principal era promover en las comunidades universitaria y medica local la actualización e interés en el metabolismo mineral, biología ósea y osteopatías, que estaban rezagados con respecto a Buenos Aires y Rosario.

Para esta VIII Reunión se asignó una suma apreciable de fondos para otorgar becas completas que posibilitaron la participación de investigadores jóvenes de todo el país. Para las conferencias, simposios y mesa redondas que abarcaban temas clínicos, fue necesario utilizar el Salón de Actos del Rectorado de la Universidad, debido a una significativa concurrencia de médicos. Los tópicos básicos se desarrollaron en la "Sala de Situación" del mismo edificio. Philip Bonjour de Basilea, Suiza, pronunció la conferencia central.

En conclusión, considero la Presidencia de la AAOMM una experiencia sumamente gratificante que acentuó mis vínculos con distinguidos colegas y jóvenes investigadores en la especialidad, y me dio la oportunidad de adquirir experiencia en la conducción de una sociedad científica. Pienso que esto último fue invaluable cuando posteriormente me tocó presidir la prestigiosa Sociedad Argentina de Investigación en Bioquímica y Biología Molecular (SAIB), de mayor envergadura y complejidad en sus relaciones internas.

Dr. Ricardo Boland
Bahía Blanca, 2008

Presidente AAOMM 1992/93

Dr. José Luis Ferretti

Mi designación al frente de una sociedad como la AAOMM significó un verdadero desafío a mis escasas aptitudes para desarrollar tareas de gestión de corte ejecutivo. Esto explica, seguramente, que mi desempeño como Presidente haya reflejado en general un perfil de actuación relativamente bajo. Tal vez los resultados podrían haber sido un poco mejores, si se hubiera concretado un cierto apoyo logístico convenido con una importante Fundación porteña; pero esa iniciativa quedó frustrada en ocasión de completarse electoralmente la integración de mi Comisión Directiva en la Asamblea Ordinaria ad-hoc correspondiente a la Reunión Anual efectuada en Bahía Blanca en 1991. Esto no impidió, sin embargo, que las Reuniones Anuales de la AAOMM efectuadas durante mi período presidencial mantuvieran el respetable nivel científico que las caracterizó desde su fundación. Mi principal preocupación durante ese lapso fue asegurar, en el Programa de cada Reunión, la participación efectiva de todos los grupos de trabajo del País que entonces producían novedades atractivas y publicables en el ámbito de la especialidad, no sólo en forma de comunicaciones libres, sino también como conferencias y mesas de discusión organizadas por invitación.



Por suerte, contábamos ya con un apreciable número de investigadores que podíamos interesar a la Audiencia efectuando presentaciones de resultados de estudios experimentales y clínicos, o de opiniones o tomas de posición originales y actuales, con amplias posibilidades de discusión constructiva. Era la época en que los estudios estructuralistas óseos, comandados por la histomorfometría, la tomografía y la biomecánica, comenzaban a ganar terreno sobre las hipótesis que proponían un control metabólico de la estructura y la eficiencia de los huesos como órganos de sostén, y a producir evidencias concretas a favor de nuevas teorías atractivas para explicar la constitución, las propiedades y las funciones de los esqueletos óseos.

Las dos Reuniones Científicas Anuales que presidí, efectuadas en 1992 en Buenos Aires y en 1993 en Rosario, reflejaron perfectamente ese ámbito general de actividades y su correlativo espíritu ecléctico, con numerosas presentaciones de todo tipo, que actualizaron los contenidos y la interpretación de prácticamente cada aspecto de la polifacética Osteología; del abigarrado esquema endocrino-metabólico que comprende el control de equilibrio mineral del medio interno; de los componentes moleculares de los mecanismos involucrados en todos los efectores responsables de las manifestaciones de tipo estímulo-respuesta en intestino, riñón, huesos y músculos, y de los complejos criterios diagnósticos y fármaco-terapéuticos en boga para la atención clínica de las osteopatías metabólicas y de la urolitiasis.

Nada de esto señaló diferencias significativas con el accionar de la AAOMM en otros períodos, más allá de la lógica adecuación temporal a la evolución de los cambiantes paradigmas en boga para explicar las mismas cuestiones de diferentes formas. Sin embargo, durante mi período presidencial tuvo lugar una instancia institucional muy particular, ajena al devenir científico, que vino a constituir un acontecimiento único hasta hoy en la historia de la Institución, y cuya importancia y ulterior trascendencia ameritan, a mi juicio, un comentario aparte.

A poco de iniciada mi gestión, surgió en Buenos Aires la iniciativa de constituir una Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO), encabezada por algunos miembros de la AAOMM y por colegas

de otras especialidades cuyas incumbencias podían comprender a la osteoporosis. Este acontecimiento provocó en otros miembros de la AAOMM una reacción frontalmente opuesta a tal actitud. Esto quedó claramente reflejado en la reunión abierta que se efectuó para constituir la nueva sociedad, en la que participamos algunos miembros de la nuestra que la apoyaban (entre los cuales me contaba yo) y otros que la rechazaban. El argumento opositor se fundaba en la aparente superposición temática entre las osteopatías metabólicas, objetivo primordial de la AAOMM, y las osteoporosis, pese a que la nueva sociedad intentaba reunir a un grupo heterogéneo de profesionales, muchos de ellos especialistas en disciplinas ajenas a la Osteología. La coherencia de la posición opuesta a la constitución de la SAO fue suficientemente robusta como para que sus impulsores solicitaran reglamentariamente la realización de una Asamblea Extraordinaria de la AAOMM con el exclusivo objetivo del tratamiento de esa moción.

Accediendo a esa solicitud formal, convoqué a la correspondiente Asamblea, que tuvo lugar en Rosario el 17 de Octubre de 1992. El espíritu general de la discusión, por encima del ambiente dominante de la actitud opositora al nacimiento centrífugo de la nueva sociedad, fue de tono conciliador. Se reconoció ampliamente que era necesario atemperar lo que entonces se refirió como el resultado de mutuas actitudes previas de tipo excluyente entre miembros de distintos grupos dentro de la AAOMM. Quedó claro, además, que, aun sin dejar de objetar con los argumentos referidos a quienes promovían la constitución de la SAO, no correspondía, ni ética ni jurídicamente, que una sociedad como la nuestra se opusiera a una iniciativa profesional ajena constitucionalmente válida. Y se reconoció, asimismo, que el crecimiento de la AAOMM desde su fundación había sido más lento que el esperable, planteándose la cuestión de hasta qué punto ese detalle negativo habría influido en la decisión de constituir una sociedad aparte. El espíritu general de estas interesantes deliberaciones quedó fielmente plasmado en el Acta de la Reunión, impecablemente confeccionada por el Secretario, Dr. Julio Ariel Sánchez, y en la carta que finalmente se redactó, invitando a todos los miembros a la reflexión. Estos documentos constituyen, a mi juicio, ejemplos excelentes de manifestaciones autocríticas maduras, que a todos nos parecieron necesarias y convenientes en esos momentos.

Esa actitud contrastó con la manifestada más tarde por la misma AAOMM, en ocasión de constituirse, en 1998, otra nueva asociación profesional afín: la Sociedad Argentina de Densitometría (SAD), también a instancias de algunos miembros de nuestra sociedad, y cuya Acta Fundacional también firmé, convencido siempre de la conveniencia de apoyar, antes que entorpecer, el libre crecimiento de las iniciativas científicas de todo tipo. Obviamente, para esta otra nueva sociedad hubieran cabido objeciones análogas a las que inspiraron antes la oposición a la SAO; sin embargo, en esta instancia no tuvo lugar ninguna manifestación en contrario, ni sesión de discusión al respecto.

La SAO terminó constituyéndose oficialmente en 1992, a pesar de la actitud opositora de nuestra sociedad, con el apoyo inicial o ulterior de varios miembros de la AAOMM (incluyéndome a mí mismo, que llegué a ser su Vice-Presidente), y con un poder de convocatoria independiente, que aun conserva, al punto que no faltaron intentos informales de anexión de nuestra parte en tiempos recientes. La SAD, en cambio, terminó por desintegrarse, luego de efectuar su última Reunión en conjunto con la nuestra en el año 2001. No parece claro, a partir únicamente de esta historia, si la AAOMM asimiló o no la experiencia correspondiente. Sin embargo, salta a la vista que su accionar viene mostrando cada vez mejor una encomiable solidez científica, y una creciente madurez institucional, tales que los que la dirigimos hace años vamos quedando, afortunadamente, más y más atrás frente a los nuevos conductores. Aunque como futurólogo soy un desastre, personalmente pienso que la AAOMM debe haber aprendido mucho desde su nacimiento, y que el devenir le muestra a nuestra Sociedad un horizonte brillante, al margen de este tipo de dificultades, que entiendo afectan, poco más o menos, a la mayoría de las instituciones científico-académicas, tanto en nuestro País como detrás de los mares.

Esta opinión está fundada, al menos, en dos argumentos que estimo importantes: uno, que a todos nos consta que los dirigentes jóvenes de la AAOMM están mostrando, en general, progresivamente mayor ecuanimidad y apertura científica que los más viejos; y otro, que, tal vez al revés de lo que le pasa a la mayoría de la gente, el paso de los años incrementa mi optimismo.

Dr. José Luis Ferretti
Rosario, 2008

Presidente AAOMM 1994/95

Dr. Günther Fromm

Con el Dr. Günther Fromm (1913-2000) desaparece quien puede considerarse con toda justicia el fundador de la especialidad Osteopatías Médicas dentro de nuestro país. El curriculum del Dr. Fromm nos muestra que estuvo a cargo del Servicio de Endocrinología del Hospital de Haedo desde 1946 pero que ya en 1950 publicó un artículo sobre Hiperparatiroidismo Primario. Fromm fue endocrinólogo, pero superlativamente, especialista de las enfermedades de las paratiroides y de los desórdenes metabólicos del hueso.



Podemos describir la personalidad de Fromm como médico, como maestro de medicina, y como ciudadano ejemplar. Como médico su dedicación a la medicina era total, y la responsabilidad con que ejercía el acto médico ante cada uno de los pacientes que le tocó ver fue absoluta. Su dedicación al estudio, a la investigación y al acrecentamiento del conocimiento de la especialidad en la que había elegido actuar era inmensa. Fromm estaba suscripto a todas las revistas de medicina general y de la especialidad, leía con atención absolutamente todo lo que se escribía y trataba de incorporar ese enorme volumen de información a su conocimiento y a su práctica profesional.

Estaba genuinamente interesado en la investigación clínica y publicó numerosos trabajos sobre la especialidad. Notablemente en los últimos 20 años fue uno de los pioneros en el orden internacional en el uso de los bifosfonatos para el tratamiento de la enfermedad de Paget -su primera publicación que mereció el Premio Branchetto Brian de la Academia Nacional de Medicina fue en el año 1977- y especialmente en el uso de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Al respecto, creo que con el Dr. Esteban Montuori tuvieron la visión que los bifosfonatos podían emplearse exitosamente en el tratamiento de la osteoporosis. El trabajo publicado en Osteoporosis Internacional en el año 1991 titulado "Acción Diferencial del Pamidronato sobre el hueso trabecular y cortical en mujeres con osteoporosis involucional", puede catalogarse como un clásico en la materia. Al respecto no había en la literatura internacional más de uno o dos trabajos sugiriendo el uso de los bifosfonatos en la osteoporosis. Las gigantescas investigaciones realizadas en las última década con miles de pacientes utilizando nuevos bifosfonatos no han hecho sino confirmar los hallazgos que el Dr. Fromm efectuó y publicó con una treintena de mujeres a las que le había suministrado Pamidronato por vía oral.

Sus enormes méritos como médico ceden todavía en jerarquía a sus méritos como maestro de la Medicina y al utilizar la palabra maestro queremos significar aquella persona que inculca enseñanza a los colegas más jóvenes con la aspiración de que los jóvenes superen al maestro en lo que a dedicación, trayectoria y méritos corresponde. Fromm vivió rodeado de gente más joven a los que él deseaba inculcarle su conocimiento y dedicación a la rama de la medicina que había elegido. Este fue uno de los objetivos fundamentales. Toda una generación de médicos actualmente dedicados a las enfermedades óseas trabajó en algún momento junto con él en el Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano.

No puede hablarse de Fromm sin destacar sus virtudes cívicas, su enorme dedicación y respeto por la vida política de nuestro país y especialmente su valentía para expresar sin cortapisas sus opiniones en los momentos tan difíciles que vivió nuestro país en el último cuarto de siglo. Sin actuar directamente en un partido político Fromm fue un político por la constante expresión pública de sus opiniones; su inalterable apoyo a lo que consideraba más justo y honesto dentro del panorama que ofrecía el país. Durante los años del durísimo régimen militar Fromm no dudó en apoyar a todos aquellos que habían sido objeto de persecuciones por la expresión de sus ideas políticas y lo hizo con coraje y con prescindencia absoluta de su seguridad personal.

Con la desaparición del Dr. Günther Fromm la medicina pierde un Maestro, pero queda para sus discípulos y para todos los que tuvimos la suerte de rodearlo un perdurable ejemplo a seguir.

Breve reseña de su labor profesional: Graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en 1938. En 1946 se le confirió la jefatura del Consultorio de Endocrinología del

Hospital de Haedo, que posteriormente fue transformado en Servicio, oportunidad en que convalidó, por concurso de oposición, la Jefatura del Servicio.

Desde 1974 hasta prácticamente sus últimos momentos, actuó como médico consultor en Osteopatías Médicas, en el Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires.

En 1960 concurrió, en calidad de médico invitado, a un período de perfeccionamiento semestral en Osteopatías Médicas al Medical College del University Hospital de Londres, bajo la dirección del profesor Dr. Charles E. Dent.

Actuación en la AAOMM: El Dr. Fromm fue uno de los fundadores de la AAOMM en 1983. Al año siguiente fue designado "Miembro Honorario" basado en su brillante carrera en el campo de las enfermedades óseas. Finalmente fue Presidente de la AAOMM en el período 1994-1995.

Dr. Carlos Mautalen
Publicado en Diagnóstico en Osteología, vol 2 (5); 2000

Presidente AAOMM 1996/97

Dr. Ariel Sánchez

Cuando ocupé la Presidencia de la AAOMM en el bienio 1996/97, venía ya con cierto conocimiento del funcionamiento de la Asociación, dado mi desempeño como Secretario de la primera Comisión Directiva –en la Presidencia del Dr. Rodolfo Puche–, y luego como Vice-presidente, en el bienio 1994/95.

Eran épocas difíciles, con muchos proyectos pero pocos medios... La organización de las reuniones anuales era todo un desafío. Pero la colaboración de todos los miembros de la CD, y también la de los ex-presidentes, siempre permitía la concreción de las planificaciones emprendidas.

Quiero rescatar el clima de camaradería y mutua confianza entre los integrantes de la CD. Una anécdota permitirá quizá recrear ese clima. Llegaba el fin del mandato y debía hacerse cargo una nueva CD con sede en Bahía Blanca, presidida por la Dra. Ana Russo de Boland. Durante nuestra gestión los fondos estaban en una cuenta en el Banco de Santa Fe; se acercaba el momento en que debían ser traspasados a una cuenta de otro banco con sucursal en Bahía Blanca. No eran todavía tiempos de Clave Bancaria Única ni de transferencias electrónicas. Así que quedaba una solución heroica: había que retirar los fondos en efectivo, caminar varias cuadras por el centro hasta la otra casa bancaria, y allí depositarlos nuevamente. La tesorera, Adriana González, estaba muy nerviosa... Y no era para menos, ya que los asaltos tipo "salidera bancaria" estaban a la orden del día. Así que se armó un operativo de seguridad, y marchamos juntos Adriana, escoltada por mí y por Alfredo Rigalli (yo ponía en él mi confianza en caso de que fuéramos objeto de un atraco, ya que sus hábitos atléticos permitían esperar una defensa más eficaz que la que yo podía brindar). ¡Hasta que los pesos no estuvieron en manos del cajero, y pudimos retirarnos con la boleta de depósito como si fuera un trofeo de guerra, no nos bajaron los niveles de ansiedad!.



Dr. Ariel Sánchez
Rosario, 2008

Presidente AAOMM 1998/99

Dra. Ana Russo de Boland

Fue un honor haber sido elegida y un enorme placer desempeñarme como presidente de la AAOMM. Me costó aceptar, no porque dudara de mi capacidad de gestión, sino porque siendo profesora universitaria e investigadora del CONICET tendría que moverme en un medio predominantemente médico. Al comienzo de mi gestión me invadió el pánico: ¿Cómo haría una bioquímica para recaudar fondos de los laboratorios de productos medicinales y organizar las reuniones anuales?.

Poco a poco, y con la valiosa colaboración de mi vicepresidenta la Dra. Bagur, que si era médica, no solo recaudamos lo suficiente como para invitar a prestigiosos investigadores extranjeros, si no que culminamos nuestra gestión con un importante super avit, que facilitaría el funcionamiento de la próxima comisión. La primera reunión de mi presidencia se efectuó en 1998 en Buenos Aires. Un inconveniente difícil de sortear en esta reunión, fue pagarle el pasaje en primera (cuatro mil dólares) a uno de los invitados, que por ser muy alto, no entraba bien en los asientos de clase turística. Las conferencias plenarias estuvieron a cargo de los doctores: S. Wimalawansa de la Universidad de Texas, USA que disertó sobre el óxido nítrico en el metabolismo óseo; J. Gallagher de la Universidad de Creighton, USA que se refirió al uso de metabolitos de la vitamina D en osteoporosis; C. Mautalén de la Universidad de Buenos Aires sobre los efectos óseos y metabólicos del raloxifeno en la menopausia; J. Jiménez de Asúa del Instituto Campomar sobre factores de crecimiento, señalización y ciclo celular; E. Roldán de Gador SA sobre conceptos de estabilidad ósea y su determinación cuantitativa en huesos apendiculares humanos. Se efectuaron además de las presentaciones orales libres, un taller sobre densitometría ósea a cargo de los Dres R. Mazess de la Universidad de Madison, USA y C. Rosen de la Universidad de Maine, USA y otro sobre hiperparatiroidismo primario a cargo de la Dra. H. Salerni del Hospital Duran, Buenos Aires. Un corolario de esta reunión fue un hermoso show-cena de tango en San Telmo que nos encantó, sobre todo a los invitados extranjeros y uno de ellos hasta subió al escenario.

La segunda reunión anual en 1999 se realizó en mi ciudad, Bahía Blanca, permitiendo la participación de médicos locales y una enorme cantidad de público en la charla para la comunidad pronunciada por la Dra. Bagur del Hospital de Clínicas de la UBA. Destaco la participación de la Dra. Teresita Bellido de la Universidad de Arkansas, USA, una excelente científica, que se doctoró en la Universidad Nacional del Sur en Bahía Blanca bajo la dirección de uno de los primeros presidentes de la AAOMM, el Dr. Ricardo Boland. En su conferencia se refirió al control de la muerte de células óseas: nuevas oportunidades para el tratamiento de la osteoporosis. Otros conferencistas plenarios fueron los doctores, J. Cannata Andía del Hospital central de Asturias, España, que disertó sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteodistrofia renal; W. Jee de la Universidad de Utah, USA sobre estímulo osteogénico de la PTH y PGE2 en el tratamiento y prevención de la osteoporosis; J. Blümel de la Universidad de Chile, sobre estrógenos: estados del conocimiento y avances recientes; J. Ferretti de la Universidad de Rosario, sobre interacciones hueso-músculo; C. Bogado del Instituto de Investigaciones metabólica y Universidad del Salvador, sobre marcadores bioquímicos en osteoporosis; L. Plantalech del Hospital Italiano de Buenos Aires, sobre trasplante de órganos y su repercusión en el metabolismo óseo y mineral y A. Sánchez del Centro de Endocrinología, Rosario, sobre epidemiología de la osteoporosis vertebral. Además de las presentaciones libres, se realizó una mesa redonda para discutir como evitan las fracturas los medicamentos antiosteoporóticos. Una actividad importante desarrollada en estos dos años de gestión, fueron las charlas a la comunidad que se realizaron en distintos puntos del país, difundiendo información actualizada para la prevención de la osteoporosis.



Dra. Ana Russo de Boland
Bahía Blanca, 2008

Presidente AAOMM 2000/01

Dra. Alicia Bagur

La propuesta de escribir la memoria de mi mandato como presidenta de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) me permitió revisar una etapa profesional (2000-2001) en la que tuve mucho orgullo de “pertenecer” a una sociedad fundada e integrada por prestigiosos investigadores clínicos y básicos en el área de las enfermedades metabólicas óseas.

La presidencia de AAOMM fue uno de mis grandes desafíos profesionales y puse todo mi esfuerzo en intentar un crecimiento de la sociedad, hacer conocer su labor en el interior del país, crear dos nuevas áreas; una dedicada a la investigación y otra cuyo objetivo fue la educación de profesionales y público en general, y también abrir la convocatoria a todos los profesionales, fueran o no socios a las reuniones anuales.

Ante todo quisiera destacar la valiosa colaboración de los integrantes de la comisión directiva que me acompañaron y por ende no quiero dejar de mencionarlos: Dr. Rodolfo Guelman (secretario, Buenos Aires), Dra. Silvana Di Gregorio (tesorera, Buenos Aires) y los vocales Dr. Hamilton Cassinelli (Buenos Aires), Dra. Marta Ladizesky (Buenos Aires), Dra. Gabriela Picotto (Bahía Blanca), Dr. Alfredo Rigalli (Rosario), Dr. Mario Skliar (Bahía Blanca), Dra. Nori Tolosa de Talamoni (Córdoba), Dra. María Rosa Ulla (Córdoba), Dra. Ana Wittich (Tucumán).

Con respecto a las reuniones anuales, en el año 2000 es de mencionar la realización de una Reunión Internacional conjuntamente con la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Enfermedades Metabólicas Óseas (SIBOMM), cuyo presidente era el Dr. Carlos A. Mautalen. Fue una experiencia enriquecedora poder trabajar en la organización de este evento internacional.

En el año 2001 realizamos la XVIII Reunión Anual conjuntamente con la Sociedad Argentina de Densitometría (SAD), cuyo presidente era el Dr. Daniel Garzón, la misma se llevó a cabo en el Hotel Holiday Inn Select Abasto de Buenos Aires, contando con la presencia de invitados especiales como el Dr. Luis Del Río (España), Sergio Raggi (Brasil), Héctor Fajardo Lamas (Chile) y destacados invitados nacionales. Se contó con una numerosa audiencia y una amplia participación de los socios que presentaron sus investigaciones clínicas y básicas realizadas en el país. Fueron 43 comunicaciones libres incluidas en el programa que se expusieron oralmente, siendo publicadas posteriormente en la revista Bone.

La creación de las áreas de investigación y educación, mencionadas precedentemente, permitió en el primer caso el desarrollo de investigaciones propias y en el segundo la difusión en distintas ciudades del país de los temas relacionados con la especialidad. La difusión se realizó mediante charlas dirigidas a profesionales y público en general.

En el área de investigación se diseñó un proyecto, que abarcó dos años, cuyo objetivo fue contar con datos certeros acerca de los “Niveles de vitamina D y relación socioeconómica” en sujetos sanos mayores de 65 años a lo largo del país. El proyecto se realizó durante el año 2000 en la ciudad de Buenos Aires donde se relevaron 3 centros públicos (Hospital de Clínicas, Hospital Durán y Hospital Ramos Mejía) y 3 privados (Hospital Alemán, Centro de Osteopatías Médicas y Hospital Italiano). Durante el segundo año (2001) el proyecto se extendió a ciudades de la zona norte (Tucumán y Corrientes), centro (Mendoza) y sur (Bariloche, Comodoro Rivadavia y Ushuaia). Quiero por este medio expresar mi especial agradecimiento a las Dras Beatriz Oliveri y Luisa Plantalech, como así también es mi deseo destacar la labor de todos los profesionales que trabajaron en el desarrollo del proyecto en cada una de las ciudades mencionadas, contribuyendo así al logro de los objetivos propuestos.

Estas investigaciones quedaron plasmadas en dos publicaciones internacionales:



- High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *European Journal of Clinical Nutrition* 58:337, 2004

- Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires, Argentina. *NOVA*, 2005

En el área de educación se realizaron reuniones de actualización para profesionales de la salud y encuentros informativos dirigidos al público en general. Se organizaron a lo largo de los dos años reuniones en las siguientes ciudades: Mar del Plata, Río Cuarto, Tucumán, Mercedes, Mendoza, Comodoro Rivadavia, Bariloche, Salta y San Luis.

Tuve el privilegio de participar en todas ellas junto a los profesionales de las mencionadas ciudades y socios de AAOMM y pude apreciar que las charlas a la comunidad permitieron, con un lenguaje sencillo, llegar a los participantes con información relevante acerca de la Osteoporosis y las formas de prevención, estudio y tratamiento de la misma.

Durante este período hubo otros logros tales como:

-La creación de la página web de AAOMM con información general, circulares, congresos, links, cuyo objetivo fue mantener actualizada a la comunidad médica de la especialidad.

-La AAOMM fue incluida dentro de las sociedades que integraban en Argentina la Década del Hueso y la Articulación 2000-2010. Ello significó un reconocimiento por parte de las sociedades médicas tradicionales y afines a nuestra especialidad.

-Se creó el premio Dr. Günther Fromm y fue otorgado a los mejores trabajos científicos en los años 2000 y 2001, como reconocimiento a la trayectoria de uno de los maestros en la especialidad.

-La AAOMM fue incluida dentro de las sociedades afiliadas a la International Osteoporosis Foundation (IOF).

-Se diseñó una circular con 3 números anuales en donde se reunió la información relacionada con las actividades realizadas, como así también los congresos nacionales e internacionales relacionados con la especialidad.

Llevar a cabo la gestión de una Asociación de esta naturaleza conlleva un especial espíritu de colaboración y dedicación a lo largo de los años. Somos conscientes que todo esto no hubiera sido posible sin contar con los esfuerzos de todos los que nos precedieron. Nos ha tocado a nosotros realizar y proseguir la tarea en estos dos años y deseamos que quienes la continúen lo hagan con el convencimiento que si bien la dedicación exige vocación de servicio, también permite sentir la satisfacción de cada logro.

Dra. Alicia Bagur
Buenos Aires, 2008

Presidente AAOMM 2002/03

Dr. Emilio J. A. Roldan

El Disenso, la Imparcialidad y el Humanismo como Ejes de una Estructura Societaria

Si me preguntan acerca de AAOMM afirmarí que es un paradigma de asociación profesional, al menos en nuestro medio. Y digo esto porque asociaciones hay muchas y no todas tienen el origen, propósito, conformación y servicios que puede transparentemente exhibir la AAOMM. Para quién lleva ya muchos años en el ejercicio de la profesión y tiene una "lectura" experimentada en esto de asociarse con colegas, es factible distinguir entre las asociaciones que sirven a los profesionales de aquellas que se sirven de los profesionales. Sintomáticamente las conferencias realizadas por las primeras terminan con discusión y algo de aplausos, las de la segunda con algo de discusión y aplausos. De las primeras una se lleva cambios e ideas, de la segunda tan solo se vuelve con un certificado de asistencia. AAOMM sirve como modelo porque tiene ejes estructurales sólidos y de los cuáles pude testimoniar en mi experiencia presidencial y que aquí les resumo.



La AAOMM fue ideada por investigadores y profesionales asistenciales de diferentes ramas biomédicas. Y no es casual que la riqueza profesional se encuentre más en la opinión diversa que en la de los pares de tareas. Asimismo, la tan necesaria crítica de opinión (todo lo contrario a la medicina Galénica) puede facilitarse si se debate entre personas sin conflicto ni intereses profesionales directos; y con dificultad tal clima pueda lograrse en el interior de una cátedra, un servicio, o un laboratorio donde las jerarquías y costumbres se imponen sobre el disenso. En el desarrollo de un congreso se despliegan conferencias, estas tienen una parte de exhibición del problema y otra de discusión del mismo. Si el porcentaje de tiempo que se permite para la segunda parte es exiguo la chance de progresar en ese campo de la ciencia también lo será. Existen asociaciones en cuyos congresos el debate es inexistente, en los que la audiencia debe consentir o solo notificarse de la parte que ha sido exhibida. Y entonces un acto científico congresal termina comportándose como un cursillo elemental o un acto social sin trascendencia científica. Los propósitos de AAOMM han sido y son claramente científicos, no me atrevería a decir que siempre, pero predominantemente los programas han sido libres de influencias comerciales, originales, cambiantes y con oportunidades para que el disenso estimule el progreso del conocimiento.

En otro orden de cosas, la interrelación científica entre la Academia y la Industria ha sido siempre conflictiva en nuestro país. Como investigador, mi origen es el sector industrial farmacéutico, puedo ver ahora que mi presidencia fue un experimento cultural inaudito. En efecto, una muestra general de ineficiencia que aún persiste en nuestro medio es la escasa cooperación existente entre el sector académico y privado. Como que se vivieran dos ciencias paralelas e irreconciliables. En los EE.UU, por el contrario, ese vínculo es promocionado como un motor poderoso del desarrollo del país. Lograr la convivencia requirió de un proceso y un tiempo. Recuerdo que para el nacimiento de AAOMM fueron importantes las iniciativas del Dr. Esteban Montuori, junto a su inseparable amigo el Dr. Günther Fromm, sin embargo el origen "industrial" del primero lo mantuvo alejado de las comisiones directivas iniciales. Y la desconfianza corporativa es mutua, doy fe, ya que varias empresas en su momento justificaron la ausencia de apoyo a AAOMM por mi origen industrial; de "la competencia" decían, sin pensar que una sociedad científica no es un presidente sino todos sus asociados y sus fines. Por ello el hecho de que los miembros de AAOMM eligieran en el 2001 un presidente del sector industrial marcó, en ese entonces un modelo moderno de trabajo imparcial, en el que las personas valen por sí mismas y no por su circunstancia laboral.

Ciencia sin humanismo tampoco es un elixir muy potable. Fueron años de crisis aquellos cuando en el país regía el "corralito", la "devaluación y la pesificación" de los fondos; y un hermetismo bancario en procura de sostener prioritariamente a la estructura financiera. Las actividades

académicas fueron mermadas, en especial aquellas que habitualmente eran sostenidas por el apoyo de la industria. Y no solo en lo económico el país hizo también jirones a sus patrones culturales y sociales. En ese tiempo, aproximadamente un 80% de los congresos médicos se suspendieron y los congresos internacionales como el Mundial de Transplante de Órganos, del 2002, se trasladó al exterior. La AAOMM en peor circunstancia no podría estar. Sin embargo se cumplió con el desarrollo del simposio satélite internacional de Hueso y Transplante y las reuniones anuales XX y XXI respectivamente desarrolladas en Buenos Aires y Mendoza, en las que pese a las dificultades la actividad académica y el número de presentaciones científicas se mantuvieron en el estándar. No fue ajena a ello la comisión directiva de entonces, y el gesto generoso de la presidenta electa, y su staff, en la salvaguarda de las reuniones anuales. En AAOMM hay una natural eficiencia profesional, pero cuando la demanda crece, se rescata el perfil humano de sus asociados. Yo he visto a los socios “remar” en esos años, y solo se “rema” cuando existe pasión además de interés.

A la asociación seguramente le queda un buen resto por pulir. Ciertamente los futuros presidentes y su comisión deberán trabajar para que la AAOMM sea más masiva en su alcance societario, que integre mejor a los investigadores y médicos notables que realmente pueden brindar aportes originales a la osteología. Que se atreva a trabajar en un formato que posibilite las discusiones más integrales aún, sin necesariamente pensar en las pautas, modas e influencias del exterior. Además, que se muestre como modelo de trabajo asociado en estos tiempos de anosmia por los valores intelectuales. La AAOMM ya tiene una buena fórmula en su estructura: disenso + imparcialidad + humanismo; una buena base que le permitirán resolver los desafíos futuros como asociación profesional y eso es lo que puedo decir como experiencia de presidencia de la Asociación.

Dr. Emilio J. A. Roldán
Buenos Aires, 2008

[Volver a índice](#)

Presidente AAOMM 2004/05

Dra. Luisa Plantalech

Al evocar la gestión de la Comisión Directiva de AAOMM 2004-2005 me invaden los gratos recuerdos y una íntima satisfacción por la tarea cumplida con “gente buena”, interesante, activa: Josefina Pozzo, Alfredo Rigalli, Ana Galich, Diana González, Virginia Massheimer, Gabriela Picotto, Muriel Parisi, Hamilton (Cacho) Cassinelli, Susana Morelli, Alberto Spindler y Ricardo Cappozza.

Fueron años difíciles para nuestro país debido a una fuerte recesión económica que impactó en la asociación. El proyecto de trabajo era recuperar nuestro espacio y armar comisiones de actividad clínica, básica, de medición de la masa ósea, de intercambio con otras sociedades. Algunas cosas logramos y otros proyectos no fueron viables. Comenzamos con mucho entusiasmo que por fortuna, se mantuvo a lo largo de dos intensos años.

La primera tarea, necesaria, fue recaudar fondos. ¿Qué podíamos hacer? Lo mejor que teníamos eran los aportes que los asociados hicieron a la Osteología Argentina. Iniciamos una campaña de difusión de la actividad de los grupos de trabajo básico y clínico. Primero fueron simples cuadernillos, un stand de AAOMM, la habilidad de Marina San Juan para difundir nuestra historia entre los representantes de la industria y profesionales que se acercaban a las actividades.

Una excelente idea propuesta por Emilio Roldán fue llevada a cabo por Ana Galich, Hamilton Cassinelli, Virginia Massheimer y Susana Morelli debieron recopilar y ordenar los resúmenes de los 20 años de AAOMM. Se diseñó el libro según actividad básica y clínica con distintos capítulos. La tarea resultó en un libro sencillo. Le cupo a Alfredo Rigalli y su comisión encarar la edición formal del “Libro de los XX”, elegante carta de presentación que nos enorgullece. La página Web fue un gran esfuerzo. Puesta en el ciberespacio durante la presidencia de Alicia Bagur, requirió profundización acorde con los tiempos que trascurrían. Muriel Parisi, la más joven y afín con ese idioma, le dió vuelo. Se diseñaron nuevos rubros como Servicios a los Profesionales, becas y subsidios casos clínicos y Servicios a la Comunidad donde se brinda explicaciones claras de enfermedades óseas habituales y raras. Hoy es una herramienta de comunicación institucional invaluable.

La revista Actualizaciones en Osteología surgió para fortalecer la identidad de AAOMM. La necesidad de nuestros investigadores de publicar en revistas internacionales fue un obstáculo, es por ello que surgió la idea de realizar una revista que actualizara unidades temáticas con la participación de todos. Me parecía que los aportes realizados por muchos miembros de la asociación a la osteología argentina debían ser conocidos en nuestro medio y que los médicos interesados en osteoporosis y otras enfermedades óseas accedieran a una fuente idónea en el tema y en castellano. Ariel Sánchez con reconocida experiencia como director de revistas médicas le puso el nombre y aceptó la conducción. El temario del primer número surgió alrededor del tema fundacional de AAOMM, “La vitamina D”. Básicos y clínicos aportamos nuestros trabajos y revisiones. Me pareció de importancia ilustrar la revista con el cuadro de Emilio Pettoruti “Sol argentino” porque evoca: la idea de vitamina D a través del sol y nuestra pertenencia. Mi agradecimiento al Dr. Darío Cuevas representante de ELEA, por el impulso, apoyo logístico y la calidad de edición de Actualizaciones.

Varias tareas se realizaron con el grupo de los “básicos”.

La falta de subsidios adecuados para la investigación básica y clínica motivó una suerte de inventario de los recursos técnicos y las líneas de trabajo de cada grupo que se puso a disposición de todos los asociados mediante una gaceta.

El Taller de Modelos Experimentales donde Virginia, Susana, Alfredo y Verónica Di Loreto aportaron los conocimientos desde el campo experimental para su aplicación en medicina, intentaba un acercamiento entre básicos y clínicos, así como también el curso de postgrado: Biología Molecular y Sistemas de Señalización Intracelular con la participación de Nori Tolosa,



Gabriela, Virginia, Susana y María Belén Rauschemberger realizado en Buenos Aires, un curso aún muy aprovechable por sus contenidos y claridad de las docentes.

La mesa redonda "Actualizaciones del Metabolismo del Calcio, Vitamina D y Hueso" realizada en el Primer Congreso Conjunto de las Sociedades Biomédicas (SAIC; SAN; SAFE; SABF) 2004, en Mar del Plata con Pepe Ferretti, Susana Zeni, Cristina Casco y Nori Tolosa, contó con una importante concurrencia.

La participación de investigadores básicos de la facultad de odontología de la UBA en el Simposio de Densitometría y Microarquitectura ósea y el XXII Reunión anual con charlas y trabajos merece ser destacada (Dres Guglielmotti, Bozal, Mandalunis, Steimetz).

La Asociación auspició la investigación clínica "Incidencia de fracturas de cadera en distintas regiones de Argentina". Esta importante tarea fue coordinada por Alicia Bagur y se recabaron datos de los pacientes, habitantes de las ciudades de Corrientes, Bariloche, Comodoro Rivadavia, Salta, Mendoza entre otras. Un informe preliminar se presentó en la XXII reunión anual.

A los "clínicos" le correspondieron otras actividades:

Ante la necesidad de recaudar fondos comenzamos con el simposio: "Imágenes en Osteología", tema que nos pareció necesario para nuestro medio. Lamentablemente no han quedado constancias en papel. En el encuentro se sucedieron las imágenes de enfermedades óseas en todos los formatos: radiología simple, tomografías, resonancias; también se habló de densitometría y de las primeras comunicaciones sobre micro-arquitectura ósea. Nos acompañaron nuestros queridos colegas radiólogos y la Sociedad Argentina de Densitometría.

Por iniciativa de Josefina Pozzo se crearon los ateneos Günther Fromm en honor a nuestro maestro de Osteología. Se trataba de un espacio de discusión de casos clínicos complejos que contó con la participación de discutidores de excelente nivel clínico: Helena Salerni, Armando Negri, Titania Pasqualini, Haraldo Claus Hermberg. Realizados en Mercedes (Pcia de Bs As), Corrientes y Bariloche, se contó con la organización local de Elisa Cambiazzo, Gloria Rovay y Jorge López Giovanelli respectivamente. Todos los ateneos fueron coordinados por Josefina. El ritmo de vida, el trabajo precarizado ha conspirado con estos momentos de reflexión e intercambio. Aliento desde estas líneas su continuidad, porque el debate nos enriquece, motiva investigaciones y mejora la salud de nuestros pacientes.

Mención especial merece el simposio de "Densitometría y Microarquitectura ósea ¿Qué estamos midiendo?". Se realizó por la eficaz labor de Ana Galich y Diana González. Gracias a la perspicacia y solidez de conocimientos de Ana y la mirada aguda de Diana se logró un excelente y memorable evento donde se afianzaron conocimientos sobre densitometría ósea y se abrieron las puertas a conceptos como la microarquitectura y la biomecánica ósea.

Las Reuniones anuales se diagramaron de acuerdo al esquema habitual de la Asociación. Nos interesaba destacarnos de otras sociedades en el temario, debido a la saturación de mesas redondas y conferencias sobre osteoporosis y tratamiento. En la primera apostamos aun tema novedoso para la época: la relación de las calcificaciones vasculares y el hueso en aspectos básicos y clínicos y el uso de los bifosfonatos en la prevención. Invitamos a Paul Price quien no llenó las expectativas puestas a pesar de su interesante producción científica. El simposio de Vitamina D, un clásico de AAOMM, convocó a la concurrencia. Horacio Plotkin disertó sobre Bifosfonatos y Osteogénesis Imperfecta. La presencia de los padres de niños afectados y el debate posterior fue una excelente iniciativa de Cacho Cassinelli nuestro asesor pediátrico. A la distancia podemos decir que fue una reunión interesante poco aprovechada, probablemente por la falta de una adecuada difusión y/o motivación al público de nuestra parte.

La siguiente reunión anual, contó con un mayor número de trabajos y de participantes. Los aspectos básicos se cubrieron con las exposiciones de Nélida Mondelo, Susanne Jean de Beur, Beatriz Guglielmotti quienes aportaron sus conocimientos en rubros diversos como bifosfonatos, bases moleculares de síndromes perdedores de fosfatos e implantes y biomateriales en odontología. Se destacan los aportes de Sergio Ragi en el nuevo concepto, ahora afianzado, de riesgo absoluto de fracturas. Quedamos satisfechos.

Intercambiamos con sociedades nacionales como la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) y la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). La convocatoria de Helena Salerni, presidenta de la SAO, para realizar un Consenso Argentino de Osteoporosis nos pareció importante; Alicia Bagur, Ariel Sánchez y Haraldo Claus Hermberg nos representaron con creces.

Una tarea necesaria, grata según los participantes y un importante puente de plata ente SAO y AAOMM.

Gracias a la apertura de Omar Pignataro presidente de la SAIC-2004, la AAOMM participa con una mesa redonda en el Congreso de las Sociedades Biomédicas, los investigadores básicos ya mencionados, Andrés Alvarisqueta y Josefina Pozzo se lucieron con sus exposiciones. Hubo una escucha muy atenta. La fiesta de SAIC, fue un hermoso regalo.

Los intercambios con sociedades Internacionales se circunscribieron a la difusión de noticias y conseguir una beca de IOF, reiniciar las publicaciones en BONE (IBMS), mérito de Josefina y pagar nuestras cuotas a Sibomm.

Desde Rosario, Alfredo nos desenredaba trámites fiscales y contables y nos planteaba nuevos problemas y necesidades. Las idas y vueltas de los papeles, del famoso artículo 22 del estatuto que hubo que revocar para evitar los aportes fiscales, de las nuevas disposiciones contables.... "me crispaban". ¡Jamás fue tan apreciada esta tarea!

Diana se ocupó de las finanzas, recaudó cuotas, revisó balances, trajo calma y medida. Marina San Juan ofició de secretaria operativa. Temida por los representantes de los laboratorios por su tesón y firmeza, logró metas imposibles en la recaudación de fondos en tiempos difíciles. Coordinó las secretarías de todos los eventos. Ha sido un gusto trabajar con Marina siempre de buen talante, con la palabra justa ante el desaliento, comprometida y presente.

Nuestros sobrinos, hijas y jóvenes amigos (Leo, Lucía, Alejo, Silvina, Jessica, Lucila, Malena y Marcela) nos enseñaron computación, trabajaron de secretarios, ensobraron, colgaron afiches, abrieron puertas. En fin, nos desquiciaron y nos alegraron.

La actitud responsable y fraterna de Josefina merece un párrafo aparte. Encargada de la secretaría lidió con el padrón, las circulares, los trámites legales, la imprenta, los asociados, los programas académicos, los invitados extranjeros. Infatigable; los intercambios por teléfono se realizaban hasta altas horas de la noche y en las primeras de la mañana. Logramos una buena empatía y similar ritmo de trabajo; éste fue muy importante y compartirlo, muy grato.

Me importaba en ese entonces que los asociados sintieran orgullo de pertenencia a AAOMM y mostrar a otros profesionales la riqueza que atesoraba la asociación después de 20 años de investigación y docencia. Esos dos años (entre paréntesis) dedicados a AAOMM, me han enriquecido.

Al grupo de la CD, quiero agradecerles su predisposición, su paciencia con mi persona, disculparme por los errores y decirles que ha sido para mí un honor y un placer trabajar con todos ustedes.

Deseo que AAOMM prosiga en el camino del trabajo creativo, exigente y sobrio que la caracteriza desde hace 25 años

Dra. Luisa Plantalech
Buenos Aires, 2008

[Volver a índice](#)

Presidente AAOMM 2006/07

Dr. Alfredo Rigalli

Ha sido un honor ser presidente de AAOMM y es un honor como ex-presidente escribir estas palabras. Aunque la vida científica, los proyectos y los años me han alejado momentáneamente de la asociación, gran parte de mis recuerdos, experiencias, amigos y proyectos actuales nacieron en las científicamente rigurosas aunque entretenidas reuniones anuales y simposios de esta asociación.

AAOMM a marcado el tiempo en el desarrollo del conocimiento científico sobre el metabolismo fosfocálcico en la Argentina y es parte de la historia y el presente del conocimiento mundial. Todo hace pensar que el futuro será aun mejor. AAOMM ha sido y espero continúe siendo un sitio de creación de nuevos profesionales e investigadores, donde la palabra, la duda y la consulta es tan permitida a un joven como aun longevo investigador. Abierta tanto el ámbito científico mas estricto como a la sociedad, AAOMM va dejando una huella, plagada de muchos buenos recuerdos y pocos desagradables momentos.

Cada presidente ha tenido un duro desafío, que ha sido superar al anterior. El espíritu de superación y en parte el temor a un grupo nutrido de socios que todos los años animaban las reuniones ordinarias, han contribuido a que AAOMM haya seguido una escalera ascendente en lo que respecta a su prestigio, surgido de la calidad de sus investigadores, la repercusión internacional de sus trabajos científicos y la organización de las comisiones directivas.

Este es un buen momento para volver a agradecer a aquellos investigadores que por los años 80 del siglo pasado decidieron hacer la primera reunión anual y constituir esta asociación. Su espíritu competitivo y confrontativo desde el punto de vista del conocimiento constituyó una semilla de fertilidad casi infinita. Su vocación y cariño a la sociedad fue transmitido con tal fuerza que sus discípulos siguieron con el mismo entusiasmo y muy probablemente repliquen el proceso.

Durante el período que fui presidente se editó la primera edición del libro conteniendo toda la información científica generada por los socios y presentada en las reuniones anuales de AAOMM. En su momento fue un trabajo importante de recopilación que culminó con la impresión de un libro de alto valor científico e histórico. Allí figuran todos los nombres de AAOMM, desde los fundadores hasta los becarios más jóvenes. Un justo reconocimiento a los que año tras año y experimento tras experimento, construyen la historia de esta asociación. La nueva edición del libro seguramente será para sorprendernos nuevamente y para traernos nostalgia por aquellos amigos que ya no están.



Dr. Alfredo Rigalli
Rosario, 2017

[Volver a índice](#)

Presidente AAOMM 2008/09

Dra. Beatriz Oliveri

Para mí ha sido un gran honor y desafío ser presidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), y tratar de cumplir con los objetivos que llevaron a su fundación “promover el desarrollo de la investigación tanto básica como clínica y la difusión y profundización de conocimientos en el área del metabolismo mineral y óseo y las enfermedades asociadas”

Ante todo quiero reforzar y recordar la importancia de todos los miembros de la Comisión Directiva que me acompañaron: Dra. Nori Tolosa (vicepresidente), Dra. Muriel Parisi (secretaria), Dr. Rodolfo Guelman (tesorero,) y los vocales Dr. Gabriel Aguilar (tesorero el 2º año), Dr. Lucas Brun, Dra. Elisa Cambiazzo, Dr. Hamilton Cassinelli (secretario el 2º año), Dra. María B Guglielmotti, Dra. Gabriela Picotto, Dra. Cecilia Merlo y Dra. Ana Wittich, con los que compartimos lazos humanos y científicos. Tuvimos reuniones con muchas “tormentas de ideas” en un ambiente cálido que permitieron llevar adelante las actividades; a pesar que muchos de nosotros tuvimos dificultades personales serias en dicho período. Quiero agradecer a las Comisiones Especiales, sus responsables e integrantes que hicieron posible continuar con actividades fundamentales como: la Revista Actualización en Osteología (Dr. Ariel Sanchez), Densitometría (Dra. Ana Galich), Maestría en Osteología y Homologación (Dra. Luisa Plantalech), página Web (Dr. Lucas Brun), Subsidios y premios (Dr. Alfredo Rigalli) y agradecer a este último que escribió un “Manual de procedimientos” que a mí y me imagino a presidencias posteriores nos facilitó tareas en múltiples áreas.



Además de las actividades nombradas en el párrafo anterior continuamos con las charlas a la comunidad (incluso llegamos de la mano de la Dra. Cambiazzo a un ámbito antes no explorado: el Penal de Mujeres de Mercedes).

Nos tocó organizar la XXV reunión anual de la AAOMM y pudimos festejar las bodas de plata, con la convicción que nuestra sociedad, siempre fue fiel a sus objetivos desde su creación en 1983. Quisimos contar como Comité de Honor a nuestros ex presidentes, que participaron tanto a través de su presencia física, como de los relatos de sus experiencias y semblanzas, resaltando nuestra evolución e historia.

En la organización de dicha reunión y en las actividades de nuestra gestión, primó un concepto fundamental para mí y que sigo sosteniendo: reunir esfuerzos y compartir actividades con las sociedades afines: el crecimiento nunca es producto del aislamiento y la colaboración enriquece. Por eso en dicha reunión tuvieron lugar especial los simposios de las sociedades afines: Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología (AAOT), Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Sociedad Argentina de Investigaciones Odontológicas (SAIO) y Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO). También realizamos actividades en común con SAO, reforzando la intención de acercamiento entre ambas sociedades: “Simposio de Vitamina D” para los profesionales y la celebración conjunta del “Día de la Osteoporosis” con clases de Tango para la Comunidad.

En ambas reuniones XXV y XXVI, privilegiamos siempre la interacción de binomios: 1-Invitados nacionales de jerarquía e invitados extranjeros líderes (Dra. Teresita Bellido, Dra. Lilian Plotkin, Dr. Paul Miller). 2-Temas de Investigación Básica y Clínica, incluso compartiendo las mismas sesiones de comunicaciones libres, con temas afines, para enriquecer las discusiones. 3-Tuvimos cursos intra-congreso para el área básica (como el de “Actualización en Biología Molecular y Celular”, organizado por la Dra. Gabriela Picotto) y para el área clínica (Cursos para técnicos en densitometría, incorporando en el temario, el avance de técnicas como la Microtomografía computada). Además de las becas para profesionales para asistencia a las reuniones anuales y cursos, incorporamos becas para alumnos avanzados en carreras afines, siempre tratando de difundir y contagiar el interés por la investigación e....incorporar gente joven a la sociedad.

El aval económico de la industria farmacéutica y de imágenes, así como de subsidios estatales y educativos contribuyó a la realización de las reuniones anuales, simposios, y resto de actividades.

Y sigo expresando en la actualidad el mismo objetivo para AAOMM que planteé como deseo en mi gestión: que sigamos creciendo en diversidad, en número de socios, investigando, difundiendo conocimientos, compartiendo actividades con otras sociedades afines argentinas e internacionales y siendo líderes en el área, manteniendo siempre la rigurosidad científica, la calidad humana y contribuyendo a mejorar la salud de la población, a partir de una investigación honesta y creativa.

Dra. Beatriz Oliveri
Buenos Aires, 2009

Presidente AAOMM 2010/11

Dra. Nori Tolosa de Talamoni

Los años de mi presidencia en AAOMM, 2010 y 2011, fueron años de mucha responsabilidad y trabajo, pero por sobre todo de esfuerzo para lograr programas científicos que se destacaran por la excelencia de sus oradores y la representatividad de todos los sectores de sus asociados, investigadores básicos, clínicos, básico-clínicos e interesados por la osteología y el metabolismo fosfocálcico. Nuestro objetivo era profundizar, discutir y difundir los nuevos conocimientos surgidos en esta área del conocimiento y en el campo del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades asociadas. La primera reunión -realizada en Córdoba- permitió brindar oportunidad de asistencia y de participación a los profesionales, investigadores y estudiantes del interior del país interesados en estas disciplinas. En esa reunión tuvimos cuatro sesiones de comunicaciones orales, una de ellas destinada exclusivamente para la exposición y discusión de los mejores trabajos básicos y de los trabajos clínicos seleccionados por un Comité de Expertos Nacionales e Internacionales. Finalmente un Comité Ad-Hoc determinó cuáles eran los trabajos distinguidos con premios. Otro simposio estuvo destinado a Enfermedades Raras con el objeto de cubrir aspectos poco conocidos de patologías óseas de baja prevalencia. En el Simposio patrocinado por la industria farmacéutica, se expusieron los avances terapéuticos para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes de nuestro medio. Sin embargo, lo que nos produjo mayor orgullo fue la posibilidad de realizar un simposio exclusivo de investigadores jóvenes quienes serán los futuros líderes del desarrollo del conocimiento del metabolismo fosfocálcico en nuestro país y dirigentes de nuestra asociación. El broche de aquella reunión fue la realización de conferencias de sociedades afines nacionales e internacionales (SAO, SIBOMM, IOF), que con esfuerzo y entusiasmo, enviaron a sus representantes para que compartiéramos sus experiencias y conocimientos y con quienes estrechamos lazos de cooperación y amistad. Durante la reunión del año 2011 promovimos 6 simposios, 2 de ellos patrocinados por la industria farmacéutica y 4 organizados por inquietos y entusiastas socios de dentro y fuera de la comisión directiva de AAOMM. Uno de los simposios estuvo destinado a la Osteología Pediátrica, otro trató acerca de los Implantes dentales y la Osteoporosis y tres diferentes simposios estuvieron orientados a la difusión de los actuales conocimientos acerca del tratamiento de la osteoporosis con nuevas diferentes drogas que habían surgido en el mercado en los últimos años. Dado el éxito del Simposio para Jóvenes, realizado el año anterior, reeditamos un nuevo Simposio para Jóvenes Investigadores Básicos y Clínicos, espacio destinado a brindar la posibilidad de ampliar la expresión de nuestros jóvenes sobre sus avances en la investigación. Afortunadamente esta idea prendió entre los asociados y los presidentes que me sucedieron continuaron realizando estos simposios año tras año. Además, en la reunión del 2011 tuvimos 55 comunicaciones orales, el número más alto de presentaciones científicas en nuestras reuniones anuales de esos últimos años. Esto era un indicador de que estábamos creciendo, que estábamos aumentando la producción científica, uno de los principales objetivos de nuestra sociedad.



En esos años tuvimos la dicha de tener oradores extranjeros de la talla de JoEllen Welsh (State University of New York at Albany, Rensselaer, USA), Ricardo Battaglini (The Forsyth Institute, Boston, USA), Rosa Moysés (Universidad de San Pablo, San Pablo, Brasil) y José Luis Millán

(Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, USA), así como la participación de excelentes oradores nacionales.

Toda esta experiencia no hubiera sido posible sin la colaboración férrea de los miembros de la CD de AAOMM, particularmente de Gabriela Picotto (excelente secretaria de la CD), Ana Marchionatti (excelente tesorera de la CD) y demás miembros de mi equipo de trabajo. También debo destacar el apoyo de los Dres. Alfredo Rigalli, Lucas Brun, Ana Galich, Josefina Pozzo, Luisa Plantalech, Emilio Roldán, Cristina Tau, Ariel Sánchez y de tantos otros, a quienes les expreso mi gratitud y reconocimiento.

Por encima de todas esas alegrías, AAOMM me brindó en todos estos años la calidez de estar con amigos muy dispuestos a intercambiar ideas y opiniones, participar en forma conjunta en proyectos de investigación y muchos deseos de superación para ayudar a los pacientes con el mejor profesionalismo.

Dra. Nori Tolosa de Talamoni
Córdoba, 2017

Presidente AAOMM 2012/13

Dra. Ana María Galich

Durante los 2 años de mi presidencia, hemos favorecido los lazos científicos con todo el país. Para ello hemos llevado a cabo los Ateneos Clínicos Günther Fromm en diferentes sitios: Bariloche, Bahía Blanca, Mendoza, Resistencia, Corrientes, Jujuy y Ciudad de Buenos Aires.

Esto fue posible gracias a la colaboración económica de la industria y a la participación desinteresada de los investigadores básicos y clínicos de cada sitio y a los integrantes de la CD.

En nuestras reuniones anuales hemos abordado temas relacionados con otras especialidades como Nefrología y Cardiología. Para ello hemos convocado a prestigiosos investigadores clínicos y básicos como el Dr. Jorge Cannata Andía y la Dra. Adriana Dusso.

En 2013 para prestigiar los 30 años de nuestra sociedad contamos con la presencia del Dr. Sócrates Papapoulos quién brindó tres conferencias convocando a una numerosa audiencia que superó todas nuestras expectativas.

Hemos presentado las primeras Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2012, resultante del trabajo mancomunado de los representantes de nuestra sociedad (AAOMM) y de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO). El objetivo fue contar con una herramienta práctica para el clínico y el especialista.

También la Revista Actualizaciones en Osteología, nuestro órgano de difusión bajo la Dirección del Dr. Ariel Sánchez, por entonces, fue presentada en 2012 para ser indizada en Medline. Nos propusimos corregir los puntos señalados para lograrlo. La Dra. Luisa Plantalech continuó con ese objetivo desde 2013 al ocupar la dirección de la misma.

Además, en junio de 2013, dimos inicio al Curso Superior Universitario de Osteología con dirección de las Dras. Luisa Plantalech y Diana González, con un cupo completo de asistentes.

Este Curso se dicta en el Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

En cada reunión anual realizamos el Curso de Densitometría Ósea con la participación de excelentes docentes y alcanzando una convocatoria superior a 200 asistentes en 2013. Se presentaron casos clínicos de densitometría motivando la participación del público, resaltando el aporte práctico del curso.

Finalmente iniciamos con Facebook en nuestra página para facilitar la participación y comunicación de los nuevos socios jóvenes de nuestra asociación.

Dra. Ana María Galich
Buenos Aires, 2017



Presidente AAOMM 2014/15

Dra. Virginia Massheimer

Presidir la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) fue un gran honor y un enorme desafío en mi carrera profesional, pero por sobre todas las cosas una tarea muy gratificante ya que nuestra querida AAOMM es una sociedad donde la cordialidad, el respeto y afecto son virtudes que han prevalecido a lo largo del tiempo y que se sienten en cada una de las actividades que nos nuclea. Sin duda que cuando fui designada presidente el temor, la ansiedad se apoderó de mí. Si bien ya había participado en diferentes comisiones directivas como vocal, secretaria, la responsabilidad de conducir la Asociación por dos años asusta, aparecen las preguntas ¿podré? ¿pertenezco al mundo científico, lograré el apoyo económico de la industria? Pero como soy una convencida que el éxito de toda gestión radica en el trabajo en equipo, ningún logro hubiera sido posible sin el compromiso y dedicación de la entusiasta Comisión Directiva que me acompañó integrada por: las Dras Susana Morelli, María Belén Rauschemberger, Marisa Sandoval, Graciela Santillán, Virginia Lezcano, Lorena Brance, Mirena Buttazzoni, Cristina Tau, Gabriela Díaz y los Dres Adrián Campelo y Pablo Cutini, con el apoyo administrativo de la Sra. María Eugenia Insua.



Las actividades desarrolladas fueron varias y diversas. En el año 2014 en la ciudad de Buenos Aires realizamos XXXI Reunión Anual que tuvo un enfoque traslacional, proponiendo que todas las temáticas a abordar durante el encuentro incluyeran un debate interdisciplinario desde los aspectos moleculares hasta los clínicos y terapéuticos. Contamos con la participación 4 invitados extranjeros: la Dra. Cecilia Albalá Brevis (Chile); el Dr. José Luis Millán (USA), el Dr. Hans Porias Cuellar (México) y la Dra. Teresita Bellido (USA) además de prestigiosos disertantes nacionales. Una mención especial merece dos hechos que contribuyeron a la consolidación del prestigio internacional de nuestra entidad. Uno de ellos fue la firma de un convenio con American Society of Bone and Mineral Research que permitió la realización del primer Simposio Conjunto con ASBMR presidido por la Dra. Teresita Bellido en representación de ASBMR y con la participación de referentes de nuestra entidad. Además, la Sociedad Internacional distinguió a los dos mejores trabajos científicos con los premios ASBMR. El otro hecho fue que la International Osteoporosis Foundation (IOF) nos distinguiese con el otorgamiento de un subsidio en el marco de una convocatoria internacional de financiamiento a Congresos Científicos, en mérito a la trayectoria de nuestra Asociación y al programa científico propuesto.

En el año 2015 la propuesta fue realizar la Reunión Anual en el interior y elegimos como destino una pequeña Comarca Serrana del Sur de la Provincia de Buenos Aires (Sierra de la Ventana). Esta elección tuvo como propósitos posibilitar una mayor interacción entre los participantes disponiendo de un mayor tiempo para el diálogo entre colegas que los eventos en las grandes ciudades no siempre lo permiten, y respondiendo al espíritu federal de nuestra Asociación, acercar la ciencia y la actualización a los profesionales de interior. Los invitados extranjeros fueron el Dr. Guillermo Vázquez (USA); Dr. Víctor E. Arana-Chávez (Brasil) y la Dra. Teresita Bellido (USA). Nuevamente el crédito internacional de nuestra entidad se reafirma con la realización del Simposio conjunto ASBMR-AAOMM y con la entrega de los premios ASBMR a los mejores trabajos científicos. Ese año tuvimos 54 comunicaciones libres, uno de los números más altos de presentaciones científicas en la historia de los Congresos AAOMM, lo que refleja el crecimiento continuo de nuestra entidad y que el desarrollo de actividades en el interior no limita el interés ni la participación en nuestras propuestas.

Durante nuestra gestión se implementó la Primera Convocatoria de Subsidios a Proyectos de Investigación financiada por AAOMM, dirigido a socios de la entidad, que tuvo como finalidad de ampliar el compromiso científico de la Asociación, contribuir al desarrollo de líneas de investigación consolidadas ó brindar una herramienta para que las generaciones más jóvenes puedan iniciarse en el camino de la investigación básica o clínica. Se financiaron dos proyectos los que fueron seleccionados por mérito y calidad por un Comité de expertos convocados a tal fin.

Se continuó con el programa de Ateneos Günther Fromm que tan exitosamente acercó la Asociación al interior del país, priorizando los destinos geográficos que aún no habían recibido la visita de los Ateneos Clínicos. Se apoyó y promovió el crecimiento de nuestro órgano oficial de difusión, la revista "Actualizaciones en Osteología" con una estrecha interacción con su directora compartiendo anhelos y expectativas.

Un desafío adicional fue realizar actividades en forma conjunta con otras sociedades científicas. Es así que en agosto de 2014 se realizó el Curso de Densitometría Ósea en forma conjunta con la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO), y en abril del 2015 en la ciudad de Córdoba, la Jornada Internacional de Osteología en conjunto con SAO, con Sociedad de Endocrinología de Córdoba (SEMCO) y con la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN).

Sosteniendo el compromiso social de AAOMM, se realizaron actividades dirigidas a la comunidad en coincidencia con el Día Internacional de la Osteoporosis, una caminata de 3,5k y una charla sobre alimentación, actividad física y salud ósea. También se mantuvo activo el contacto con la comunidad a través de consultas realizadas por la web ó redes sociales.

En estos dos años la situación económica del país fue muy adversa, pero ciertamente los argentinos estamos acostumbrados a lidiar con ello. El compromiso y entusiasmo despierta aptitudes y destrezas, que hasta uno mismo desconoce, pero que permitieron cumplir con los objetivos y anhelos propuestos. Es así que, desde la formalidad de las reuniones con los gerentes de la industria, de las presentaciones a las convocatorias a subsidios nacionales o internacionales en apoyo de reuniones científicas, hasta lo artesanal de hacer folletería, souvenirs para reconocer la participación de los invitados, distribuir en forma personal la publicidad de los eventos, todo fue fructífero. No estábamos en condiciones económicas de recurrir al apoyo logístico de empresas organizadoras de eventos. Todo se hizo a pulmón con nuestros propios medios de movilidad, involucrando a esposos, hijos, becarios de laboratorio que nos ayudaron en todo lo que podían. Nuestras reuniones de CD eran en nuestro pequeño laboratorio de la facultad, rodeados de mesadas e instrumental acompañados de un buen mate ó café. Las anécdotas son muchas pero recuerdo cuando organizamos la Caminata en el Parque de Mayo de Bahía Blanca por el Día Internacional de la Osteoporosis. La infraestructura fue un stand con gacebo, mobiliario, arco de partida y llegada prestado por entidades locales, equipo de audio de la iglesia a la que pertenece uno de los miembros de la CD, el agua donada por otra empresa local, trípticos informativos sobre prevención en osteoporosis y premios para sortear entre los asistentes que elaboraron los creativos de la CD. Contamos con la colaboración de familiares y amigos en el armado y desarmado de la escenografía. Cuando llegamos al Parque nos encontramos que en la vereda de enfrente LALCEC Bahía Blanca organizaba una actividad igual (pero con toda sinceridad con mucha menos infraestructura que nosotros), así que como la unión hace la fuerza y siendo que compartíamos el lema de "prevención en salud", unimos nuestros esfuerzos. Ciertamente fue todo un éxito, muchos asistentes y una experiencia inolvidable de gran satisfacción de poder hacer un aporte a la comunidad. Vale mencionar también que en ocasión del Congreso que realizamos en Sierra de la Ventana, cuando hubo que organizar la logística de traslado de los invitados y asistente desde Bahía a Sierra (100km), los miembros de la CD se transformaron en coordinadores/guías turísticas acompañando a los choferes de las combis y colectivos que realizaron el recorrido. Vaya entonces mi humilde mensaje para los que continuarán en la gestión: cuando hay ganas, compromiso, convicción las cosas se logran aún en los escenarios más difíciles.

Como toda entidad sin fines de lucro, el crecimiento y funcionamiento de la misma depende del esfuerzo personal de los que la han conducido, quienes han brindado su tiempo, sacrificando y resignando horas de su vida personal y familiar para dedicarla a este desafío, con el convencimiento de contribuir a un mundo mejor. Más aún, el haber logrado transmitir este entusiasmo a las nuevas generaciones, el haber logrado que la entidad no solo se sostenga en el tiempo sino que se fortalezca y crezca a lo largo de estos casi 35 años, es algo que debe hacernos sentir orgullosos de pertenecer a ella.

Presidir AAOMM fue un orgullo y un gran reto profesional, pero lo más importante una experiencia de vida muy gratificante.

[Volver a índice](#)

Dra. Virginia Massheimer
Bahía Blanca, 2017

Trabajos de Nuestros Asociados

Comunicaciones libres

2006-2016

INVESTIGACIÓN BÁSICA EXPERIMENTAL

Biología Ósea
Tejido Muscular
Biomecánica Ósea
Bisfosfonatos
Determinaciones de Laboratorio
Metabolismo Mineral
Hormona Paratiroidea
Vitamina D
Misceláneas

INVESTIGACIONES CLÍNICAS

Embarazo y Amamantamiento
Interacciones músculo esquelética
Calcificaciones Heterotópicas y Fibrodisplasia Osificante
Hipercalcemia
Hiperparatiroidismo
Hipocalcemia e Hipomagnesemia
Hipoparatiroidismo y Pseudohipoparatiroidismo
Litiasis Renal
Vitamina D
Osteopenia-Osteoporosis
Vertebroplastia
Enfermedad Ósea de Paget e Hiperfosfatasa
Osteodistrofia Renal, Osteodistrofia Hepática y Transplante
Osteogénesis Imperfecta
Osteopetrosis y Otras Enfermedades Osteocondensantes
Enfermedad Celíaca
Enfermedad de Gaucher
Enfermedades Odontológicas
Biopsia Ósea e Histomorfometría
Laboratorio: Metabolismo Mineral y Óseo
Nutrición y Salud Ósea
Terapéutica
Diagnóstico por imágenes
Misceláneas

INVESTIGACIÓN BÁSICA EXPERIMENTAL

BIOLOGÍA ÓSEA

2006

Modulación de JNK1 por ATP en osteoblastos y células de cáncer de mama participación del influjo de calcio activado por estrés mecánico (SAC).

Scodelaro Bilbao P, Katz S, Santillán G.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca, Argentina.

Los nucleótidos extracelulares pueden funcionar como importantes mensajeros actuando a través de receptores purinérgicos del tipo P2 en muchos tipos celulares. Previamente, hemos reportado que la estimulación de receptores del subtipo P2Y2 por ATP sensibiliza canales activados por estrés mecánico (SAC) conduciendo un influjo de calcio tanto en osteoblastos derivados de osteosarcoma de rata (ROS-A 17/2.8) como en células de cáncer de mama (MCF-7). Éste influjo SAC participa en la activación de p38 y ERK 1/2 MAPKs sólo en las células ROS-A 17/2.8. En este trabajo estudiamos la participación del influjo SAC en la modulación por ATP de la activación de la quinasa NH2-terminal de c-jun (JNK) en estos sistemas celulares. Análisis de Western blot mostraron que JNK1 fue activada rápidamente (5 min) por 5 μ M ATP en forma dosis y tiempo dependiente en células ROS-A 17/2.8 y en MCF-7, mientras que la fosforilación de la isoforma JNK2 solo se observó en las células mamarias luego de 15 min de tratamiento con ATP. En ambos sistemas celulares, la activación de JNK1 fue reducida por neomicina 1-2,5 mM y 2-APB 150 M, un bloqueador de los receptores de IP₃, sugiriendo la participación de PLC y del calcio intracelular en dicha respuesta, en forma similar que para ERK1/2 y p38. La incubación de las células en medio libre de Ca²⁺ (EGTA 0,5 mM) y el uso de Gd³⁺ (5 μ M), un inhibidor de canales SAC, redujo la fosforilación de JNK1 por ATP solamente en el caso de osteoblastos. Éstos resultados sugieren la participación del calcio intracelular en la activación de JNK1 por ATP en osteoblastos y células de cáncer de mama. Si bien el influjo SAC fue observado en ambas líneas celulares, solamente evidenció participar en la activación de JNK1 por ATP en las células ROS-A 17/2.8.

Estudio experimental del efecto del plasma rico en factores de crecimiento en la reparación del alvéolo post-exodoncia.

Da Silva Minas MA, Sivak MG, Collet AM, Cole AG, Guglielmotti MB.

Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

En la actualidad, es ampliamente reconocido que los factores de crecimiento (FC) tienen un rol esencial en todos los estadios del proceso de reparación y regeneración de tejidos. El mayor conocimiento de su rol fisiológico alcanzado en las dos últimas décadas ha llevado a desarrollar diferentes sistemas, para obtenerlos a partir de las plaquetas, cuyos gránulos alfa contienen un gran número de FC. El uso terapéutico de los FC autólogos es un recurso biotecnológico de interés creciente en el campo de la Ingeniería de Tejidos extendiéndose a las diferentes áreas de la medicina, como la odontología, cirugía maxilofacial, periodoncia, ortopedia y traumatología, cirugía plástica y cosmética entre otras. La eficacia de este sistema para estimular y acelerar la regeneración tisular radicaría en la liberación local y continua de un mayor número de FC y citoquinas, inmersos en una red de fibrina que actuaría a su vez como un andamio, en el área quirúrgica a tratar. El objetivo del presente estudio fue evaluar histológica e histomorfométricamente, el efecto del PRGF en la reparación ósea del alvéolo post-exodoncia. Se usaron 10 ratas Wistar de 70 $\pm$ 10 g, las que fueron anestesiadas con la administración intraperitoneal de una solución 4:1 de ketamina (Ketamina 50[®] Holliday-Scott, Buenos Aires, Argentina) y xylazina (Rompun[®] Bayer, Buenos Aires, Argentina) en una dosis de 0.15 mL por 100

g de peso corporal. Se les realizó la exodoncia de los primeros molares inferiores derechos e izquierdos, utilizando la técnica previamente descripta por Guglielmotti et al. (J. Oral Maxillofac. Surg. 43 359, 1985). En los alveólos experimentales (E) se colocó PRGF y los alveólos contralaterales fueron dejados sin tratamiento y utilizados como control (C). Para la obtención del PRGF se utilizaron 5 ratas Wistar macho de 550 ± 30 g a las que se les realizó una extracción 15 ml de sangre por punción intracardiaca, y se colocaron las muestras en tubos de 5 cc con citrato de sodio al 3,8 % como anticoagulante. Las muestras fueron centrifugadas a 400 g durante 10 min según la técnica de E. Anitua (PRGF System). Se utilizó la fracción plasmática de 0,4 ml situada inmediatamente por encima de la serie roja añadiéndose 0.5 μ l de cloruro de calcio por cada ml de plasma. Los animales fueron sacrificados a los 14 días post-exodoncia. Se siguieron las directivas del National Institutes of Health (NIH) para el uso y cuidado de animales de laboratorio (NIH Publication No 85-23, Rev. 1985). Los maxilares fueron resecados, fijados, radiografiados, desmineralizados, e incluidos en parafina. Se obtuvieron cortes orientados en sentido vestibulo-lingual del alveólo mesial y se colorearon con H-E, para su posterior estudio histológico. Se evaluó histomorfométricamente el volumen óseo en el tercio apical de los alvéolos (TVB/TV) (TV= Volumen óseo total, TVB= Volumen óseo trabecular). Histológicamente se observaron los alvéolos de ambos grupos ocupados por tejido óseo reticular. En E se observó la presencia de un mayor número de trabéculas, todas ellas tapizadas por osteoblastos activos. La evaluación histomorfométrica evidenció un aumento estadísticamente significativo del TVB/TV en E con respecto a C (E $0,52 \pm 0,07$, C $0,41 \pm 0,08$, $P=0,009$). Los resultados obtenidos con el modelo experimental utilizado evidencian que el PRGF induce un aumento de la osteogénesis en la reparación ósea post-exodoncia. Subsidios UBA O 020, CONICET PIP 6042.

Modelo experimental de reparación ósea en presencia de stem cells mesenquimáticas adultas de médula ósea.

Da Silva Minas MA, Sivak MG, Cole AG, Francalancia V, Lewis A, Tous MI, Di Lonardo A, Puia S, Álvarez Cantoni H, Guglielmotti MB.
Cátedra de Anatomía Patológica y Clínica II de Operatoria y Prótesis, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Servicio Cultivo de Tejidos Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas/ANLIS "C. G. Malbrán". Unidad de Inmunología Hospital Dr. Carlos G. Durand. Argentina.

Las stem cells son células progenitoras halladas en el embrión y en algunos tejidos adultos. Las células de origen embriogénico pueden diferenciarse en un mayor número de tipos celulares que las stem cells adultas (SCMs), pero éstas tienen una mayor disponibilidad y su uso se encuentra menos cuestionado. Las SCMs se encuentran en varias regiones del cuerpo, de fácil acceso y escasa morbilidad, como en tejido graso, médula ósea y piel. La médula ósea contiene una población de SCMs multipotenciales no hematopoyéticas con capacidad de diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, entre otros. En 1970, se demostró que estas SCMs podían crecer ex vivo y mantener su capacidad de diferenciación in vivo (Friedenstein et.al). En la actualidad los investigadores se encuentran abocados a explorar como usar dichas SCMs para reparar tejidos como hueso, tendón y cartílago con resultados prometedores. El objetivo del presente estudio fue evaluar histológicamente e histomorfométricamente el efecto de la implantación de SCMs en la reparación ósea post-exodoncia. Las SCMs utilizadas fueron amplificadas in vitro a partir de médula ósea de fémures de ratas Wistar de 10 semanas de edad. Se subcultivaron semanalmente utilizando Medio Mínimo Esencial adicionado con 20% de suero fetal bovino, gentamicina, anfotericina B, dexametasona, ácido ascórbico y L-glutamina. Se utilizaron 10 ratas Wistar de 60 ± 10 g a las que bajo anestesia general, se les realizaron las exodoncias de los primeros molares inferiores. En los alvéolos experimentales (GE) se implantó 1 μ L de una muestra de 5 μ L de un medio de cultivo (MC) que contenía aproximadamente 60.000 células. En los alvéolos contralaterales, controles (GC), se colocó 1 μ L de MC sin células. Los animales fueron sacrificados a los 14 días post-exodoncia. Se siguieron las directivas del National Institutes of Health. Los maxilares fueron resecados, fijados, radiografiados, y procesados para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes en sentido vestibulo-lingual del alveólo mesial y se colorearon con H-E; para su posterior evaluación histológica e histomorfométrica. Histológicamente los alvéolos post-exodoncia

en ambos grupos mostraron la presencia de tejido óseo reticular. En el grupo E se observaron trabéculas de mayor espesor y revestidas por osteoblastos activos. Histomorfométricamente se observó un aumento estadísticamente significativo de la densidad ósea del tercio apical entre GE y GC (0.54 ± 0.04 vs. 0.41 ± 0.1 $p=0.003$). La implantación de SCMs evidenció, en un modelo experimental de reparación ósea un aumento de la densidad ósea. Subsidios UBA O 020, CONICET PIP 6042.

La enfermedad periodontal “espontánea” de ratas jóvenes.

García MF, Moreno HS, Puche RC.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

La enfermedad periodontal es una respuesta inflamatoria a la placa bacteriana, con migración apical del epitelio de unión, destrucción de fibras colágenas y pérdida del hueso alveolar. Objetivo: Describir el desarrollo de la enfermedad periodontal de ratas jóvenes, no provocada experimentalmente. Materiales y Métodos: Se utilizaron ratas macho, línea IIM/Fm, sublínea “m”, de 2 a 15 semanas de edad. Los animales se sacrificaron a intervalos semanales. Se disecaron las hemimandíbulas que se radiografiaron junto a un estándar de aluminio de espesor variable (1.5 a 7 mg/mm^2). Se obtuvieron las imágenes digitales de las radiografías. Con dichas imágenes se midió el contenido mineral del hueso periodontal por densitometría radiológica y se estimó, para cada uno de los 3 molares, el porcentaje de la longitud radicular insertada en el hueso periodontal (HPS). La distancia desde el límite amelocementario de los molares a la cresta ósea alveolar (LacCoa) se midió al microscópico en las caras lingual y vestibular de cada uno de los 3 molares, sobre las hemimandíbulas descarnadas y teñidas con azul de metileno. Se efectuaron análisis histológicos convencionales. Las variables analizadas fueron densidad mineral ósea (DMO) del hueso sano y en reabsorción (mg/mm^2), número de focos radiolúcidos (n), área total en reabsorción (mm^2) LacCoa (mm) y HPS (% de raíz insertada en el hueso alveolar). Resultados A partir de la 4ª semana de edad se observaron focos de reabsorción. Su número se ajustó a una función sigmoidea ($R^2=0.88$, $n=41$) con un punto de inflexión (PI) a la 4.3 ± 0.3 semanas alcanzando el plateau a la 6ª-7ª semana. El área total en reabsorción se ajustó a una función sigmoidea (PI 4.4 ± 0.5 semanas, $R^2=0.493$) que llega a su máximo a la 7ª semana, reduciéndose significativamente entre la 8ª y 15ª semanas. La DMO de los focos de reabsorción ($1.43 \pm 0.12 \text{ mg/mm}^2$, $n=42$) no exhibió ninguna tendencia en función de la edad y es significativamente diferente ($p<0.0001$) a la del hueso periodontal normal ($3.24 \pm 0.27 \text{ mg/mm}^2$, $n=42$). La distancia LacCoa fue significativamente mayor en la cara lingual que en la vestibular y aumentó con el progreso de la edad siguiendo una función sigmoidea con plateau a la 6ª-7ª semanas. La tabla siguiente contiene los parámetros de las funciones. La variable HPS (valores crudos) mostró curvas bifásicas en función de la edad. Los valores se corrigieron teniendo en cuenta la altura de las áreas de reabsorción. De esta forma el HPS sigue una cinética que se ajusta con una función exponencial negativa de una sola fase $=100 e^{-0.7}$, $R^2=0.92$, vida media de 1 semana, lo que implica que el plateau se alcanza a las 3 semanas (74.9 ± 0.9 %). Sólo a la 4ª semana se observaron cúmulos de células mononucleadas en el tejido periodontal. Conclusiones. La enfermedad periodontal aparece al destete (3ª semana) y alcanza su plateau a la 6ª-7ª semana. Evaluando su desarrollo con el área total de focos en reabsorción y no obstante la constancia en las condiciones ambientales del Bioterio, la enfermedad regresa entre la 7ª y 15ª semanas. La variable LacCoa se modificó entre la 3ª y 7ª semanas y permaneció estable entre la 7ª y 15ª semanas. La variable HPS no fue útil en este estudio, porque la enfermedad periodontal “espontánea” se produce en un período de muy activo crecimiento, que incluye los fenómenos de erupción activa y pasiva de los molares. Los resultados obtenidos sugieren que las modificaciones observadas en el periodonto de ratas muy jóvenes serían consecuencia de la inmadurez de su sistema inmunológico ante antígenos ambientales aún no identificados.

Molar	PI, semanas	Plateau, mm
Primero	5.69±2.84	0.95±0.07
Segundo	5.57±0.76	0.59±0.02
Tercero	6.50±0.99	0.57±0.02

Evidencia de un mecanismo antiosteogénico en la respuesta de la mandíbula de rata con enanismo por desnutrición.

Olivera MI¹, Compagnucci GE¹, Compagnucci CV¹, Roig MC¹, Mandalunis P², Morgazo C³, Hope S³, Bianciotti L⁴, Vatta M³, Elverdin JC¹, Alippi RM¹, Boyer P¹.

1.Cátedra de Fisiología, 2.Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA) y Cátedras de: 3.Fisiología y 4.Fisiopatología (IQUIMEFA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

El enanismo por desnutrición (ED) es una enfermedad de origen nutricional, en la que la adquisición de hueso puede verse sensiblemente afectada con riesgo de osteoporosis y la consecuente fragilidad ósea. Existe evidencia de un control neural y humoral en la remodelación ósea. El objetivo del presente estudio fue evaluar en un modelo animal de ED, las alteraciones morfológicas, histomorfométricas y biomecánicas de mandíbula y la participación de la actividad noradrenérgica hipotalámica y de la leptina en la respuesta ósea al estrés nutricional. Asimismo, se evaluó la capacidad de recuperación de los parámetros afectados post-realimentación. Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar de 21 días. Los animales se dividieron en 2 grupos Control (C) y experimental (ED). C recibió una dieta para roedores ad libitum; ED recibió por cada 100 gr de peso corporal un 80% de la misma dieta que C, durante 4 semanas (T4). Post-restricción los animales se realimentaron ad libitum por 8 semanas (T8, T12). A T4, T8 y T12 un subgrupo de animales fue sacrificado. Fueron determinadas la captación y liberación de noradrenalina (NA) y actividad de tirosina hidroxilasa (TH) hipotalámicas y los niveles de leptina séricos. Los huesos fueron estudiados morfométricamente y se determinó el volumen de hueso interradicular mediante histomorfometría estática. Para los estudios biomecánicos, las mandíbulas fueron sometidas a un test de flexión a tres puntos en un equipo Instron modelo 4442. Los gráficos carga/deformación (W/d) obtenidos permitieron determinar la resistencia o carga de fractura (Wf, N), carga elástica límite (Wy, N) y rigidez (Wy/dy, N/mm) mandibulares. Las ratas ED mostraron disminución del crecimiento global y mandibular asociado con disminución del volumen de hueso interradicular y competencia biomecánica inadecuada. La actividad noradrenérgica hipotalámica total fue significativamente mayor en los animales ED vs C. Los niveles séricos de leptina disminuyeron un 50% en los animales ED. Todos los parámetros evaluados se normalizaron durante la realimentación. Los resultados obtenidos sugieren que el estrés inducido por restricción energética global, leve y crónica produce una disminución de la competencia biomecánica mandibular por un mecanismo antiosteogénico posiblemente vinculado con la actividad noradrenérgica hipotalámica y a la disminución de los efectos periféricos positivos de la leptina.

Estudio de la actividad osteoclástica en ratas Wistar tratadas con estroncio.

Escudero ND, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Introducción: Las sales de Estroncio (Sr) como el ranelato, el cloruro o el carbonato han demostrado tanto en estudios experimentales como clínicos su eficacia como agentes anti osteoporóticos. Trabajos experimentales con Sr han descripto que tiene un efecto dual sobre el tejido óseo, actuando como anti catabólico y anabólico óseo. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto del Cloruro de Sr sobre la actividad osteoclástica en el hueso subcondral de ratas Wistar. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron 19 animales los cuales se dividieron en dos grupos

Grupo Control (sin tratamiento) n=8 y Grupo Experimental n=9 que recibió cloruro de Sr en el agua de bebida en una dilución de 4 gr/l de Cloruro de Sr hexahidrato ($\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), equivalente a una dosis diaria de 82 mg/kg/día de Sr. Ambos grupos se sacrificaron a las 16 semanas de experiencia. Se extrajeron las tibias, se fijaron en formol buffer, se procesaron para la técnica histológica corriente y para la detección histoquímica de fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP). Se obtuvieron cortes orientados longitudinalmente del extremo proximal de la tibia y cortes con orientación transversal a nivel diafisario. En los cortes coloreados con H&E se seleccionó un área de 2 mm² inmediatamente por debajo del cartílago de crecimiento para evaluar histomorfométricamente las trabéculas subcondrales. Los parámetros evaluados fueron el volumen óseo (BV/TV), espesor trabecular (TbTh), número de trabéculas (TbN) y separación trabecular (TbSp) y espesor del cartílago de crecimiento (GPC Th). En los cortes coloreados con TRAP se evaluó el número total de osteoclastos en el área evaluada N.Oc/mm² y el % de Oc positivos para TRAP (% Oc TRAP+). En los cortes transversales de tibia coloreados con H&E se evaluó el espesor del hueso cortical (W Th). Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el test t de Student, excepto en el caso del N.Oc/mm² que se aplicó la prueba estadística de Mann Withney. Resultados La siguiente tabla muestra los datos obtenidos:

	Control	Sr	p
Bv/Tv (%)	26.5±7.9	32.8±6.9	0.013
Tb Th (µm)	46.8±4.7	47.1±6.9	0.87
Tb N (1/mm)	5.6±1.5	6.9±0.9	0.001
Tb Sp (µm)	147.8±72.5	99.2±22.3	0.005
GPC Th (µm)	136±13.08	133.1±12.3	0.5
W Th (µm)	250±33.4	270.9±20.3	0.11
Oc/mm² (% Oc)	28.2±6	31.5±7.7	0.99
TRAP+	74±11.9	79.8±14.1	0.35

Los resultados mostraron en el grupo tratado con Sr un aumento significativo del volumen óseo a expensas de un mayor número de trabéculas. El espesor de cartílago de crecimiento no mostró diferencias entre los grupos. Si bien se observó una tendencia al aumento del espesor del hueso cortical en el grupo tratado con Sr, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En relación a la actividad osteoclástica no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el N.Oc así como tampoco en la expresión de la TRAP entre los grupos estudiados. Conclusión Si bien diferentes trabajos mencionan que el Sr tiene efecto sobre osteoblastos y osteoclastos, los resultados obtenidos en el presente modelo experimental demuestran que el Sr produce aumento del volumen óseo sin afectar la actividad osteoclástica. UBACyT O013.

	Control	Sr	p
Bv/Tv (%)	26.5±7.9	32.8±6.9	0.013
Tb Th (µm)	46.8±4.7	47.1±6.9	0.87
Tb N (1/mm)	5.6±1.5	6.9±0.9	0.001
Tb Sp (µm)	147.8±72.5	99.2±22.3	0.005
GPC Th (µm)	136±13.08	133.1±12.3	0.5
W Th (µm)	250±33.4	270.9±20.3	0.11
Oc/mm² (% Oc)	28.2±6	31.5±7.7	0.99
TRAP+	74±11.9	79.8±14.1	0.35

Efecto en ratas de la infección crónica experimental con trypanosoma cruzi sobre la remodelación de la cortical periodontal.

Steimetz T, Gorustovich A, Collet AM, Fontanella G, Revelli S, Guglielmotti MB.

Catedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El hueso alveolar se modela y remodela continuamente. Diferentes variables locales y/o sistémicas pueden afectar dichos mecanismos. En estudios anteriores indicamos que el desafío con *Trypanosoma cruzi* (Tc) en ratas macho de línea "I" da lugar a una enfermedad aguda que se resuelve espontáneamente alrededor del día 30 post-infección (pi) con importantes niveles de anticuerpos específicos y desarrollo hacia los 180 días pi de una miocarditis crónica focal. El objetivo del presente trabajo fue evaluar histológica e histomorfométricamente el efecto de la infección crónica con Tc sobre el modelado y remodelado óseo de la cortical periodontal. Se utilizaron dos grupos de animales Grupo Control (GC; n=4) y Grupo Experimental (GE; n=6). Los animales del GE fueron inoculados al destete (21 días de edad) con 106 tripomastigotes de la cepa Tulahuén de Tc, vía subcutánea (sc). Las ratas del GC recibieron solución salina. A los 180 días pi se resecaron las mandíbulas, se fijaron en for mol 10%-PBS, se radiografiaron y se procesaron para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes orientados en sentido vestíbulo-lingual a nivel de la raíz mesial del primer molar y se colorearon con hematoxilina-eosina para su posterior estudio histológico e histomorfométrico y con Coloración de Gallego específica para Tc. Los parámetros evaluados fueron porcentaje de superficies óseas osteoblásticas (ObS), quiescentes (QS) y erosivas (ES). Histológicamente se observó alteración de las fibras periodontales en su histoarquitectura y orientación y lesiones de tipo granulomatosas en el ligamento periodontal de los animales del GE, a nivel del periápice. El estudio histomorfométrico reveló a nivel de la cortical periodontal vestibular en el GE, un incremento de ES (GC=29%, GE=37%) ($p<0.01$) en función de la disminución de ObS (GC=32%, GE=20%) ($p<0.003$) no habiendo diferencias estadísticamente significativas en QS (GC=39%, GE=43%). En la cortical periodontal lingual del GE se observó una importante disminución de ObS (GC=40%, GE=20%) ($p<0.001$) y de QS (GC=60%, GE=41%) ($p<0.001$) en función de un incremento de ES (GC=0, GE=39%) ($p<0.001$). Estos resultados muestran que la infección crónica con Tc altera la remodelación de la cortical vestibular y transforma la cortical lingual, que es de modelación, en una cortical de remodelación. Como tal, todo esto estimula a aclarar los mecanismos moleculares subyacentes y los posibles mediadores inflamatorios involucrados. UBACYT 020, CONICET PIP 6042.

Remodelado óseo en ratas con déficit de silicio.

Steimetz T, Katok K, Gorustovich A, Krieger ML, Nielsen FH, Guglielmotti MB.

Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Argentina. Centro de Investigación en Nutrición Humana, Ministerio de Agricultura, Estados Unidos.

Diversos estudios han establecido el rol fisiológico del silicio en la formación ósea, relacionándolo con las etapas más iniciales de la osteogénesis. En estudios previos hemos demostrado, en un modelo de reparación ósea post-exodoncia, que la deficiencia de silicio dietario altera la osteogénesis, disminuyendo el volumen óseo. El hueso alveolar se remodela continuamente asociado a demandas fisiológicas y funcionales. El objetivo del presente trabajo fue evaluar histológica e histomorfométricamente el efecto del déficit de silicio sobre el modelado y remodelado óseo de la cortical periodontal. Se utilizaron ratas Wistar macho que al destete (21 días de edad) fueron asignadas a dos grupos: Grupo Control (GC n=10): consumieron dieta basal suplementada con silicio (35 mg Si/g) y Grupo Experimental (GE n=8): consumieron dieta basal con aporte deficiente de silicio (2 mg Si/g). Los animales de ambos grupos fueron sacrificados a los 30 días. Se resecaron las mandíbulas, se fijaron en formol, se radiografiaron y se procesaron para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes orientados en sentido vestíbulo-lingual a nivel de la raíz mesial del primer molar y se colorearon con hematoxilina-eosina para su posterior estudio histológico e histomorfométrico. Los parámetros evaluados fueron: porcentaje de superficies óseas

osteoblásticas (ObS), quiescentes (QS) y erosivas (ES). Histológicamente se observó disminución de las superficies óseas en formación en ambas corticales, aumento de superficies erosivas en la cortical vestibular y de superficies quiescentes en la cortical lingual. El estudio histomorfométrico reveló a nivel de la cortical vestibular del GE disminución de ObS (GC=45%, GE=30%) ($p<0.001$) en función del incremento de ES (GC=16%, GE=28%) ($p<0.005$), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en QS (GC=39%, GE=42%). A nivel de la cortical lingual del GE se observó disminución de ObS (GC=62%, GE=48%) ($p<0.001$) en función del incremento de QS (GC=38%, GE=52%) ($p<0.001$). Los hallazgos observados demuestran la importancia del aporte adecuado de silicio para la remodelación, particularmente en la formación ósea. UBACYT 020, CONICET PIP 6042, USDA 58-5450-3-F094.

2007

Alteraciones de la osificación endocondral del cóndilo mandibular causadas por desnutrición proteica en ratas en crecimiento.

Garat JA¹, López Miranda LI¹, Martín AE¹, Pani M¹, Ruiz Holgado N¹, Meheris HE¹, Gonzalez S^{2,3}.

1.Cátedra de Histología Facultad de Odontología Universidad Nacional de Tucumán. 2.Centro de Referencia para Lactobacilos. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. 3.Cátedra de Salud Pública, Facultad de Bioquímica, Química Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina.

La desnutrición provocada por ayunos prolongados, restricción dietaria o carencia de algunos de los componentes de la dieta en etapas de crecimiento altera el desarrollo de diferentes unidades mandibulares. Dado que las unidades mandibulares afectadas por la carencia de proteínas son estructuras que se desarrollan por osificación endocondral, el objetivo de este estudio fue determinar por métodos histomorfométricos alteraciones en la remodelación ósea en la zona subcondral del cóndilo mandibular, que como es conocido es el principal centro de crecimiento mandibular. Se utilizaron ratas Wistar destetadas a los 21 días de vida separadas en 2 grupos: Control alimentados con dieta convencional *ad libitum* y Desnutridos alimentados con dieta carente de proteínas (harina de maíz) administrada *ad libitum*. Luego de 5 semanas, durante las que los pesos corporales se registraron periódicamente, los animales fueron sacrificados, las mandíbulas disecadas, fijadas en formol al 10% y radiografiadas. Luego se procesaron según técnica habitual para inclusión en parafina, previa descalcificación en EDTA al 10%. Se realizaron cortes longitudinales del cóndilo mandibular y se colorearon con hematoxilina-eosina. Los cortes más axiales fueron sometidos al análisis histomorfométrico. Se evaluaron las siguientes parámetros: 1. Longitud del proceso condilar sobre las radiografías. 2. Porcentajes de superficies óseas en reabsorción. 3. Porcentajes de superficies óseas cubiertas por osteoblastos. 4. Porcentajes de superficies óseas cubiertas por lining cells. 5. Cantidad de osteoclastos en relación a la superficies trabeculares óseas totales. 6. Volumen óseo en el hueso subcondral. Las determinaciones de los puntos 2, 3, 4, 5 y 6 fueron realizadas sobre los preparados histológicos. Para el análisis estadístico de los datos de este estudio se utilizó el test de Student a un 95% de confianza. Resultados Los resultados indicaron que la longitud del proceso condilar fue de 17 ± 3 mm vs 21 ± 2 mm en desnutridos y controles respectivamente ($p<0.05$). El análisis histométrico indicó en el grupo desnutrido, una reducción de las superficies de formación $18\pm 9\%$ vs. $55\pm 19\%$ ($p<0,05$), relacionadas a un incremento de las áreas de reabsorción $70\pm 9\%$ vs. $24\pm 7\%$ ($p<0,05$), el número de osteoclastos en relación a las superficies óseas totales fue de $0,35\pm 0,2$ y $0,88\pm 0,1$ ($p<0,05$) en desnutridos y experimentales respectivamente. El volumen óseo fue menor en el grupo desnutrido $0,2\pm 0,03$ vs. $0,7\pm 0,6$ ($p<0,05$). No se observaron diferencias significativas en la extensión de las superficies óseas cubiertas por lining cells. Conclusiones: la desnutrición proteica impacta negativamente en la actividad modeladora del hueso. Genera una severa obstrucción de la formación ósea con efecto directo sobre el crecimiento óseo evidenciado por la diferencia significativa en la longitud del proceso condilar mandibular entre los animales del grupo control y experimental. Subsidiado por el Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán.

La melatonina materna restituye el descenso de osteoclastos involucrados en el proceso de erupción dentaria de ratas estresadas prenatalmente

Fontanetti PA, Choi E, Vermouth NT.

Facultades de Odontología y Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

En mamíferos, situaciones adversas experimentadas por la madre durante la gestación afectan el funcionamiento rítmico del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, ocasionan masculinización incompleta del sistema nervioso central y deterioran la sincronización materna de los ritmos circadianos de enzimas y de la conducta copulatoria en sus crías. El objetivo de este trabajo fue determinar si el tratamiento con estrés crónico variado (ECV) experimentado por la madre durante un periodo embrionario, afecta a los osteoclastos involucrados en el proceso eruptivo de ratas y el posible efecto de la melatonina, principal sincronizador del sistema circadiano fetal. La erupción dentaria es un evento biológico complejo y altamente regulado, mediante el cual un elemento dentario realiza un movimiento desde su posición intraósea hasta emerger finalmente en la cavidad bucal, en un lugar preciso de la arcada y en un período de tiempo determinado. Para ello es necesario la creación de una vía de erupción en el hueso alveolar que aloja al germen dentario, la cual se logra mediante la reabsorción ósea promovida por osteoclastos, cuya formación, maduración y función es regulada por múltiples factores. Se utilizaron crías de 3 días de vida postnatal mantenidas bajo un fotoperíodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, nacidas de ratas sometidas a estrés crónico variado desde el día 10 al 20 de preñez. A un grupo de madres con ECV se administró melatonina en los últimos 5 días de preñez. Las crías de madres sin tratamiento fueron utilizadas como grupo control. Luego del sacrificio, las crías fueron pesadas y sus mandíbulas escindidas, disecadas y procesadas para el estudio histológico. Los cortes fueron teñidos y observados al microscopio óptico. Se contaron los osteoclastos presentes en la canastilla ósea que rodea al germen del primer molar inferior y la cantidad de núcleos en cada uno de ellos. El estrés crónico variado prenatal redujo significativamente el peso corporal ($p < 0,01$), el número de osteoclastos y de sus núcleos ($p < 0,01$) comparado con crías del grupo control. Además, la administración de melatonina a las madres preñadas revirtió el descenso de peso corporal ($p < 0,01$) y atenuó significativamente la disminución de osteoclastos y sus núcleos ($p < 0,01$) observada en crías estresadas prenatalmente. Los resultados obtenidos sugieren que el estrés prenatal crónico afecta la erupción dentaria, lo cual alteraría temporalmente este proceso. Asimismo, la administración de melatonina prenatal sería capaz de atenuar los efectos observados bajo condiciones de estrés, posiblemente por su capacidad de sincronizar el sistema circadiano de la cría. Financiado SECyT-UNC y CONICET

La metformina revierte el estrés oxidativo y la apoptosis inducida por AGES (productos de glicación avanzada) sobre osteoblastos en cultivo.

McCarthy AD, Sedlinsky C, Cortizo AM, Bruzzzone L, Arnol V, Felice J, Tolosa MJ, Schurman L.

Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata y Centro de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Francés, Buenos Aires. Argentina.

Estudios previos han demostrado efectos deletéreos de la Diabetes mellitus sobre el hueso, tales como osteopenia y osteoporosis. Se cree que la acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs), formados sobre proteínas de vida media larga, se hallan involucrados en el desarrollo de estas alteraciones. Previamente demostramos que los AGEs inhiben el crecimiento y desarrollo de osteoblastos en cultivo a través de su interacción con receptores específicos de superficie como RAGE y galectina-3, los cuales encontramos que son expresados por osteoblastos. Recientemente nuestro grupo demostró que la metformina, una biguanida insulino-sensibilizadora, ejerce efectos directos y de tipo osteogénico sobre osteoblastos en cultivo. En este trabajo hemos evaluado la hipótesis de que la metformina puede revertir los efectos deletéreos de los AGEs sobre células osteoblásticas. Así, investigamos los efectos de los AGEs y la metformina sobre la apoptosis (ensayos de anexina-V/yoduro de propidio, cometa y caspasa-3), estrés oxidativo (determinación de especies de oxígeno reactivas por DHR) así como alteraciones en la morfología del citoesqueleto de actina (inmunofluorescencia con FITC-paloidina) en osteoblastos UMR106 en

cultivo. Las células se incubaron durante 24hs con albúmina sérica bovina (BSA) ó AGEs-BSA (100-500 $\mu\text{g/ml}$), en presencia o ausencia de metformina (500 μM). Los AGEs indujeron estrés oxidativo intracelular ($p < 0.01$) y estimularon fuertemente la apoptosis ($p < 0.01$) en forma dependiente de la dosis. Estos efectos fueron acompañados por rearrreglos en las fibras de estrés de actina, la cual se vio concentrada en los extremos de las células o puntos de adhesión focal. La co-incubación con metformina revirtió parcial o totalmente los efectos inducidos por los AGEs. Los presentes resultados muestran que la metformina es capaz de bloquear varios efectos deletéreos que los AGEs ejercen sobre osteoblastos en cultivo.

Efecto antiosteolítico de la melatonina en ratas macho tratadas con corticoides. Estudios estadísticos longitudinales y transversales.

Iadizesky MG, Moreno Ayala MA, Mastaglia S, Boggio V, Scacchi PA.

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; Sección Osteopatías, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

En estudios previos hemos demostrado que la melatonina (MEL) es capaz de revertir la pérdida de masa ósea en un modelo experimental de osteoporosis postmenopáusica en ratas ovariectomizadas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la administración de MEL sobre el metabolismo óseo de ratas macho tratadas con metilprednisolona (CORT) durante 75 días. Se utilizaron 5 grupos de animales (10–14 p/grupo) tratados diariamente con MEL en agua de bebida (500 $\mu\text{g/día}$) y/o CORT (5 mg/día i.p.). Grupos experimentales- 1) CONTROL; 2)CORT; 3)MEL; 4)CORT + MEL; 5)MEL durante 15 días y luego CORT. Después de comenzado el tratamiento se extrajeron muestras de sangre a los siguientes tiempos, Basal, 15, 30, 45, 60 y 75 días. En cada fecha los animales fueron pesados y se efectuaron determinaciones séricas de calcio (CaS), fósforo (PS), fosfatasa alcalina ósea (FAO) y CTX. El análisis longitudinal a través del tiempo (Método estadístico GEE, ecuación de estimación generalizada) indicó- A) CaS- CORT presentó niveles mayores de CaS que MEL ($p < 0,013$). MEL administrada junto con CORT indujo una disminución de la CaS comparada con el grupo MEL ($p < 0,044$). B) FAO- En todos los grupos el análisis longitudinal de FAO mostró diferencias cuando se comparó con el grupo control ($p < 0,011$). CORT presentó niveles menores de FAO comparado con MEL a partir de los 35 días de tratamiento. También a partir de los 35 días los niveles de FAO en CORT + MEL fueron menores en comparación con CORT. C) PS- En todos los grupos el análisis longitudinal de PS mostró diferencias con el grupo control ($p < 0,001$). MEL + CORT presentó niveles de PS menores que CORT ($p < 0,011$). D) PESO- En todos los casos se observó un descenso del peso comparado con el control ($p < 0,008$). Únicamente la administración de CORT (grupo CORT) incrementó el peso de los animales a niveles similares a l control. MEL mostró valores de peso menores que CORT ($p < 0,003$). También CORT + MEL < CORT ($p < 0,002$). El análisis transversal a los 45 días de tratamiento (Estadística aplicada ANOVA) indicó- A)CaS y B)FAO- Se observaron diferencias entre las medias de ambos grupos. C) PS- El grupo control fue diferente que los grupos tratados ($p < 0,05$) así como ocurrió entre estos últimos ($p < 0,002$). D)CTX- La media entre los 5 grupos fue significativamente diferente ($p < 0,0026$). La dosificación con MEL disminuyó los niveles de CTX cuando fue administrada simultáneamente con CORT ($p < 0,0014$). El tratamiento previo con MEL efectuado a animales tratados con CORT indujo una disminución de los niveles de CTX (MEL luego CORT < MEL, $p < 0,002$). E) PESO- La media del peso presentó diferencias entre los diferentes grupos ($p < 0,0014$). MEL administrada previamente a CORT disminuyó el peso comparado con el grupo CORT (MEL luego CORT < CORT, $p < 0,021$). Conclusiones- Análisis estadísticos longitudinales a lo largo de 75 días y transversales a los 45 días de tratamiento mostraron- 1) Los animales tratados con CORT presentaron mayores niveles de CaS que los suplementados con MEL. 2) Después de 35 días de tratamiento con CORT la suplementación con MEL favoreció el incremento de la formación ósea. 3) MEL disminuyó los niveles de PS inducidos por los CORT. 4) MEL inhibió el incremento de la resorción ósea (CTX) estimulado por los CORT. 5) MEL disminuyó el peso de los animales y redujo el incremento inducido por los CORT. Sumario- MEL inhibe y/o disminuye la resorción ósea inducida por 75 días de administración de metilprednisolona en ratas macho.

Modulación de factores de transcripción por ATP en células de cáncer de mama y osteoblásticas.

Katz S, Scodelaro Bilbao PG, Russo de Boland A, Boland RL, Santillán GE.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

Previamente, demostramos que la estimulación de receptores purinérgicos P2Y2 por ATP incrementa los niveles de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) a través de la activación de la vía PI-PLC/IP3, y la fosforilación, vía Ca^{2+} y PKC, de las quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) ERK1/2, p38 y p46 JNK en células de cáncer de mama MCF-7 y osteoblásticas ROS 17/2.8. Además, la estimulación mecánica luego de la activación de receptores P2Y2 induce un influjo de Ca^{2+} (influjo SAC dependiente de ATP) en ambas líneas celulares, el cual también media la fosforilación de MAPKs en las células ROS 17/2.8. En este trabajo, estudiamos la modulación de los factores de transcripción ATF1, CREB, c-Jun y JunD por ATP en ambas líneas celulares y evaluamos, en células ROS 17/2.8, la contribución del influjo SAC dependiente de ATP en dicha modulación. El análisis de Western blot mostró que ATP (5-10 μ M) estimula la fosforilación de ATF1, CREB y JunD luego de 15 min de tratamiento en células MCF-7, mientras que ATF1 se activa luego de 5 min en células ROS 17/2.8. ATP también indujo la expresión de c-Fos y c-Jun en las células osteoblásticas luego de 30 y 60 min de exposición, respectivamente. El pretratamiento de las células ROS 17/2.8 con Gd^{3+} (2.5–5 μ M), un inhibidor del influjo SAC dependiente de ATP, redujo la expresión de c-Fos y c-Jun y la fosforilación de ATF1 inducida por ATP. Estos resultados sugieren que la estimulación de receptores P2Y2 por ATP modula, dependientemente del tipo celular, la activación y la expresión de ATF1, CREB, c-Fos, c-Jun y JunD.

Impacto vascular del raloxifeno: mecanismo de acción celular y molecular.

Rauschemberger B¹, Cutini P², Sandoval M¹, Polini N¹, Massheimer V^{1,2}.

1.Cátedra de Análisis Clínicos II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur; 2.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

El raloxifeno (Rx) es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) empleado para prevenir la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. La menopausia implica también un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, pero poco se conoce sobre los efectos del Rx sobre la fisiología vascular. El objetivo del presente trabajo fue estudiar los efectos directos del Rx sobre los eventos celulares y moleculares asociados a la disfunción vascular y génesis de la lesión ateromatosa producción de vasoactivos, agregación plaquetaria, proliferación y migración celular. El óxido nítrico (NO) y la prostaciclina constituyen los principales factores antiaterogénicos y antitrombóticos producidos por el endotelio vascular. Empleando anillos de aorta de ratas aislados de ratas fértiles (4-6 meses de edad) tratados *in vitro* con Rx durante 5-20 minutos, observamos que el SERM estimula significativamente la síntesis de NO (42-75 % sobre control, $p < 0.05$). La preincubación con ICI182780 (antagonista de receptor de estrógenos) suprimió completamente su acción estimuladora (1.41 $\pm$ 0.19 vs. 2.51 $\pm$ 0.23; 1.42 $\pm$ 0.15 vs. 1.54 $\pm$ 0.18 nmol NO/mg prot, control vs Rx en ausencia ó presencia de ICI 182780, $p < 0.01$), sugiriendo la participación del ER en el mecanismo de acción del fármaco. Al igual que lo descrito para el 17- β -estradiol, la estimulación de la actividad NOS inducida por Rx es mediada por el sistema PI3K. El pretratamiento con el antagonista de esta vía de señalización intracelular, el compuesto Ly 294002 (1 μ M), bloqueó totalmente la acción de 10 nM Rx (74% vs 3% s/control, en ausencia o presencia de Ly respectivamente). La aterogenicidad del lecho vascular se agrava con la adhesión y agregación plaquetaria. Utilizando un bioensayo de medición de la agregación plaquetaria dependiente de endotelio vascular, demostramos que el SERM inhibe la agregación plaquetaria (IAP) en forma dependiente de su acción inductora de la síntesis de óxido nítrico [67 vs 2 % IAP sobre control, Rx vs Rx + NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa)]. El efecto del SERM se observó también en anillos de aorta aislados de ratas sin actividad ovárica (bilateralmente ovariectomizadas). La homeostasis vascular depende en parte de su capacidad de reendotelización e inhibición de la migración de células musculares. Para evaluar la acción del fármaco sobre el proceso de

proliferación y migración celular se desarrollaron cultivos celulares de células endoteliales (CE) ó de células musculares lisas vasculares (CMLV) obtenidos por la técnica de explante. Se midió la incorporación de timidina radiomarcada en cultivos celulares sincronizados, observando que 24 hs de tratamiento con Rx inhibe la síntesis de ADN de CE en un amplio rango de dosis ensayadas (10 μ M–10 nM) y estimula la proliferación de las CMLV (95% sobre control, $p < 0.01$), efecto suprimido por ICI 182780. Finalmente observamos que el raloxifeno modula la migración de CMLV cultivadas en monocapas. En conclusión hemos demostrado que el fármaco actúa en forma directa sobre el sistema vascular modulando procesos bioquímicos y celulares asociados con la vasoprotección. Los resultados presentados aportan evidencia que, el raloxifeno ejerce acciones genómicas (proliferación) y no genómicas (NO y agregación plaquetaria), a través de un mecanismo de acción que comprende la participación del receptor de estrógenos y la vía mensajera PI3K.

2008

Método mini-invasivo de medición de la formación y resorción ósea en ratas.

Lupo M, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El conocimiento del estado de la remodelación ósea es un problema de difícil resolución en el laboratorio de investigación con animales. Entre las técnicas no invasivas, la determinación de marcadores óseos enfrenta los problemas de la especificidad de los anticuerpos, la necesidad de más de una prueba y el costo de las determinaciones. La histomorfometría ósea enfrenta dificultades como la invasividad, la preparación de los cortes histológicos y la observación de un sector restringido del esqueleto. El fluoruro (F) es un anión que es incorporado en el mineral óseo formando el cristal de fluorapatita. Su farmacocinética depende de la incorporación y la eliminación desde el tejido óseo así como de la excreción renal. Dos horas después de una dosis de F, el contenido de éste es despreciable en otros tejidos que no sean el óseo y la eliminación renal es fácilmente medible. Por lo tanto el F en el esqueleto es la única incógnita luego de una dosis conocida de fluoruro de sodio. Se desarrolló una técnica de medición de la resorción y formación ósea en ratas utilizando un modelo matemático que relaciona los procesos de formación y resorción ósea y la excreción renal de F. El método consiste en la medición de la excreción urinaria de F 24 hs antes y 24 hs post-inyección endovenosa de un 1 mmol F/100 g de peso corporal. Luego de ésta se obtienen 3 muestras de sangre para la medición de la fluoremia. Con los datos obtenidos aplicando un software que contiene el modelo matemático se calcula la Resorción ósea (Ro) y la Formación ósea (Fo). Ambos parámetros se miden en mmol/l.min. El objetivo de este trabajo fue validar el método en diferentes modelos biológicos con remodelación ósea modificada. Cuando se compararon más de una media se utilizó el test de Kruskal Wallis y para la comparación de dos muestras el test de Mann Whitney. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0.05$. En todos los casos se utilizó un grupo control (C) y cada grupo experimental contuvo 5 ratas. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM. Materiales y resultados: Se utilizaron los siguientes modelos en ratas Sprague Dawley: 1. Osteoporosis postmenopáusica inducida por ovariectomía sin tratamiento (OVX) y con tratamiento antirresortivo con ácido zoledrónico (OVX+Z) en ratas de 100 días. Fo y Ro fueron mayores en OVX (Fo= 1.36 ± 0.56 , Ro= 1.84 ± 0.47) con respecto a C (Fo= 0.50 ± 0.07 , Ro= 0.56 ± 0.38) y a OVX+Z (Fo= 0.34 ± 0.17 , Ro= 0.45 ± 0.18). La OVX fue evaluada por el peso del útero al finalizar el experimento. 2. Insuficiencia renal crónica inducida por nefrectomía de 5/6 en ratas macho de 100 días (NX). Fo y Ro fueron mayores en ratas NX (Fo= 5.00 ± 0.40 , Ro= 5.08 ± 0.45) con respecto a C (Fo= 0.55 ± 0.14 , Ro= 0.56 ± 0.14). La insuficiencia renal fue evaluada por los valores del clearance de creatinina y de la urea plasmática. 3. Hipoparatiroidismo por paratiroidectomía (PX) en ratas macho de 140 días. Fo y Ro fueron significativamente menores en PX (Fo= 0.75 ± 0.08 , Ro= 0.96 ± 0.06) respecto de C (Fo= 1.20 ± 0.32 , Ro= 1.44 ± 0.27). La PX fue evaluada por el valor de la calcemia. Limitantes del método: 1. La aplicación del método en ratas en tratamiento con compuestos que contienen flúor requiere correcciones adicionales. 2. Fo y Ro dependen de la precisión en la medición de la concentración de F. 3. La inyección endovenosa requiere adiestramiento especial. Ventajas del método: 1. Bajo costo. 2. Mini-invasividad. 3. Reducido volumen de sangre. 4. Permite el seguimiento de tratamientos con otras drogas. 5. El

mismo marcador es utilizado para medir ambos procesos. Conclusión: Los valores de resorción y formación ósea obtenidos coinciden con los valores que se esperarían en los modelos biológicos estudiados. La técnica es aplicable a ratas, es de bajo costo, mini-invasiva y permite el seguimiento de tratamientos.

Expresión inmunohistoquímica de RANKL en osteoclastos.

Escudero N, Mina N, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). Argentina.

El ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) es un miembro de la superfamilia de TNF. Una de sus funciones es, mediante la unión con su receptor (RANK), estimular en osteoclastos (Ocs) el reclutamiento, diferenciación e inhibir la apoptosis. La expresión de RANKL en el tejido óseo ha sido descripta principalmente en osteoblastos y células de la médula ósea (del estroma y megacariocitos). Sólo un trabajo en la bibliografía describe la expresión de ARNm codificando para RANKL en algunos Ocs. Por otra parte, los bifosfonatos ejercen su acción antiresortiva inhibiendo el reclutamiento, la adhesión y estimulando la apoptosis de Ocs. Sin embargo, en trabajos previos en nuestro laboratorio hemos descrito el aumento significativo de Ocs producido por el olpadronato (OPD, Gador SA) donde si bien la tasa de apoptosis fue mayor en los animales tratados, no resultó suficiente para contrarrestar el mayor reclutamiento y/o la mayor sobrevivencia de los Ocs. Por lo antes expuesto, el objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la expresión de RANKL en osteoclastos y en osteoclastos con morfología apoptótica tanto en animales tratados con OPD como en el grupo Sham. Para ello, se utilizaron ratas Wistar hembra sanas de 60 ± 10 días de edad y 160 ± 10 gr de peso corporal. Se las dividió en dos grupos: Sham (Sh): que recibió vehículo y OPD, que recibió 0.3 mg/kg/semana de OPD por vía i.p. durante 5 semanas. La sexta semana de experiencia los animales fueron sacrificados y se les extrajeron los fémures que fueron procesados para la detección inmunohistoquímica de RANKL en cortes descalcificados. Se clasificaron los Ocs en cuatro categorías, dependiendo de la presencia o ausencia de morfología apoptótica y la positividad o negatividad para la detección de RANKL: A-Morfología apoptótica RANKL+, B-Morfología apoptótica RANKL-, C-Morfología no apoptótica RANKL+ y D-Morfología no apoptótica RANKL-. La morfología apoptótica fue considerada como tal cuando el Oc comienza a marginar claramente la cromatina y redondear su citoplasma, despegándose de la trabécula ósea. En los estadios más avanzados fue necesaria la confirmación del linaje utilizando la técnica histoquímica de TRAP. La evaluación de los Ocs se realizó mediante microscopía de campo claro con objetivo de inmersión en la zona de trabéculas subcondrales de cortes longitudinales de fémur. Los resultados fueron analizados estadísticamente utilizando el test de Mc Nemmar. Los Ocs de ambos grupos, independientemente de su morfología, expresan RANKL en un 15% (Sh: 15.09%; OPD 15.07%). Cuando el Oc no presenta morfología apoptótica la expresión de RANKL es baja (Sh 13%; OPD 8%). Sin embargo, cuando el Oc presenta morfología apoptótica, expresa RANKL en mayor proporción (Sh 80%; OPD 62%). En el grupo Sh se clasificaron 212 Ocs en las categorías: A-4 Ocs, B-1 Oc, C-28 Ocs y D-179 Ocs (Mc Nemmar $p=0.0001$, correlación entre morfología apoptótica y expresión de RANKL y morfología no apoptótica con negatividad para RANKL). En el grupo OPD se clasificaron 365 Ocs: A-23 Ocs, B-14 Ocs, C-32 Ocs y D-296 Ocs ($p=0.012$). Los resultados obtenidos muestran que la expresión de RANKL está significativamente correlacionada con los Ocs con morfología apoptótica. Los datos obtenidos en el presente estudio sugieren que la expresión inmunohistoquímica de RANKL en Ocs apoptóticos podría actuar como una señal de auto regulación positiva en el reclutamiento. Teniendo en cuenta el aumento de Ocs totales y el aumento de Ocs apoptóticos en el tratamiento con OPD, la expresión de RANKL durante la apoptosis podría actuar como una fuente más de RANKL, además de la hallada en estudios previos en megacariocitos, estimulando el reclutamiento y supervivencia de los Ocs del entorno.

Repercusión antro-morfométrica y biomecánica del beta-bloqueante propranolol en mandíbula de ratas con retardo del crecimiento.

Bozzini C¹, Lezón CE¹, Olivera MI¹, Mandalunis P², Alippi RM¹, Boyer PM¹.

1.Cátedra de Fisiología. 2.Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Debido a la relación que existe entre la condición nutricional y el hueso y a la evidencia de la participación del sistema nervioso simpático en la regulación de la masa ósea, el objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del beta-bloqueante propranolol (P) en mandíbula en un modelo de estrés nutricional inducido por la restricción crónica de alimento del 20% finalizado el período de lactancia. Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar de 21 días. Los animales se dividieron en 4 grupos: Control (C), C + P (CP), ED y ED + P (EDP). C y CP recibieron una dieta para roedores ad libitum; ED y EDP recibieron por cada 100 gr de peso corporal un 80% de la misma dieta que C y CP, respectivamente, durante 4 semanas. P (7 mg/Kg/día) fue inyectado por vía ip, 5 días/semana durante 4 semanas en los grupos CP y EDP. C y ED recibieron solución salina con el mismo patrón de inyección. Se registraron peso y longitud corporales y consumo diario de alimento. Los huesos fueron estudiados morfométricamente y se determinó el volumen óseo interradicular mediante histomorfometría estática. Para los estudios biomecánicos, las mandíbulas fueron sometidas a un test de flexión a tres puntos en un equipo Instron modelo 4442. Los gráficos carga/deformación obtenidos permitieron determinar la resistencia a la fractura, carga elástica límite y rigidez mandibulares. La restricción energética produjo efectos negativos sobre el crecimiento global y mandibular ($p < 0,001$) y la competencia biomecánica ósea ($p < 0,01$) confirmando estudios previos realizados en nuestro laboratorio. Sin embargo, la administración del beta-bloqueante en el grupo EDP revirtió los efectos negativos del estrés nutricional sobre el volumen óseo interradicular y la biomecánica mandibular ($p < 0,001$) sin afectar la antro-morfometría ($p > 0,05$). No se observaron efectos de la droga per se en los animales alimentados a libre demanda ($p > 0,05$). Los resultados obtenidos sugieren que el beta-bloqueante empleado ejercería un efecto protector del impacto negativo del estrés nutricional sobre la competencia mandibular en el presente modelo animal de retardo del crecimiento.

Quercetina protege a los enterocitos del estrés oxidativo producido por la menadiona.

Marchionatti AM¹, Nicollier M¹, Pacciaroni A², Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
2.Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

En un trabajo previo, se demostró que menadiona (MEN) inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} por disfunción mitocondrial, como lo reveló la depleción de glutatión (GSH) y la alteración en la permeabilidad de membrana mitocondrial, desencadenando liberación de citocromo c y fragmentación de ADN (Marchionatti y col, Biochim et Biophys Acta 2008). Posteriormente, se observó que el flavonoide quercetina (QT) podía revertir el efecto del oxidante sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} . El objetivo de este trabajo fue dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales QT restaura la función intestinal alterada por MEN. Para ello, a partir de pollos de cuatro semanas de edad, se utilizaron los siguientes diseños experimentales: 1) se aislaron enterocitos maduros del ápice de la vellosidad intestinal, los cuales se trataron con 500 μM MEN ó 50 μM de QT por 30 minutos o con ambas drogas a la vez. 2) se aislaron mitocondrias a partir de homogeneizados de mucosa intestinal. En células aisladas se midió el contenido total de GSH mediante procedimiento enzimático. También se determinaron las actividades de enzimas del sistema antioxidante como superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX), mediante métodos espectrofotométricos. En mitocondrias aisladas, se estudiaron los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial, mediante la técnica de swelling, luego del agregado de 0.1, 1 ó 10 mM de MEN ó 50 μM de QT o de ambas drogas a la vez. Los resultados indican que la disminución del contenido de GSH, causada por MEN, se previene con el agregado

conjunto del flavonoide. La actividad de SOD incrementó tanto en los enterocitos aislados que recibieron el tratamiento con MEN, como en los tratados con QT o con ambas drogas a la vez. La actividad de GPX incrementó ante el agregado de MEN pero retornó a valores controles luego del tratamiento con QT, mientras que la administración conjunta de QT y MEN no produjo modificación alguna sobre la actividad de esta enzima. La permeabilidad de la membrana interna mitocondrial aumentó por el tratamiento con MEN, efecto que fue dependiente de la concentración de la droga, y que se revirtió, casi alcanzando el valor control, ante el agregado de QT. En conclusión, estos resultados demuestran que QT protege al enterocito del estrés oxidativo ocasionado por MEN, quizás porque al mantenerse intacta la disponibilidad de GSH, así como la actividad de GPX, se secuestrarían los radicales libres producidos por MEN dentro de la célula, llevando a la restauración del estado redox celular, requisito esencial para una adecuada absorción intestinal de calcio.

Melatonina revierte la inhibición de la absorción intestinal de calcio causada por menadiona mediante mecanismos antioxidantes.

Carpentieri AR^{1,2}, Marchionatti AM¹, Perez A del V¹, Centeno VA¹, Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas. 2.Química y Física Biológicas, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

La melatonina (MEL), hormona secretada por la glándula pineal, está también presente en el aparato gastrointestinal de los vertebrados. Allí es producida en la mucosa intestinal por las células enterocromafines ricas en serotonina, en estrecha relación con el sistema nervioso autónomo. Poco se conoce acerca del rol funcional de MEL en intestino, aunque existen evidencias del papel antioxidante que MEL tiene en distintos tejidos. En un trabajo anterior, demostramos que MEL contrarresta la inhibición de la absorción intestinal de Ca^{2+} producida por menadiona (MEN), un conocido agente oxidante. En el presente trabajo continuamos el estudio con el propósito de conocer los mecanismos moleculares desencadenados por MEL para contrarrestar el efecto de MEN. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos: 1) Controles, 2) Tratados (i.p.) con MEN (2,5 $\mu\text{mol/kg}$ de peso), 3) Tratados (i.p.) con MEL (10 mg/kg de peso) y 4) Tratados con MEL 30 minutos después de la administración de MEN. Se midió el contenido de glutatión total (GSH) y las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX) por procedimientos espectrofotométricos. La expresión de los genes del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) y de calbindina se analizó por RT-PCR. Los resultados obtenidos mostraron que el contenido de GSH y la actividad de SOD, que habían disminuido e incrementado respectivamente con el tratamiento de MEN, retornaron a los valores de los controles después del tratamiento con MEL. La actividad de GPX no se modificó por ninguno de los tratamientos. NCX1, un gen involucrado en la salida de calcio de las células y el gen de calbindina, proteína transportadora de calcio intracelular, no se afectaron por los tratamientos. En conclusión, el efecto inhibitorio de MEN sobre la absorción intestinal de calcio es revertido por MEL mediante la restauración del contenido de GSH y de la actividad de SOD a los niveles controles. Es posible que MEL actúe como un compuesto antioxidante que lleva a los enterocitos a un estado redox apropiado para favorecer el retorno de la absorción intestinal de Ca^{2+} a los valores controles. Trabajo subsidiado por SECYT (UNC), FONCYT (PICT2005-32464) y CONICET (PIP 2005-2006) (Dr. N. T. de T.). La Dras. Tolosa de Talamoni y Carpentieri son miembros de Carrera del Investigador Científico del CONICET.

2009

Control de la calcemia y tetania en modelos de hipocalcemia en la rata.

Lupo M, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

La remodelación ósea es un proceso bajo el control de un complejo mecanismo que involucra factores endócrinos, autócrinos y parácrinos. La hipocalcemia tiene en parte el control de la

remodelación ósea por modificación de los niveles de parathormona. La parathormona tiene un efecto estimulador de la remodelación ósea. Por otra parte, la disminución de la acción de la parathormona produce en la rata un estado de baja remodelación ósea. La disminución de la función paratiroidea se puede lograr en la rata por ablación simultánea de tiroides y paratiroides (tiroparatiroidectomía: TPTX) o por ablación de las glándulas paratiroides (paratiroidectomía: PX). TPTX es una cirugía de baja complejidad y requiere administración posterior de hormonas tiroideas en agua de bebida. PX requiere más entrenamiento pero no necesita la administración de tiroxina. En ambos casos la hipocalcemia es el signo indicador del éxito de la ablación, cuyo valor es cercano o inferior a 7.5 mg/dl. La búsqueda de modelos de hipocalcemia para obtener estados de baja remodelación ósea ha demostrado que la tetania asociada a la hipocalcemia es la complicación más importante en el mantenimiento de los animales y la realización de posteriores intervenciones quirúrgicas. El objetivo de este trabajo fue la puesta a punto de modelos animales con hipocalcemia y procedimientos tendiente a evitar la hipocalcemia severa antes o durante posteriores intervenciones experimentales. Se determinó la calcemia y se evaluó la tetania y la sobrevida de ratas Sprague Dawley macho de 7 semanas sometidas a cirugías PX y TPTX. En un grupo se realizó hemiparatiroidectomía de la glándula paratiroidea derecha (1/2 PX). Los animales se anestesiaron con una mezcla de ketamina y xilazina. Se realizaron los siguientes grupos para estudiar la hipocalcemia, tetania y mortalidad: G1: PX, G2: PX + gluconato de calcio en un bebedero de agua de bebida (GluCa). Al 5to día este grupo se dividió en dos subgrupos que fueron sometidos a cirugía con anestesia general: G2a: sin tratamiento, y G2b: que recibió gluconato de calcio intramuscular. En estos subgrupos no se determinó la calcemia a los 20 días. G3: PX + GluCa + Agua (dos bebederos disponibles a elección de la rata), G4: 1/2PX + GluCa, G5: TPTX. Todos los grupos tuvieron 8 animales, a excepción de G2a y G2b que tuvieron 4 animales. La tabla siguiente muestra medias $\pm$ SEM. Tres muestras de datos se compararon con ANOVA medidas repetidas mientras que en el caso de dos muestras se utilizó T de Student para datos apareados. ^a indica diferencias significativas respecto de la calcemia basal, ^b diferencias entre días 5 y 20 dentro de un mismo grupo.

	Calcemia basal	Calcemia a 5to día	Calcemia a día 20	% de animales que presentaron tetania		% de muerte durante cirugía
				Al día 20	Intraquirúrgica	
G1	10.34 $\pm$ 0.01	4.76 $\pm$ 0.72 ^a	2.13 $\pm$ 1.25 ^a	100		
G2	9.32 $\pm$ 0.59	7.57 $\pm$ 0.77 ^a	-----	0		
G2a	9.42 $\pm$ 0.07	7.21 $\pm$ 0.49 ^a	-----	0	100	100
G2b	9.47 $\pm$ 1.04	7.73 $\pm$ 1.29 ^a	-----	0	100	0
G3	10.27 $\pm$ 0.42	5.90 $\pm$ 0.76 ^a	3.50 $\pm$ 0.36 ^{a,b}	0		
G4	10.29 $\pm$ 1.29	3.45 $\pm$ 4.82 ^a	10.29 $\pm$ 0.97 ^b	0		
G5	9.96 $\pm$ 0.24	7.57 $\pm$ 0.29 ^a	7.72 $\pm$ 0.31 ^a	0		

Los grupos G1 y G4 tuvieron menor calcemia al 5to día con respecto a los demás grupos. Conclusiones: 1. La PX y 1/2PX producen hipocalcemia más severa que TPTX. 2. La 1/2PX produce un modelo de hipocalcemia muy severa pero transitoria. 3. La administración de gluconato de calcio en agua de bebida evita la presencia de tetania durante el mantenimiento de los animales, pero no durante cirugías con anestesia general. 4. La administración de gluconato de calcio intramuscular aumenta la sobrevida durante cirugía con anestesia general.

Dieta aterogénica: efecto sobre el volumen óseo en mandíbula de rata.

Gamba CA^{1,2}, Macri V¹, Gonzalez Chaves M¹, Orzuza R¹, Zago V³, Rodriguez P¹, Mandalunis P², Zeni S¹, Friedman SM¹.

Cátedras de: 1.Bioquímica e 2.Histología. Facultad de Odontología, y 3.Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

En estudios previos hemos observado que una dieta aterogénica en etapas de rápido crecimiento no modifica el crecimiento macroscópico general de la mandíbula, pero cambios en ciertas unidades esqueléticas mandibulares y la disminución en el contenido y densidad, mineral óseos

(DXA, Lunar DPX) reflejarían alteraciones en su estructura. En el presente estudio se propone como hipótesis que la remodelación ósea en mandíbula, podría estar alterada cuando se consume una dieta aterogénica. Ratas Wistar macho (n=11) al destete loteadas por peso en 2 grupos: Control (C) y experimental (E), recibieron a libre demanda: C dieta stock para roedores (pellets) y E dieta aterogénica (pellets+grasas saturadas+colesterol) por 7 semanas (Tf) en las que se monitorearon antropometría y consumo dieta. A Tf en suero (mg/dL) el perfil lipídico-lipoproteico aterogénico: colesterol total (col-T), triglicéridos (TG), col HDL y no HDL. Se removieron las hemimandíbulas, fijándolas en formol-buffer fosfato al 10%. Luego se decalcificaron en EDTA (pH 7.2) e incluyeron en parafina. Cortes orientados en sentido mesio-distal entre las raíces del primer molar se colorearon con hematoxilina-eosina para realizar la valoración histomorfométrica del volumen óseo (VO). Análisis estadístico: test t de Student y correlación de Pearson (nivel de significación $p < 0.05$). Resultados (media $\pm$ DE): a Tf no hubo diferencias antropométricas ni en la ingesta ($p > 0.05$), E mostró mayor col-T ($96,17 \pm 8,93$ vs $56,4 \pm 2,51$: $p < 0.0001$), col no HDL ($57,83 \pm 6,97$ vs $21,00 \pm 3,46$: $p < 0.0001$); mientras que los TG ($76,5 \pm 16,38$ vs $163,2 \pm 47,38$: $p = 0.002$) fueron menores que en C. El VO mostró una reducción significativa en E ($35,85 \pm 6,79$ vs $47,71 \pm 7,42$: $p = 0.022$) frente a los valores de C. La correlación col-T vs VO fue altamente significativa ($p = 0.0095$). Estos resultados sugieren que una dieta aterogénica altera la remodelación ósea del hueso interradicular en mandíbula, evidenciada por su menor volumen óseo. Subsidiado por UBACyT O008.

2010

Desarrollo de un modelo experimental de distracción osteogénica en hueso alveolar de mandíbula de rata.

Pujadas Bigi MM, Kokubu S, Lewicki M, Nenda MM, Ubios AM, Mandalunis PM.

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

La distracción osteogénica (DO) es una técnica quirúrgica que posibilita el alargamiento del callo óseo de un hueso fracturado, con el consiguiente alargamiento del hueso y tejidos blandos que lo rodean. Esta técnica utilizada a partir de los años 40' en huesos largos, de origen endocondral; también ha sido menos empleada en el esqueleto craneofacial, de origen endomembranoso. El hueso resultante puede originarse a través de un proceso de osificación endocondral, endomembranosa o transcondroide. El hueso alveolar, corresponde al sector de los huesos maxilares, que contienen a los alveolos de las piezas dentales. Este hueso de osificación endomembranosa, corresponde a un hueso funcional que presenta una tasa de remodelación superior al resto del tejido óseo. El objetivo del trabajo es presentar el desarrollo y perfeccionamiento de un modelo experimental de distracción osteogénica para hueso alveolar de mandíbula de rata, incluyendo las etapas desde el trabajo con los animales hasta el laboratorio, cortes histológicos y mediciones histomorfométricas. Materiales y métodos: se utilizaron ocho ratas Wistar de 80 g de peso, a las que se le realizó la exodoncia de los molares mandibulares. Una vez alcanzados los 400 g de peso corporal, se realizó la osteotomía hemimandibular derecha y colocación del distractor. Luego de transcurrido 6 días del período de latencia, se inicia la activación del distractor a una tasa de 0,175 mm/día, una vez al día, durante 6 días y se lo deja en esa posición, como un tutor externo, durante 28 días correspondiendo a la fase de consolidación. Los animales fueron sacrificados y se resecaron las hemimandíbulas. Se estandarizó la técnica para realizar radiografías y se puso a punto la orientación de las piezas para lograr cortes reproducibles para realizar mediciones histomorfométricas. Se diseñó una metodología para el registro y comparación de estas mediciones. Las hemimandíbulas se procesaron para la obtención de cortes mesiodistales y coloración con hematoxilina-eosina. Inicialmente, tuvimos el inconveniente del aflojamiento de los tornillos y pérdida del dispositivo durante la fase de consolidación (SAIO, 2008). El diseño original fue perfeccionado para evitar la movilidad. Resultados: el nuevo diseño del dispositivo se mantuvo en posición hasta el final del experimento. Se obtuvieron de cortes mesiodistales orientados y comparables entre sí. Conclusión: este modelo experimental de distracción osteogénica mandibular, permitirá estudiar los eventos celulares y moleculares que se producen durante la DO bajo diferentes condiciones experimentales.

Evaluación de membrana ósea en defectos óseos críticos. Estudio preliminar.

Jammal MV¹, Missana LM^{1,2}

1.Cátedra Anatomía y Fisiología Patológicas. Laboratorio de Patología Experimental Bucal. CONICET-FOUNT. 2.Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos. PROIMI-CONICET. Tucumán. Argentina.

El hueso es un tejido mineralizado que posee capacidad de remodelación y regeneración. Sin embargo, cuando la pérdida ósea es extensa y su arquitectura tisular está dañada, es incapaz de regenerar por sí mismo, siendo necesaria la aplicación de estrategias terapéuticas para su resolución. Entre ellas, existen los materiales de relleno óseo, que pueden actuar como osteoconductores. Objetivo: evaluar partículas óseas humanas liofilizadas en forma de membrana (Laboratorio de Hemoderivados UNC), en defectos óseos críticos (DOC) en calota de ratas. Método: se utilizaron 18 ratas *Wistar* hembras (150±50 g) donde se realizaron DOC de 5 mm de diámetro en hueso parietal. Se dividieron en dos grupos: el grupo control (GC) sin tratamiento; y grupo experimental (GE) cubriendo el DOC con la membrana ósea (MO). Se evaluó su comportamiento biológico a la 1º, 3º y 6º semana post quirúrgica, utilizando rayos X blandos, estudios histológicos y morfométricos. Resultados radiográficos: en ambos grupos se observaron áreas radiolúcidas circulares correspondientes al DOC, en su interior áreas radiopacas internas e irregulares que fueron de mayor tamaño en GE. Resultados histológicos e histométricos: GC: A la 1º semana se observó la presencia de costra en piel, tejido celular subcutáneo (TCS) y músculo interrumpidos. Por debajo, el hueso parietal presentó un DOC; en el interior del mismo se observó tejido de granulación y seno cavernoso sagital congestivo. En los extremos, neoformación ósea escasa (0,21%). A la 3º semana, piel, TCS y músculo estaban reparados. En el área del DOC, se observó la presencia de tejido fibroso; en los extremos, al igual que en la 1º semana, la neoformación ósea fue incipiente (0,65%). A la 6º semana los resultados fueron semejantes a la 3º semana, aunque formación ósea fue mayor, tanto en extremos como en el área central (1,06%). GE: A la 1º semana, al igual que en el grupo control se observó costra cutánea, TCS y músculo interrumpidos. En la zona del DOC se observó la presencia de tejido de granulación y seno cavernoso sagital congestivo. Además se observó escasa neoformación ósea (7,2%). Además se detectó la lámina de hueso de tipo laminar, correspondiente a la MO implantada. A la 3º semana, presentó piel, TCS y músculo sin particularidades. En el área del DOC se observó tejido fibroblástico, y persistencia de la MO. Sobre ella, se distinguió neoformación ósea con presencia de osteoblastos activos (35,8%). A la 6º semana; piel, TCS y músculo no presentaron particularidades. En el área del defecto, persistió la MO cubierta por formación ósea así también como islotes (47,2%). Las células óseas proliferaron sobre la MO. Conclusión: La membrana ósea humana presentó biocompatibilidad y actuó como osteoconductor al aplicarlo sobre DOC de calota de ratas.

Alteraciones de la remodelación fisiológica de los alvéolos dentarios causadas por intoxicación con plomo.

Mitre P, Soria N, Meheris H, Garat J.

Cátedras de Histología y Farmacología, Facultad de Odontología. Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina.

El objetivo de este trabajo fue determinar eventuales alteraciones de los parámetros histomorfométricos que rigen la actividad modeladora de las corticales periodontales mesial y distal del hueso alveolar interradicular en ratas intoxicadas con plomo. Se utilizaron ratas *Wistar* de 150±10 g de peso alimentadas con dieta dura convencional distribuidas en dos grupos denominados control y experimental. El grupo control tuvo ingesta de agua de bebida libre de plomo. El grupo experimental con ingesta de agua de bebida con acetato de plomo en dosis de 1000 ppm durante un período de tiempo de 2 meses. Al término del período experimental los animales fueron sacrificados. Luego del sacrificio se realizó la extracción de sangre intracardiaca en tubos de vidrio heparinizados para las determinaciones de plumbemia. Además se disecaron los maxilares inferiores. Los huesos fueron divididos por la línea intere incisiva, fijados en formol al 10% y procesados según técnica habitual para inclusión en parafina previa descalcificación en EDTA al 10% a pH 7,2. De los tacos obtenidos se realizaron cortes mediodistales del primer molar inferior,

se colorearon con H&E, se observaron al microscopio óptico y fueron sometidos al análisis histomorfométrico. Determinaciones: En las muestras de sangre se determinó en los animales de ambos grupos: plumbemia. En los cortes histológicos, según los principios de la estereología, se determinaron los porcentajes de las siguientes superficies: (1) Formación ósea (FO). (2) Reabsorción ósea (RO). (3) Reposo (R). Las determinaciones fueron realizadas por separado en las paredes mesial (remodelación) y distal (modelación) del hueso interradicular del primer molar inferior. Se determinó además el peso corporal al inicio y al final de la experiencia. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con el test de Mann-Whitney. Resultados: Los resultados indicaron que la plumbemia fue significativamente mayor en el grupo experimental. Del análisis histométrico de la actividad modeladora de la cortical periodontal mesial (remodelación) del hueso interradicular se obtuvieron los siguientes resultados: FO (control $8\pm5\%$ vs. experimental $16\pm13\%$). RO (control $72\pm1\%$ vs. experimental $42\pm7\%$). R (control $14\pm5\%$ vs experimental $41\pm18\%$). En la cortical periodontal distal (modelación) del hueso interradicular se obtuvieron los siguientes resultados: FO (control $19\pm14\%$ vs. experimental $12\pm8\%$). RO (control $11\pm5\%$ vs. experimental $9\pm7\%$). R (control $71\pm13\%$ vs experimental $78\pm9\%$). El peso corporal al final de la experiencia fue significativamente mayor en el grupo experimental. Estos resultados sugieren que la intoxicación con plomo inhibe la actividad reabsortiva del hueso en la remodelación fisiológica de los alvéolos dentarios. Subsidiado por CIUNT.

2011

Intoxicación con arsénico: Evaluación histomorfométrica en huesos largos de animales experimentales durante el crecimiento.

Aybar Odstrcil A, Carino SN, Diaz Ricci JC, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA, Argentina, y Departamento de Nutrición, INSIBIO, CONICET. Argentina.

El arsénico (As) es un metaloide altamente tóxico el cual se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza bajo dos formas: orgánicas e inorgánicas. La exposición humana al As en el ambiente se produce principalmente a través de la ingestión de agua en zonas arsenicales y por alimentos contaminados con el mismo. La concentración máxima de As en el agua admitida por la *World Health Organization* (WHO) es de 0,01 mg/l, las concentraciones que oscilan entre 0,10 y 0,18 mg/l son consideradas altas. En regiones estudiadas en nuestro país los valores oscilan entre 0,10 a 0,8 mg/l. En la literatura se encuentran descriptas una amplia gama de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en piel y órganos producidas por la ingestión de aguas arsenicales. Sin embargo, son escasos los trabajos *in vivo* que han evaluado el efecto del As sobre el tejido óseo y la osificación. En un trabajo previo en nuestro laboratorio hemos descripto que el As en animales de 100 gr y durante 45 días de intoxicación, altera la osificación endocondral y la formación de trabéculas subcondrales selladas al cartílago metafisiario (Aybar Odstrcil et al, Exp Toxicol Pathol 62:243-249; 2010). Objetivo: El objetivo del presente estudio ha sido evaluar los efectos del As a 120 días de intoxicación sobre la osificación endocondral de animales durante el crecimiento. Materiales y Métodos: Se utilizaron 16 ratas Wistar macho de 40 gr de peso las cuales fueron divididas en dos grupos Grupo I: Control y Grupo II: animales intoxicados con 10 mg/l de arsenito de sodio (NaAsO_2) en el agua de bebida durante 120 días. A los 120 días de experiencia los animales fueron sacrificados y se resecaron tibias, fémures e hígado para su procesamiento histológico. Se obtuvieron cortes histológicos de tibias e hígados, los cuales se colorearon con H&E y cortes histológicos de fémures para la detección histoquímica de la enzima fosfatasa alcalina (FA). Los parámetros histomorfométricos determinados en cortes longitudinales de tibias fueron: 1. Espesor del cartílago de crecimiento (GPC.Th) (μm), 2. Espesor de la zona de cartílago hipertrofiado (HpZ.Th) (μm). 3. Volumen óseo subcondral (BV/TV) (%), 4. Porcentaje (%) de superficies en formación (ObS/BS) (%), reabsorción (ES/BS) (%) y reposo (LCS/BS) (%); y en fémures: 5. Espesor de cartílago positivo para la FA (FA+.Th) (μm). Los datos se analizaron estadísticamente mediante el t-test. Los cortes histológicos de hígado fueron evaluados cualitativamente. Resultados: Los resultados obtenidos en los parámetros evaluados Grupo I vs Grupo II fueron: 1.- (GPC.Th) (μm): $126,7\pm11,3$ vs $112,7\pm11,4$, $p<0,03$, 2.- (HpZ.Th) (μm): $34,2\pm3,8$ vs $46,7\pm6,8$, $p<0,001$; 3. (BV/TV) (%): $16,0\pm5,4$ vs $13,2\pm4,0$, ns. 4.- (ObS/BS) (%): $27\pm9,3$ vs $13\pm5,6$, $p<0,05$; (ES/BS) (%) $51\pm7,8$ vs

48±12,8, ns; (LCS/BS) (%): 22±11 vs 39±13, p<0,02; 5.- FA+.Th (µm) 68±12,0 vs 42±3,5, p<0,001. El análisis microscópico de los hígados mostró congestión y atropia hepatocitaria, borramiento de cordones y límites celulares, picnosis aisladas y necrosis centrolobulillar focal y periportal. Conclusión: Los resultados muestran que a 120 días de intoxicación con As está inhibida la osificación endocondral observada por una disminución del espesor total del cartílago de crecimiento pero con un espesor mayor de la zona hipertrófica, indicando estos resultados una inhibición en la proliferación de los condrocitos y del proceso de mineralización del cartílago, esto último se evidencia también por la disminución en la expresión de la fosfatasa alcalina. Así mismo en las trabéculas subcondrales de los animales intoxicados se encontró disminuida la actividad osteoblástica, indicando que el As además de alterar el cartílago metafisiario a cargo del crecimiento en largo, estaría alterando la capacidad osteoblástica y así inhibiendo la formación ósea. Subsidios: UBACyT 20020090100210. CIUNT 26/D346.

Inesperada respuesta positiva a la carga mecánica en ratones deficientes de Cx43 exclusivamente en osteocitos.

Brun LR¹, Bivi N², Farlow N², Condon K², Robling A², Bellido T², Plotkin LI².

1.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina. 2.Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Indiana, USA.

La red de conexión entre los osteocitos es crucial para la respuesta del hueso ante estímulos mecánicos. La conexina 43 (Cx43) interviene en la comunicación de los osteocitos y osteoblastos entre sí y con el medio extracelular. Aunque Cx43 sería importante para la respuesta de los osteocitos ante estímulos mecánicos *in vitro*, la contribución de Cx43 en osteocitos a la mecanotransducción *in vivo* se desconoce. Para ello, hemos examinado la respuesta anabólica ósea frente a carga mecánica en ratones que carecen de Cx43 exclusivamente en osteocitos (Cx43^{ΔOT}) generado por el cruce de ratones Cx43^{fl/fl} con ratones 8kbDMP1-Cre. A diferencia del fragmento de 10kb de DMP1 que dirige la expresión de genes a osteocitos y algunos osteoblastos, el fragmento 8kb del promotor DMP1 tiene como blanco sólo a osteocitos. Efectivamente, el ARNm de la enzima Cre recombinasa se detectó sólo en células que expresan la proteína fluorescente verde (GFP) (osteocitos) y no en las células GFP-negativas (osteoblastos) aisladas de calota de ratones 8kbDMP1-Cre cruzados con ratones 8kbDMP1-GFP. La falta de expresión de Cx43 sólo en osteocitos en las secciones del hueso Cx43^{ΔOT} fue confirmada utilizando inmunohistoquímica. Por otra parte, el ARNm de Cx43 se redujo un 88% en osteocitos obtenidos del hueso cortical de ratones Cx43^{ΔOT} en comparación con el grupo control Cx43^{fl/fl}. El cúbito derecho de ratones controles y Cx43^{ΔOT} fue sometido a carga axial, de magnitud equivalente a baja, media y alta tensión durante 1 min/día por 3 días consecutivos. El cúbito izquierdo se utilizó como control sin estimulación mecánica. A los 14 días se evaluó la tasa de formación ósea (BFR/BS) a nivel perióstico por histomorfometría dinámica, empleando alizarina y calceína como marcadores. La estimulación mecánica produjo un incremento en BFR/BS dependientemente de la carga de 1,4, 1,8, y 2,2 veces en los animales del grupo control. Inesperadamente, la estimulación mecánica indujo una mayor respuesta en los ratones Cx43^{ΔOT} (2,5, 4,3 y 4,9 veces) debido a una mayor superficie de mineralización cubierta por los osteoblastos (MS/BS) y una mayor tasa de aposición mineral (MAR). Estos resultados sugieren que la ausencia de Cx43 en osteocitos desencadena la formación de hueso perióstico por los osteoblastos y son coincidentes con reportes previos donde se halló mayor formación basal ósea perióstica en el fémur de ratones Cx43^{ΔOT}. La aparente discrepancia con la evidencia anterior que muestra disminución de BFR/BS endóstico inducida por la carga de la tibia en ratones que carecen de Cx43 tanto en osteocitos como osteoblastos (2.3kbcoll1a1) se explica por el hecho de que, en este último modelo, los osteoblastos son incapaces de funcionar de manera óptima. Se concluye que la función intrínseca de Cx43 en osteocitos sería frenar la respuesta de los osteoblastos a la estimulación mecánica.

Diferentes respuestas del cóndilo mandibular y de la tibia frente a la restricción dietaria. Estudio histomorfométrico en ratas en crecimiento.

Pani M, Ruiz Holgado N, Lopez Miranda L, Garat J, Aybar Odstreil A, Martin A, Rodriguez G, Meheris H.

Cátedra de Histología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. Argentina.

La mandíbula es un hueso funcionalmente diferente a otros del esqueleto. Se forma por osificación yuxtaparacondral, aunque su posterior crecimiento lo realiza por osificación endocondral, donde el cóndilo es su principal centro de crecimiento. Además de los diferentes requerimientos mecánicos a los que se encuentran sometidos la mandíbula y los otros huesos del esqueleto axial, sus zonas de osificación difieren. El cóndilo mandibular tiene un cartílago de crecimiento, que además funciona como cartílago articular. Los huesos largos tienen un cartílago de crecimiento y otro articular diferente. En este contexto sus respuestas frente a estímulos de pérdida ósea pueden diferir. Es por ello que el objetivo de este trabajo fue analizar eventuales alteraciones del crecimiento y de parámetros de la microarquitectura ósea del cóndilo mandibular y de la metáfisis proximal de la tibia frente a la restricción dietaria. Se utilizaron ratas Sprague Dawley destetadas y adaptadas durante 2 días a una dieta dura balanceada (DB). Los animales fueron pesados y divididos en 4 grupos: Control: alimentados *ad libitum* con DB (la cantidad de alimento consumido se registró diariamente). Grupos experimentales (G90%, G80%, G75%). El G90% consumió el 90%, el G80% el 80% y el G75% el 75% de la cantidad de (DB) que consumieron los controles el día anterior. Los animales fueron sacrificados a los 25 días de experiencia. Se disecaron las cabezas y las tibias y se fijaron en formol al 10%. Una hemimandíbula de cada animal fue separada de la cabeza a los efectos de ser radiografiada, el resto del material se procesó según técnica habitual para inclusión en parafina previa descalcificación en EDTA al 10% a pH 7,2. Se realizaron cortes orientados de la articulación témporomaxilar y de la tibia y se colorearon con H&E. Determinaciones: se determinaron los siguientes parámetros: (a) Longitud del proceso condilar mandibular sobre radiografías. (b) Longitud de las tibias (LT) con un calibre de precisión. (c) Espesor total del cartílago de crecimiento en cóndilo y tibias (ECC). (d) Número, espesor y separación de trabéculas en el hueso subcondral de cóndilo y tibia. Los datos fueron analizados con el análisis de la varianza y corroborados con el test no paramétrico de Kruskal Wallis. Los resultados mostraron que los siguientes parámetros fueron significativamente menores en los grupos experimentales: longitud de las tibias (Control vs. G75%). ECC en tibias (Control vs G80% y G75%, G90% vs. G80% y G75%). Número de trabéculas en cóndilo mandibular (Control vs. G90%, G80% y G75%).

Respuesta del tejido óseo asociado a la erupción del primer molar en crías de rata nacidas de madres sometidas a luz constante durante la preñez

Fontanetti PA¹, Mandalunis PM², Vermouth NT¹.

Facultades de: 1.Odontología Universidad Nacional de Córdoba y 2.Universidad Nacional de Buenos Aires

En ratas, el hueso mandibular se encuentra en un proceso activo de crecimiento y desarrollo desde el período prenatal. En este hueso se hallan inmersos los gérmenes dentarios rodeados por la canastilla ósea. La erupción de los elementos dentarios hacia la cavidad bucal requiere la formación de una vía de erupción en la zona oclusal del hueso, la cual se logra a través de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Objetivo: Evaluar la respuesta del tejido óseo de la canastilla del primer molar mandibular de crías nacidas de madres sometidas a condiciones prenatales adversas durante la preñez, utilizando la luz constante como un modelo de estrés crónico. Materiales y Métodos: Se conformaron dos grupos de 6 ratas preñadas cada uno, grupo Control y grupo LL (sometido a luz constante desde el día 10 al 20 de gestación). Las crías de cada grupo (n=12) fueron pesadas y sacrificadas a los 3 días de vida y sus mandíbulas fueron escindidas y procesadas. De cada caso se obtuvieron cortes en sentido bucolingual para ser coloreados con hematoxilina/eosina y para la determinación histoquímica de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP). En la zona oclusal de la canastilla ósea del primer molar mandibular se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos: volumen óseo trabecular (BV/TV) (%), porcentaje de superficie TRAP(+) en

relación a la superficie total (TRAP(+)/BS) (%), cantidad de osteoclastos TRAP(+) por mm^2 (N.Oc TRAP(+)/ mm^2) y el número de núcleos por osteoclasto (N.Nc/Oc). También se registró la cantidad de osteoclastos TRAP(-) por mm^2 (N.Oc TRAP(-)/ mm^2). Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el test t de Student. Resultados: El volumen óseo trabecular, BV/TV (%), (Grupo Control: $32,31 \pm 2,16$ vs Grupo LL: $58,14 \pm 4,24$; $p < 0,01$) se correlacionó con una disminución significativa en el número de osteoclastos del grupo tratado. La superficie TRAP(+), (TRAP(+)/BS) (%), fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL en comparación con la de crías del grupo control (Grupo Control: $52,63 \pm 3,76$ vs Grupo LL: $8,89 \pm 1,75$; $p < 0,01$). El número de osteoclastos TRAP(+), N.Oc TRAP(+)/ mm^2 , fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL en comparación con el de crías del grupo control (Grupo Control: $8,59 \pm 1,26$ vs Grupo LL: $0,84 \pm 0,53$; $p < 0,01$). Sin embargo, las crías del grupo tratado mostraron un aumento significativo del número de osteoclastos TRAP(-), N. Oc TRAP(-)/ mm^2 , en relación con los controles (Grupo Control: $0,76 \pm 0,36$ vs Grupo LL: $2,8 \pm 0,66$; $p < 0,01$). La cantidad de núcleos por osteoclasto, N.Nc/Oc, fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL (Grupo Control: $3,42 \pm 0,17$ vs Grupo LL: $2,31 \pm 0,19$; $p < 0,01$). En resumen, los resultados muestran mayor volumen óseo trabecular de la canastilla ósea de crías nacidas del grupo LL en comparación con el de crías controles. Este mayor volumen óseo está directamente relacionado con una disminución de la reabsorción mediada por osteoclastos, dado que se observó un menor reclutamiento de los mismos y una disminución en la actividad enzimática evidenciado por el menor número de osteoclastos TRAP(+) con menor número de núcleos. Conclusión: Estos hallazgos permiten sugerir que la luz constante crónica aplicada a ratas durante la preñez podría afectar, en las crías, la función resorptiva de los osteoclastos encargados de formar el canal de erupción. Subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT-UNC).

La administración oral de glutamina previene el estrés oxidativo desencadenado por menadiona en enterocitos duodenales.

Díaz de Barboza GE, Benedetto MM, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

En nuestro laboratorio se demostró que la administración de vitamina K_3 o menadiona (MEN) produce disminución de la absorción intestinal de calcio mediante desencadenamiento de estrés oxidativo y muerte por apoptosis de las células epiteliales duodenales. En este trabajo nos propusimos estudiar el posible rol protector del aminoácido glutamina (GLN) sobre el efecto producido por MEN en células del intestino delgado. El fundamento de la propuesta se basa en la demostración de que GLN tiene propiedades restauradoras y protectoras del estado redox y de la muerte celular en riñón, hígado y colon expuestos a diferentes drogas pro-oxidantes. Para ello, se emplearon pollos Cobb-Harding (Indacor SA, Río Ceballos, Córdoba) (*Gallus domesticus*) de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (Cargill, SACI, Pilar, Córdoba), a los que se les suministró por vía gastrointestinal 1g de GLN/Kg de peso corporal y por vía intraperitoneal 12,5 μmol de MEN/Kg de peso corporal (60 ó 90 min. después). Se permitió la acción conjunta de ambas drogas por 30 min. Los animales controles se trataron con vehículo. Se cuantificó el contenido de glutatión total (GSH) intracelular mediante método enzimático y se determinó en homogeneizados de mucosa duodenal la actividad de las enzimas del sistema antioxidante catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), empleando métodos espectrofotométricos. Los resultados mostraron que la administración de GLN 60 ó 90 min previos a la inyección de MEN incrementó el contenido de GSH intracelular disminuido por la vitamina K_3 (Control $8,34 \pm 0,49$; MEN $5,52 \pm 0,40^*$, GLN 60min+MEN $7,92 \pm 0,64$ y GLN 90min+MEN $8,87 \pm 0,66$ nmoles de GSH/mg de proteína, $*p < 0,05$ vs Control). GLN evitó el incremento de la actividad de CAT producida por MEN. Los valores obtenidos fueron: Control $14,06 \pm 0,69$; MEN $23,51 \pm 1,94^\dagger$; GLN 60min+MEN $17,15 \pm 0,96$ y GLN 90min+MEN $17,89 \pm 1,04$ U/mg de proteína ($^\dagger p < 0,001$ vs Control). Similarmente, GLN previno el incremento de la actividad de SOD desencadenada por MEN. Los resultados encontrados fueron: Control $10,95 \pm 1,11$; MEN $20,34 \pm 1,87^*$; GLN 60min+MEN $12,66 \pm 1,08$ y GLN 90min+MEN $11,06 \pm 2,15$ U/mg de proteína ($*p < 0,05$ vs Control). Los datos sugieren que el tratamiento previo con GLN logra prevenir el efecto oxidante de la administración de MEN en los enterocitos duodenales de pollo.

como queda puesto en evidencia en la restauración de los valores controles en el contenido de GSH total intracelular y de la actividad de dos enzimas del sistema antioxidante como son CAT y SOD. Es posible esperar que al recuperar el estado redox celular, GLN pueda evitar la disminución de la absorción intestinal de calcio desencadenada por MEN; esto deberá ser evaluado en estudios futuros.

2012

Receptores P2 modulan la migración y diferenciación celular en cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata.

Ayala Peña VB, Laiuppa JA, Santillán GE.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, CONICET.

Las células óseas están expuestas a estímulos mecánicos durante los movimientos y sufren injuria y lisis en traumatismos. Estas circunstancias favorecen la liberación de nucleótidos como ATP y UTP al espacio extracelular. Así estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar sobre receptores P2 (P2X, ionotrópicos y P2Y, metabotrópicos) de la membrana plasmática para inducir diversas respuestas en las células óseas. En estudios previos con osteoblastos primarios de calvaria de rata (OBC) observamos que el ATP estimula la actividad fosfatasa alcalina, un marcador de diferenciación osteoblástica, luego de 7 días de tratamiento en un medio osteogénico (conteniendo ácido ascórbico 300 μM y β -glicerofosfato 10 nM). En el presente trabajo estudiamos la participación de los diferentes subtipos de receptores P2 en la regulación de la migración y diferenciación celular. La migración celular se evaluó mediante ensayo de "la herida". La diferenciación a osteoblastos se estudió determinando la formación de nódulos de mineralización, luego de tinción con rojo Alizarina, y la expresión génica de la sialoproteína ósea (BSP del inglés *Bone Sialoprotein*) mediante PCR cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR). Las células se estudiaron bajo el tratamiento con los distintos nucleótidos (UTP, UDP, ADP, ATP γ S, ADP β S) a diferentes concentraciones (1-100 μM) en función del tiempo. El tratamiento de OBC con ADP β S 10 μM parece estimular la migración celular, mientras que ATP γ S 100 μM aparenta disminuir la misma con respecto a los controles. OBC tratados con ATP o UTP 100 μM en medio osteogénico comenzaron a presentar cambios en su morfología a partir del día 7 de tratamiento, dichos cambios se correlacionaron con un aumento significativo, respecto a los controles, en la expresión génica de BSP, proteína importante para la biomineralización y maduración de los cristales de hidroxiapatita. Además, bajo esas mismas condiciones, se observó alrededor del día 22 un incremento en la deposición de calcio con respecto a los controles. Estos resultados sugieren un rol importante para los receptores P2 en la migración y maduración de células óseas. Por un lado, la señalización por nucleótidos extracelulares estaría involucrada en la modulación de la migración celular a través de receptores P2Y1, 12 y 13 (responsivos a ADP). Por otro lado, receptores P2Y2 y/o P2Y4 (responsivos a ATP y UTP) regularían la expresión de genes responsables de la maduración y función del osteoblasto.

Implantes de matrices híbridas promueven la regeneración tisular en lesiones óseas femorales de conejo.

Goy DP¹, Gorosito E¹, Coletta DJ¹, Costa HS², Mortarino P¹, Acosta Pedemonte N¹, Toledo J¹, Abranson D, Zingoni N, Mansur HS, Jamin A¹, Pereira MM², Battaglini R³, Feldman S¹.

1.Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería de tejidos y Terapias Emergentes, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. 2.Dep Eng. Metalúrgica e de Materiais, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. 3.Dep of Cytokine Biology, The Forsyth Institute, Boston, Massachusetts, USA.

Se investigó en aspectos que permitan proponer a matrices híbridas de vidrio bioactivo polimerizadas con polivinil alcohol como implantes para la regeneración de tejido óseo de novo en nuestro modelo de lesión osteo-femoral de conejos New Zealand de 3 meses de edad, prestando especial atención a 1) eliminar potenciales fenómenos de citotoxicidad, ya que es común que consecuencias indeseables emanadas del propio procedimiento de síntesis puedan afectar el

desarrollo celular, en comparación con el que tendrían las mismas células en ausencia de la matriz, así como 2) profundizar en aspectos que permitan confirmar que se generarían procesos de formación de tejido óseo de novo en el sitio de la lesión, sin que se observen fenómenos de rechazo al implante. MH preparadas con 30% vidrio bioactivo y 70% PVA y 5% glutaraldehído, mostraron bioactividad al sumergirlas en fluido similar al corpóreo (7 días), constatado por principio por microscopia electrónica de barrido (JSM6360LV-espectrómetro de energía electrónico), observándose imágenes compatibles con depósitos de fosfato. Ensayos de citotoxicidad mostraron que la viabilidad celular, decreció significativamente respecto a cultivos celulares sin MH. A partir de ello se diseñó tratamiento de MH con agua deionizada y neutralización con NH_4OH , generándose MHT. Estudios *in vitro* mostraron que la proliferación celular de MHT se incrementó significativamente respecto a MH ($\text{MHT} > \text{MH}$, $p \leq 0,01$). Se rediseñaron experimentos de implante de MHT, diseñadas específicamente en forma y tamaño para el experimento que sigue: Quince (15) conejos New Zealand se subdividieron en dos grupos según se les practicase o no, lesión en epífisis distal lateral de fémur (6 mm diámetro, 3 mm espesor). L (n=10) y C (n=5) respectivamente. L se subdividió en dos subgrupos (n=5), según recibiesen (Limp) o no (Lnoimp) implante de MHT. Estudios radiológicos confirmaron localización de zona implantada. Los seguimientos clínicos realizados no mostraron parámetros alterados de Limp o de Lnoimp vs C, (grado de alimentación, Ta., hemogramas, proteínas de fase aguda, etc. (ANOVA), indicando no solo que el proceso quirúrgico se realizó adecuadamente, sino ausencia de fenómenos inflamatorios o de rechazo. Estudios tomográficos (Tomógrafo Toshiba multislice 16 detectores), 45 días post-implante, mostraron: Limp: zonas implantadas, en sacabocado, de bordes netos en proyección femoral-no articular, en el interior imagen densa compatible con integración, mínimos signos de flogosis, sin signos de rechazo a nivel imagenológico; Lnoimp: fibrosis incipientes. Piezas femorales extraídas post-mortem evidenciaron histológicamente (estudios de cortes embebidos en metacrilato, (Buehler Isomet 1000 precision saw), piezas de 90 micrones sin decalcificar, tinción con azul de toluidina): Limp: células cuboides activas y osteocitos inmersos en matriz ósea mineralizada y secciones de hueso trabecular calcificado, Lnoimp: claros signos de fibrosis. Las matrices híbridas tratadas con NH_4OH actuaron como un andamiaje tridimensional que incrementó la proliferación de células osteoblásticas, al disminuir el grado de citotoxicidad, generando un proceso dinámico de cicatrización en el tejido óseo, promoviendo la formación de tejido mineralizado. Futuras investigaciones permitirán considerar su potencial aplicabilidad en seres humano.

Alteraciones de la reabsorción ósea en un modelo de intoxicación con plomo y periodontitis experimental. Estudio histomorfométrico.

Mitre PI, Meheris HE, Garat JA.

Cátedras de Histología y Farmacología, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina.

La regulación de la masa ósea está determinada por los diferentes tipos de células: osteoblastos, células de revestimiento, osteoclastos y osteocitos. Estas células, reguladas por factores sistémicos y locales, son responsables de formación de la matriz, la mineralización, y la resorción ósea, bajo el control de factores sistémicos y locales. Niveles bajos de plomo alteran directa e indirectamente la función de las células óseas a través de cambios en los niveles circulantes de las hormonas o alterando la capacidad de las células óseas para responder a la regulación hormonal. En general estas alteraciones asociadas a niveles bajos de plomo resultan en una disminución de la formación ósea y en la alteración en el acoplamiento funcional de osteoblastos y osteoclastos. Aunque la literatura ha descripto que el plomo produce osteopenia y osteoporosis, en los últimos años se publicaron trabajos que indican que la asociación entre la exposición ambiental al plomo y la densidad mineral ósea resulta controversial ya que muestran que no observaron reducción de la densidad ósea en niños expuestos al plomo o que por el contrario la incrementan cuando están expuestos a dosis altas. Dado que el volumen óseo en condiciones normales resulta del correcto balance entre la actividad formadora y reabsortiva del hueso, sus alteraciones resultan del predominio de una actividad con respecto a la otra. Está demostrado que la intoxicación con plomo inhibe la actividad formadora del hueso, sin embargo, poco se sabe de los efectos del plomo sobre los osteoclastos y la actividad resortiva de estos. Dado lo expuesto el objetivo de este trabajo es

determinar los efectos tóxicos del plomo en la reabsorción y la microarquitectura ósea del hueso alveolar. Utilizamos al hueso alveolar dado que este nos permite crear condiciones experimentales que generan reabsorción ósea y reclutamiento de osteoclastos en muy poco tiempo. Se utilizaron ratas Wistar de 21 días de edad, divididos en dos grupos. Grupo I control alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125%. El grupo II experimental alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125% más acetato de plomo disuelto en cantidad suficiente para lograr una concentración de 1000 p.p.m, durante 60 días. El día 57 de experiencia se indujo periodontitis mediante la colocación de una ligadura de hilo de algodón de 4-0 de diámetro en el cuello del primer molar inferior en ambos grupos. El día 60 los animales se sacrificaron, se disecaron las mandíbulas y se procesaron según técnica para inclusión en parafina. Se realizaron cortes mesiodistales del primer molar inferior y se colorearon con hematoxilina-eosina. Se determinaron en el tercio cervical y medio del hueso interradicular: (a) Pérdida ósea (PO); (b) Volumen Óseo (VO); (c) Espesor trabecular (ET); (d) Número de trabéculas (NT); (e) Separación trabecular (ST). Los datos fueron analizados con el test T de Student. Resultados: PO fue significativamente menor en el grupo II $0,14 \pm 0,04$ mm vs grupo I $0,26 \pm 0,08$ mm. No se observaron diferencias significativas en los valores de VO (grupo II $0,72 \pm 0,7$ vs grupo I $0,56 \pm 0,1$); ET (grupo II $0,33 \pm 0,1$ mm vs grupo I $0,42 \pm 0,1$ mm); NT (grupo II $13,17 \pm 3$ 1/mm vs $12,4 \pm 2$ 1/mm) y ST (grupo II $0,08 \pm 0,03$ mm vs grupo I $0,08 \pm 0,01$ mm). Conclusiones: La intoxicación con 1000 ppm de Pb en agua de bebida influye negativamente sobre la reabsorción ósea en la superficie periodontal de la cresta ósea interradicular. Sin embargo no produce el mismo efecto sobre la actividad reabsortiva de las superficies trabeculares del hueso interradicular. Subsidiado por CIUNT.

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) estimula las vías mitogénicas de MAP quinasas en células de cáncer de colon humano.

Martin MJ, Calvo NG, Russo de Boland A, Gentili CR.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, también conocido como su análogo tumoral) fue originalmente identificado como el agente causal de hipercalcemia humoral, uno de los síndromes más frecuentes paraneoplásicos, aunque actualmente se sabe que está ampliamente distribuido en el feto y en la mayoría de los tejidos adultos. Se ha observado que su expresión se correlaciona con la gravedad del carcinoma de colon y que en ciertas líneas celulares intestinales su sobreexpresión aumenta la proliferación celular. Sin embargo, hasta el presente se desconoce el rol de PTHrP en la línea celular Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano. En este trabajo se estudió, por primera vez, si PTHrP induce la proliferación de las células Caco-2 y si regula la señalización de las MAP quinasas (ERK1/2, JNK1/2, p38 MAPK) relacionadas con eventos de proliferación celular. Se estimó el número de células viables mediante distintos ensayos de proliferación celular. Se observó que PTHrP (10^{-8} M) aumenta la población celular respecto al control en forma dependiente del tiempo, siendo máxima la respuesta a los 5 y 6 días de tratamiento. Además, el análisis por Western blot reveló que el tratamiento con PTHrP (1-48 horas) induce la fosforilación y activación de las quinasas ERK 1/2 y el aumento de los niveles proteicos de c-Myc, un factor de transcripción activado por señales mitogénicas que regula genes involucrados en la proliferación celular. Sin embargo, a los tiempos estudiados, no se detectaron cambios significativos en la fosforilación de las isoformas de JNK ni en la expresión proteica tanto de la isoforma α de p38 como de las quinasas ERK 1/2. Acorde a la activación de las ERKs, el ensayo de inmunocitoquímica realizado reveló que PTHrP induce una redistribución subcelular de estas enzimas. Más aun, un inhibidor específico de MEK, la quinasa "upstream" de ERK 1/2, disminuyó el incremento en el número de células viables inducido por PTHrP. Los resultados presentados en este trabajo sugieren que, en las células intestinales Caco-2, PTHrP promueve la activación y redistribución subcelular de las MAPquinasas ERK 1/2, aumenta la expresión de c-Myc e incrementa la proliferación de estas células intestinales a través de la vía de señalización de las ERK 1 y ERK 2.

Interfase óseo-vascular: rol de los andrógenos.

Campelo AC, Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL.

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. CONICET. Argentina.

Sabido es que existe una íntima asociación entre hueso y sistema vascular durante la formación y la remodelación ósea. El aporte sanguíneo es crítico para prevenir pérdida de masa ósea. La adecuada perfusión aporta nutrientes, factores y células progenitoras requeridos para el crecimiento y la remodelación ósea. La perfusión ósea depende del tono vascular. Con la edad hay un aumento del tono vascular, produciéndose una disminución del flujo sanguíneo. El óxido nítrico (NO) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) constituyen mediadores claves para una adecuada perfusión ósea. El NO promueve la vasodilatación y una vez liberado por las células endoteliales (CE) participa en el reclutamiento y diferenciación de precursores óseos. El VEGF estimula la migración de CE y es responsable de la invasión vascular del hueso. En la menopausia el riesgo de enfermedades óseas y cardiovasculares aumenta, hecho atribuido en parte a la declinación en la síntesis ovárica de estrógenos, progestágenos y andrógenos. En consecuencia, terapias de sustitución con diferentes combinaciones de los esteroides sexuales han sido propuestas como alternativa para prevenir dichas patologías. Previamente demostramos que en anillos de aorta torácica de origen murino, tratamientos de 1-20 min con testosterona (0,01-100 nM) estimulan significativamente la producción de NO. El efecto no depende del sexo ya que efectos similares se observaron tanto en machos como en hembras. En este trabajo estudiamos la acción del andrógeno testosterona (T) sobre los procesos que median la vasodilatación (NO) y la vascularización (migración de CE; VEGF). Se emplearon anillos de aorta de rata torácica (AAT) y cultivos primarios de células endoteliales (CE) aisladas de aorta de ratas Wistar. Se observó que la acción estimuladora de T sobre la producción de NO disminuye con la edad ($7,84 \pm 0,83$ vs $3,82 \pm 0,60$ nmol NO/mg prot. jóvenes vs adultas, $p < 0,01$). Se demostró que la acción reguladora de T sobre la síntesis de NO requiere del aporte de calcio del medio extracelular. En CE incubadas en un medio libre de calcio o en presencia de antagonistas de canales de calcio (nifedipine) se atenúa la acción del esteroide ($79,0\%$ vs $26,5\%$ vs $28,3\%$ sobre control T vs T+EGTA vs T+nifedipine; $p < 0,01$). El análisis molecular de la acción del andrógeno demostró que el efecto es específico para T y no depende de su conversión a estradiol vía aromatización ya que la presencia de anastrozole (inhibidor de aromatasas) no modificó la acción estimuladora de T ($p > 0,10$). En cambio si depende de su conversión a dihidrotestosterona (DHT) ya que la preincubación de CE con finasteride (inhibidor de la conversión de T a DHT) suprimió parcialmente la acción de T ($4,20 \pm 0,39$ vs $7,34 \pm 1,01$; $4,32 \pm 0,53$ vs $5,70 \pm 0,91$ nmolNO/mg prot, C vs T; C+Finasteride vs T+Finasteride, $p < 0,05$). La síntesis de NO andrógeno dependiente fue suprimida por la presencia del compuesto Wortmanin, inhibidor de PI3K, sugiriendo la participación de esta vía en el mecanismo de acción hormonal. Al estudiar parámetros asociados a vascularización demostramos que 72 hs de tratamiento con T 10 nM estimula la migración de CE ($63 \pm 7,8$ vs $115 \pm 15,8$ cel migrantes/campo C vs T, $p < 0,025$). Al estudiar la acción de T sobre la síntesis de VEGF, observamos que T incrementó los niveles de expresión de ARNm de VEGF evidenciado por RT-PCR. Los resultados presentados sugieren que la T regula procesos celulares que contribuyen a la perfusión ósea, estimulando la síntesis de vasoactivos que mantienen el tono vasodilatador y promoviendo la migración de CE y la síntesis de VEGF que favorecen la vascularización.

2013

Nano-hidroxiapatita para su aplicación en reparación de tejido óseo

D'Elía NL¹, Gravina AN¹, Laiuppa JA², Santillán GE², Messina PV¹

1.INQUISUR. 2.Departamentado de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur-CONICET. Bahía Blanca.Argentina.

El hueso es un tejido considerado como un material biológico híbrido por estar compuesto por una proteína orgánica: colágeno, y por un cristal inorgánico: hidroxiapatita (HAP), que se combinan para proporcionar funciones mecánicas y de sostén al cuerpo. La HAP que compone el tejido óseo se encuentra como cristales de 20-50 nm de longitud y forma de rodillos. Es sabido que la HAP

nanométrica presenta buena biocompatibilidad y osteointegración favorable; debido a su alta afinidad a distintos tipos de moléculas, recientemente ha sido sugerida para su uso en el transporte de fármacos y en terapia génica. La síntesis de nanopartículas de HAP que nos permita tener un control preciso de su tamaño y forma es un foco de considerable atención. Una de las maneras de obtenerlas es mediante la utilización de moléculas anfifílicas autoensambladas como agentes directores de estructura, donde compuestos inorgánicos nanoestructurados se pueden montar e integrar en forma de bloques para dar lugar a superestructuras ordenadas complejas como la del hueso. El objetivo planteado para este trabajo fue sintetizar HAP nanocristalina usando una síntesis biomimética con microemulsiones como agentes directores de estructura; además, estudiar la viabilidad y adhesión celular para su posible aplicación biomédica. Para la síntesis del material se utilizaron como plantilla de la reacción micelas tipo rodillo formadas por el surfactante catiónico bromuro de cetil-trimetil amonio (CTAB) embebidas en una red 3D formada por diferentes polímeros. Los precursores inorgánicos (NaNO_2 , CaCl_2 y Na_3PO_4) fueron agregados en secuencia a la solución de CTAB-polímero. Luego de un tratamiento hidrotérmico, el producto final fue separado de la suspensión por filtración y luego secado. Los materiales obtenidos fueron caracterizados por diferentes técnicas: difracción de rayos X (DRX), espectroscopia de infrarrojo (FT-IR), microscopia electrónica de transmisión de alta resolución (H-TEM) y de barrido (SEM). La relación Ca/P fue cuantificada por energía dispersiva de rayos X (EDX). Para estudiar la bioactividad *in vitro*, los materiales fueron sumergidos en una solución de suero fisiológico simulado (SBF) a 37° durante 7, 15, 30 y 60 días. Para probar la biocompatibilidad de los materiales se evaluó la viabilidad y adhesión celular; para ello se cultivaron osteoblastos de calvaria de rata neonatal en contacto con los materiales sintetizados. Durante la caracterización de las muestras se observó que los patrones de DRX y FT-IR de los materiales sintetizados corresponden al patrón de la HAP [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$]. En las micrografías SEM se observa un entramado de fibras y por TEM se observa la presencia de nanorrodillos con 37 nm de longitud y 8 nm de ancho. Luego del tratamiento con SBF se depositó una capa de cristales de HAP en forma de esférulas en la superficie de la muestra; esto se encuentra relacionado con la bioactividad del material y con sus propiedades estructurales. Los ensayos de viabilidad y adhesión celular se encuentran en vías de desarrollo. Durante la síntesis se obtuvieron nanocristales con forma de rodillos con morfología y características químicas similares al componente inorgánico del hueso. En contacto con SBF se formaron aglomerados esféricos de cristales de HAP cuya morfología implica una respuesta fisiológica positiva y buena capacidad de unión al tejido huésped. Varios estudios previos han demostrado que las nanopartículas de HAP utilizadas para reparación de tejido óseo exhiben una biocompatibilidad mejorada en comparación con otros materiales, por lo cual los materiales obtenidos en esta síntesis original podrían tener una amplia gama de aplicaciones biomédicas.

Acción de las células osteogénicas sobre la resistencia a la insulina. Efecto comparativo en dos cepas de ratas.

Zeni Coronel CM¹, Marotte C¹, Medina MD¹, Lucero DM², Schreier L², Portela ML³, Zeni SN¹

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital. de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET, Universidad de Buenos Aires (UBA). 2.Laboratorio de lípidos y lipoproteínas. Departamento de Bioquímica Clínica. 3.Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

La osteocalcina (BGP) es una pequeña proteína con tres residuos de ácido glutámico secretada exclusivamente por el osteoblasto, que regularía el metabolismo energético a través de la señal del receptor de insulina en dicha célula. El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto de la obesidad sobre los niveles de BGP total y sobre la resistencia a la insulina. Para ello se estudiaron dos cepas de ratas: una, espontáneamente obesas (OB) y la otra, Wistar (W). Tres madres de cada cepa fueron alimentadas, desde el comienzo de la preñez, con una dieta adecuada a las recomendaciones para roedores que contenía un nivel de calcio de 0,6 mg%; al destete, las ratas macho (n=10 por grupo) continuaron con el mismo tipo de dieta hasta el final de la experiencia (50 días de vida). En suero se evaluaron: BGP, *crosslaps* (CTX) e insulina por ELISA, glucosa por enzimología colorimétrica. También fue calculado el HOMA-IR. Al final de la experiencia se evaluó la composición corporal (contenido de agua, proteínas, grasas y cenizas) de los animales, según

metodología AOAC. Resultados (promedio $\pm$ DS): OB vs. W, respectivamente: grasa total: 39 $\pm$ 10 vs. 18 $\pm$ 4g% ($p<0,01$); cenizas (g%): 2.6 $\pm$ 0,2 vs. 3,2 $\pm$ 0,4 ($p<0,05$); BGP (ng/ml): 375 $\pm$ 46 vs. 840 $\pm$ 106 ($p<0,01$); glucosa (mg/dl): 152 $\pm$ 69 vs. 99 $\pm$ 41; insulina (mg/dl): 4,1 $\pm$ 1,6 vs. 0,1 $\pm$ 0,0 ($p<0,01$); CTX (ng/ml): 83 $\pm$ 8 vs. 94 $\pm$ 6 ($p<0,01$). Los animales OB presentaron significativamente menor contenido mineral, BGP, insulina y resorción ósea, pero mayores valores de glucosa y resistencia a la insulina. Conclusión: La obesidad indujo una reducción en los niveles de BGP circulantes, que junto a la menor resorción ósea disminuiría los niveles de BGP biológicamente activa. Esta reducción en la bioactividad de la BGP induciría un aumento en los niveles de glucosa en ayunas y en la resistencia a la insulina. UBACyT 20020100100320.

2014

Acción de testosterona y DHEA sobre la interfase óseo-vascular

Campelo AE¹, Montt Guevara MM², Cepeda SB¹, Santillán GE¹, Simoncini T², Massheimer VL¹

1.Universidad Nacional del Sur (UNS) , Bahía Blanca, CONICET, Argentina; 2.Università di Pisa, Italia.

El déficit de testosterona (T) en hombres hipogonádicos, en adultos mayores y/o en mujeres posmenopáusicas se asocia con la enfermedad cardiovascular y ósea. Se propone la terapia de reemplazo con andrógenos para disminuir el riesgo de estas patologías. Dos alternativas de sustitución hormonal son la administración de T, o de su precursor suprarrenal dehidroepiandrosterediona (DHEA). Los sistemas vascular y óseo están estrechamente integrados, ya que el primero provee de nutrientes, factores, hormonas y células progenitoras indispensables para una adecuada función ósea. Los sistemas VEGF y PA/PAI-1, junto a la acción concertada de los procesos de proliferación y migración endotelial son responsables de la generación de capilares óseos. En este trabajo estudiamos los efectos de T y DHEA sobre eventos que median la vascularización, y los contrastamos con su acción sobre las células óseas. Se emplearon cultivos celulares de células endoteliales (CE) de vena umbilical humana (HUVEC) o de aorta torácica murina (CEAR). Se realizaron tratamientos *in vitro* con concentraciones fisiológicas de T y DHEA. Empleando ensayos de reparación de la herida se demostró que en HUVEC ambos andrógenos tienen un efecto estimulante de la migración (2 $\pm$ 2; 16 $\pm$ 4; 90 $\pm$ 15 Cont; T (1 nM); DHEA (20 nM) CE migrantes/campo $p<0,01$). La acción de T involucra la participación del receptor de andrógenos (AR) y en parte es mediada por su conversión al andrógeno más potente DHT, ya que en presencia de flutamide (antagonista AR) y de finasteride (inhibidor de la conversión de T a DHT), la acción de T se suprime parcialmente ($p<0,05$). Usando microscopia de fluorescencia se obtuvo evidencia de que ambos andrógenos promueven en HUVEC una reorganización del citoesqueleto de actina característica de la migración celular. Al evaluar el crecimiento celular en HUVEC, observamos que los dos esteroides estimulan la proliferación celular (ensayo de MTT) a las 24 horas de tratamiento (32% y 12% s/control T (1 nM) y DHEA (20 nM) $p<0,05$). Se midió la expresión PAI-1 por medio de la técnica de Western blot. T produjo un aumento significativo a todas las concentraciones (0,1 nM; 1 nM y 10 nM) y tiempos ensayados (12, 24, 36 y 48 horas) con un estímulo de 60-80% s/control ($p<0,05$); en cambio no se observaron cambios significativos en los tratamientos con DHEA en todo el rango de concentraciones y tiempos estudiados. Para evaluar la regulación sobre VEGF se empleó RT-PCR e inmunoensayos ELISA. Entre 4 y 24 horas de tratamiento con T 1 nM se detectó un aumento significativo en el ARNm (120% s/control) y en la liberación de VEGF al medio de incubación (19,6 $\pm$ 2,2 vs. 22,2 $\pm$ 2,4 Cont vs. T pg/mg prot). El tratamiento con DHEA no produjo cambios significativos con respecto al control. En la línea celular osteoblástica MC3T3-E1, el tratamiento con T (1 nM) estimuló la actividad FAL (33% s/control $p<0,05$), mientras que DHEA inhibió significativamente la actividad de la enzima marcadora de función osteoblástica y disminuyó el contenido de calcio extracelular. Los resultados sugieren que, en lo referente a las acciones vasculares y óseas ensayadas, no son equivalentes T y DHEA, siendo la testosterona el andrógeno que exhibe una potencial acción más favorable.

Enfermedad periodontal en ratas hipercolesterolémicas. Estudio morfométrico a corto plazo

Antona ME¹, Ramos C¹, Alsina E¹, Ferreira Monteiro AG¹, Mandalunis P², Friedman SM¹, Macri EV¹
 1.Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA); 2.Cátedra de Histología y Embriología. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

La periodontitis (P) es una enfermedad infecciosa progresiva causada por el biofilm bacteriano y fundamentalmente por la respuesta inflamatoria del huésped. Estos eventos inflamatorios asociados con la pérdida de inserción del tejido conectivo inducen la reabsorción de porciones coronales de hueso alveolar. En estudios previos encontramos que la hipercolesterolemia, un factor sistémico, induce pérdida ósea en mandíbula de rata. Actualmente se plantea una posible asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Por ello, hipotetizamos que la hipercolesterolemia causada por el consumo excesivo de colesterol podría afectar el tejido de soporte dentario. Objetivo: investigar en ratas hipercolesterolémicas si, a corto plazo, la dislipemia sistémica afecta la pérdida ósea alveolar inducida por P. Materiales y métodos: se utilizaron ratas Wistar adultas (200 g) controles (C) (n=5), alimentadas con dieta *pellets* o hipercolesterolémicas (HC) (n=5). La hipercolesterolemia se generó con dieta aterogénica durante 3 semanas previas al desarrollo de periodontitis. En ambos grupos se indujo P, bajo anestesia, con inserción de una ligadura de hilo alrededor del primer molar de la hemimandíbula derecha (C+L; HC+L). El molar contralateral se usó como control no tratado (C, HC). A los 7 días se eutanizaron. En suero se midió perfil lipídico (mg/dL): colesterol total (col-T), triglicéridos (TG) y colnoHDL. Las hemimandíbulas fueron resecadas para su análisis. Se tomaron radiologías digitales (RVG Kodak 5100) y fueron procesadas para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes histológicos orientados mesio-distal y se colorearon con H&E. Sobre microfotografías digitales mediante un software se evaluaron: a) altura del ligamento periodontal (LP, μ m) como media de 20 líneas equidistantes trazadas en la cresta alveolar desde el hueso interradicular hasta la pieza dentaria; b) distancia LAC-COA (mm) en el área distal del 1^{er} molar desde el límite amelocementario (LAC) a la cresta ósea alveolar (COA). Con las radiovisiografías se efectuaron mediciones lineales del hueso de soporte periodontal (HSP) comprendidas entre la parte más coronal de la cúspide distal, parte superior de COA y ápice de la raíz distal. Las mediciones se expresaron como porcentaje de hueso remanente. Análisis estadístico: T-test y ANOVA + SNK (nivel de significación $p < 0,05$). Resultados: los animales HC mostraron dislipemia combinada con aumento de col-T, col-noHDL y TG ($p < 0,01$). La pérdida de hueso alveolar inducida por P se acentuó en las ratas con dislipemia. LP: HC+L: $796,5 \pm 49,4 > C+L: 611,9 \pm 63,2 > HC: 219,3 \pm 37,5 = C: 178,7 \pm 16,1 \mu m$. LAC-COA: HC+L: $1,05 \pm 0,14 > C+L: 0,80 \pm 0,08 = HC: 0,70 \pm 0,15 > C: 0,52 \pm 0,06 mm$ ($p < 0,001$). Para HSP, indicador de defectos intraóseos, los resultados fueron (%): C: $52,5 \pm 3,0 > HC: 48,7 \pm 2,8 > HC+L: 42,6 \pm 1,5 = C+L: 40,6 \pm 3,1\%$ ($p < 0,001$). Conclusión: los resultados sugieren que en la rata adulta, a corto plazo, la hipercolesterolemia provoca una pérdida de soporte dental extra a la agresión causada por la ligadura. Se necesitarán más estudios para dilucidar si la dislipidemia podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la periodontitis inducida experimentalmente. UBACyT 20020120200098BA.

Impacto del fitoestrógeno genisteína sobre células de linaje osteogénico

Cepeda SB, Nielsen BE, Laiuppa JA, Sandoval MJ, Massheimer VL
 Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. CONICET. Universidad Tecnológica Nacional-FRBB. Argentina.

Está descripto que la célula mesenquimal pluripotencial es capaz de dar origen a diferentes linajes celulares condicionado por su entorno: osteocito, condrocito, adipocito, muscular lisa vascular (CMLV), entre otras. En particular, las CMLV bajo condiciones de estrés pueden transdiferenciar a osteoblastos (OB) dando origen a las calcificaciones vasculares (CaV). Precisamente son las CaV un ejemplo de interacción ósea-vascular que predomina cuando coexisten disfunciones óseas y vasculares. Los fitoestrógenos (FE) son suplementos dietarios de importante valor nutritivo cuya ingesta se promueve en la menopausia, período en el cual existe una prevalencia aumentada de

osteoporosis y enfermedad cardiovascular. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto de la genisteína (Gen) sobre la diferenciación de células osteoblásticas y la transdiferenciación de células vasculares a linaje osteogénico. Los modelos celulares empleados fueron: a) cultivos primarios de CMLV inducidas a transdiferenciación a línea ósea (CMLV-OB) por incubación en medio de cultivo suplementado de 5 mM β -glicerolfostato+4 mM Ca durante 25 días; b) cultivos primarios de preosteoblastos de calvaria de rata y c) línea celular osteoblástica murina (MC3T3-E1). Como marcadores de diferenciación osteoblástica se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL) y los niveles de Ca por cuantificación espectrofotométrica y por tinción morfológica con rojo de alizarina. En preosteoblastos de calvaria el tratamiento con Gen 10 nM durante 24 horas produjo aumentos significativos en la actividad FAL ($38,2 \pm 5,4$ vs. $18,3 \pm 4,1$ UI/g prot., Gen vs Control, $p < 0.001$). En la línea celular MC3T3 el tratamiento con Gen 0.1 nM (24 h) estimuló la actividad FAL ($187,4 \pm 84,9$ vs. $81,2 \pm 16,5$ UI/g prot., Gen vs. Control, $p < 0,05$) y el contenido de calcio en el medio extracelular ($593,8 \pm 85,7$ vs. $396,2 \pm 48,5$ mg Ca/g prot., Gen vs. Control, $p < 0,05$). Empleando este modelo celular ampliamos el estudio realizando ensayos dosis-respuesta abarcando concentraciones del FE de 0.1 nM a $1 \mu\text{M}$. Se observaron aumentos significativos de ambos marcadores en bajas concentraciones respecto del control (FAL: 80% y Ca: 39%, $p < 0,05$), pero no se registraron cambios en altas concentraciones. Las CMLV incubadas en medio rico en Ca y P arrojaron valores de FAL y Ca superiores a las CMLV nativas (cultivadas en medio sin suplemento), FAL: aumento de 13 veces y Ca: aumento de 4 veces, $p < 0,001$. Al estimular CMLV-OB con Gen 10 nM durante 24 horas se registró una significativa disminución de ambos marcadores (FAL: 33% y Ca: 38%, $p < 0,01$) respecto de su control. Estos resultados orientan a pensar en un efecto benéfico del FE dado que favorecería, por un lado, la diferenciación osteoblástica necesaria para la remodelación ósea, aun en concentraciones bajas, y, por el otro, retrasaría uno de los eventos que conducen a la calcificación vascular.

2015

Material de Ce-TiO₂ con características favorables para la osteointegración: interacción con fibroblastos y efecto de la adsorción de albúmina y bioactividad en la topografía.

Gravina AN¹, D'Elía NL¹, Sartuqui J¹, Maghi K², Yahia L³, Messina PV¹.

1.INQUISUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur, (UNS), Argentina. 2.Research Center, Hôpital Sacré-Cœur Montréal, Canadá. 3.LIAB, École Polytechnique de Montréal, Canadá.

El éxito de los implantes óseos y dentales está supeditado a la buena integración del biomaterial con el tejido circundante, un fenómeno que se encuentra íntimamente ligado a las características superficiales del implante, ya que este debe facilitar el anclaje de ciertas proteínas, la adhesión celular y la deposición de hidroxiapatita, el mineral que conforma el tejido óseo. En este trabajo presentamos la síntesis de un nuevo material basado en óxido de titanio (TiO₂) dopado con cerio (Ce) y el posterior estudio de las propiedades mencionadas anteriormente. El material se obtuvo utilizando un sistema de microemulsiones como agente director de estructura. Debido a su participación en la regeneración del tejido conectivo a través de la secreción de colágeno a la matriz extracelular, se evaluó la viabilidad de fibroblastos de ratón (L929) mediante el ensayo con PrestoBlue. Luego de 72 horas de coincubación con material dispersado en el medio de cultivo en concentraciones crecientes (desde 10 a 1000 $\mu\text{g/ml}$) no se observaron diferencias significativas en el crecimiento respecto de las células sin tratar ($p > 0,10$). Se evaluó la morfología celular mediante microscopía de contraste de fases y se obtuvieron resultados similares. La bioactividad, esto es la capacidad del material para estimular la deposición de hidroxiapatita sobre su superficie cuando es sumergido en suero fisiológico simulado (SBF), fue evaluada en presencia de una capa de albúmina bovina (BSA) preadsorbida. A partir de las microfotografías con microscopía electrónica de barrido puede observarse la formación de una capa espesa de depósitos de fosfatos de calcio (Ca-P) cristalizados en forma de discos aplanados dispuestos en forma de rosetas. Los parámetros de rugosidad fueron evaluados antes y después del tratamiento con SBF ($R_{ku} = 1,654 \pm 0,043$; $R_{sk} = 1,236 \pm 0,014$ y $R_{ku} = 2,404 \pm 0,169$; $R_{sk} = 1,466 \pm 0,034$, respectivamente) y se observaron conservados. Los valores positivos de asimetría (R_{sk}) y los coeficientes de escarpadura (R_{ku}) ≤ 3

son parámetros asociados a una mayor resistencia a la cizalladura en la interfase implante-hueso, lo cual –sumado a la bioactividad en presencia de BSA y su biocompatibilidad con fibroblastos– le confiere a este nuevo material buen potencial para su osteointegración.

Efectos ex vivo del ranelato de estroncio sobre células progenitoras de médula ósea de ratas diabéticas.

Lino AB, Fernández JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD.

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Argentina.

La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica caracterizada por hiperglucemia, que afecta al 7% de la población adulta en la Argentina. A largo plazo puede inducir osteopatía diabética, que es una disminución en la calidad del material óseo que genera un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. El ranelato de estroncio (RSr) es un agente antiosteoporótico que simultáneamente estimula la formación ósea osteoblástica e inhibe la resorción mediada por osteoclastos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de un tratamiento oral con RaSr en ratas con o sin DM, sobre el potencial osteogénico de células progenitoras aisladas de la médula ósea de huesos largos (CPMO). Se usaron ratas Wistar macho jóvenes (190-210 g) que se dividieron inicialmente en 2 grupos: no diabéticas (N) y diabéticas (D) por destrucción parcial de la masa de células β inducida con inyecciones intraperitoneales de 50 mg/kg nicotinamida y 55 mg/kg estreptozotocina. A los 7 días posinyección, la DM se confirmó por medidas de glucemia e insulinemia, y luego cada grupo se subdividió en dos subgrupos: sin tratamiento adicional, o tratadas con 625 mg/kg/día de RaSr en el agua de bebida, durante 6 semanas. Quedaron definidos así cuatro grupos experimentales (5 animales por grupo): N; N-RS; D; D-RS. Al final de los tratamientos, los animales se sacrificaron por dislocación cervical bajo anestesia, y se obtuvieron CPMO a partir de lavados del canal diafisario medular (húmero y/o fémur) de cada una de las ratas. Las células adherentes se cultivaron en medio DMEM-10% FBS con penicilina/estreptomycin a 37 °C en una atmósfera de 5% CO₂, hasta confluencia. La monocapa de CPMO de cada animal se replaqueó a baja densidad, e incubó por 14-21 días en un medio adicionado de ácido ascórbico y β -glicerofosfato, con el objeto de inducir su progresión hacia un fenotipo osteoblástico. En todos los casos se determinó la proliferación celular (por el método de MTT), así como el grado de diferenciación osteoblástico midiendo: actividad específica de fosfatasa alcalina (ALP) con p-nitrofenil-fosfato como sustrato (luego de 14 días de inducción osteogénica); producción de colágeno tipo I (Col-I) con Sirius Red (14 días) y formación de nódulos de mineralización extracelular (Min) con rojo de alizarina (21 días). Respecto del control (grupo N), la inducción de diabetes (grupo D) generó una disminución estadísticamente significativa en la capacidad de proliferación y en el compromiso osteogénico de las CPMO (reducción de 31% en la proliferación, 39% en ALP, 15% en Col-I y 40% en Min). Por otro lado, el tratamiento oral con RSr indujo: a) en los animales no diabéticos (grupo N-RS), un incremento significativo respecto del control en la capacidad de proliferación (33% de aumento) y en la progresión osteoblástica de las CPMO (68% de incremento en ALP, 43% en Col-I y 17% en Min) y b) en los animales diabéticos (grupo D-RS), una prevención completa de los efectos antiproliferativos y antiosteogénicos inducidos por la diabetes sobre las CPMO (para todos los parámetros evaluados, no se observaron diferencias con el grupo control). En conclusión, nuestro modelo de diabetes mellitus insulínopénica experimental se asocia con una menor capacidad proliferativa de las CPMO, así como con una disminución en su compromiso osteogénico. Estos efectos deletéreos inducidos por la diabetes se previenen completamente mediante un tratamiento oral con RSr.

Modulación de la proliferación y diferenciación de osteoblastos por ATP extracelular.

Laiuppa JA, Santillán GE.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur-CONICET. Bahía Blanca, Argentina.

Tanto la proliferación como la diferenciación de osteoblastos cumplen un papel esencial en la remodelación normal del hueso y en la reparación o consolidación de lesiones óseas. Los nucleótidos (principalmente ATP) pueden ser liberados desde células óseas, al medio extracelular. Estos nucleótidos, o sus metabolitos, desencadenan diversas respuestas al unirse a receptores P2 de la membrana plasmática, ya sea P2Y (metabotrópicos) o P2X (ionotrópicos). En este trabajo, se estudió el efecto de ATPγS sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos. Para ello utilizamos cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata. La proliferación se evaluó por citometría de flujo, empleando tinción con yoduro de propidio (IP). Observamos que el tratamiento con ATPγS 10 μM estimuló significativamente con respecto al control ($p < 0,001$) la transición de las células óseas de la fase G0/G1 a la fase S del ciclo celular. El inhibidor de PI3K (Ly294002) contrarrestó dicho estímulo ($p < 0,025$). Para estudiar la diferenciación se analizó la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina (FAL) y la expresión de genes asociados a maduración osteoblástica. Para ello, las células se incubaron en un medio osteogénico (α -MEM 1% SFB, ácido ascórbico 300 μM, β -glicerofosfato 10 mM), que contenía o no CaCl_2 4 mM, en presencia y ausencia de ATPγS 10 y 100 μM. El tratamiento con ATPγS 10 μM, durante 4 días, incrementó la actividad de FAL significativamente con respecto al control ($p < 0,001$). Además, observamos incrementos significativos en la expresión génica de las proteínas morfogenéticas óseas: BMP-4 ($p < 0,01$) luego del tratamiento con ATPγS 100 μM, durante 16 horas, y BMP-5 ($p < 0,025$), luego del tratamiento con ATPγS 10 μM, durante 48 horas, respecto del control. Los resultados obtenidos sugieren que la proliferación y la diferenciación de osteoblastos pueden ser reguladas por ATPγS, mostrando a los receptores purinérgicos como posibles blancos farmacológicos para el tratamiento de patologías óseas.

Utilización de diferentes análisis de datos para estudiar la viabilidad y adhesión en células madre mesenquimales de conejo sobre cubiertas biomiméticas.

D'Elía NL¹, Mathieu C², Hoemann CD², Gravina AN¹, Sartuqui J¹, Messina PV¹.

1.INQUISUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca (UNS), Argentina.

2.Department of Chemical Engineering, École Polytechnique, Montréal, Canadá.

Se sembraron células madre mesenquimales de conejo (rMSC) sobre cubiertas formadas por diferentes proporciones de hidroxiapatita/colágeno tipo I (HA/Col), en un intento de imitar el entorno de remodelación ósea en el que se adhieren y diferencian. El material de HA se obtuvo previamente en el laboratorio y se encuentra extensamente caracterizado; está compuesto por nanopartículas con características fisicoquímicas similares a las de la matriz mineral ósea y la topografía submicrométrica. Recientemente se demostró que un aumento en la expresión de la proteína α -actina de músculo liso (α -SMA) se asocia con el potencial osteogénico de las MSC y se encuentra relacionado con su diferenciación a osteoblastos. Además, se sabe que la organización del citoesqueleto celular, incluyendo la ubicación de los filamentos de actina, es sensible a la topografía del material. Por lo tanto, durante este estudio se analizó la adhesión de rMSC sobre recubrimientos biomiméticos de HA/Col con las mismas proporciones que se encuentran en la matriz inorgánica/orgánica del tejido óseo. Se realizaron ensayos de inmunodetección de la proteína α -SMA, se contabilizó el número de células adheridas mediante la utilización del reactivo de Hoechst y además se determinó la actividad metabólica celular mediante MTT. Las imágenes obtenidas por microscopia láser confocal mostraron que las células adheridas sobre las distintas coberturas presentaban una morfología poligonal y además se observó la presencia de extensiones citoplasmáticas típica de las MSC. Las células se adhirieron homogéneamente sobre los recubrimientos biomiméticos donde se utilizaron cantidades de HA entre 15 y 62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ más 31 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de Col. El análisis semicuantitativo de las imágenes obtenidas por microscopia confocal mostraron que la expresión de la proteína α -SMA no varió en comparación con las muestras

control. Además, la actividad metabólica mitocondrial no se vio afectada ($p > 0,10$). Por otro lado, las células sembradas sobre coberturas en las cuales se utilizaron cantidades cien veces más grandes de HA presentaron aspecto redondeado, con menos prolongaciones citoplasmáticas, por lo tanto la adhesión y la actividad metabólica se vieron inhibidas ($p < 0,01$). De los resultados obtenidos se logró definir la máxima cantidad de recubrimiento de HA citocompatible para las rMSC. En conjunto, se puede concluir que no se encontraron diferencias en la viabilidad, la integridad del citoesqueleto y la expresión de la proteína α -SMA de las rMSC en los diferentes recubrimientos biomiméticos utilizados.

Regeneración tisular ósea mediante el implante de matriz obtenida por técnicas de ADN recombinante

Coletta DJ^{1,2}, Ibáñez Fonseca A^{1,3}, Missana LR^{1,4,5}, Bumaguin GE², Vitelli EJ², Garbino F², Zabalza F², Amavet C², Aimone M², Jammal MV^{4,5}, Alonso M³, Rodríguez-Cabello JC³, Feldman S².

1.Ex-aequo. 2. Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. 3.BIOFORGE Research Group, University of Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, España. 4.PROIMI-CONICET. Tucumán. 5.Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Tucumán. Argentina.

La ingeniería de tejidos aplicada a la regeneración ósea pretende, frente a la pérdida del tejido, promover la regeneración del mismo de novo a partir del implante de matrices biodegradables. Se investigó si, frente a una lesión osteofemoral de conejos, el implante de matrices “recombinámeros de tipo elastina” (ELRs, según sus siglas en inglés *Elastin-like recombinamers*) promoverían la regeneración del tejido dañado. Se obtuvieron ELRs mediante estrategias de ADN recombinante en *Escherichia coli* (cepa BL21 [DE3, NOVAGEN]). Transformadas con un vector de expresión derivado del plásmido pET-25(+), que contiene genes que codifican para ELRs. Estos han sido diseñados genéticamente con el fin de conferir bioactividad al material: se les ha unido la secuencia RGD para la adhesión celular, la secuencia que codifica para proteína morfogenética ósea 2 (BMP- 2) y un dominio de reconocimiento por elastasa. Paralelamente, el cambio de algunos aminoácidos permitió obtener un hidrogel que es soluble a -4°C , pero gelifica a T° ambiente. Hemos desarrollado previamente un modelo de lesión femoral medial distal de 6 mm de diámetro en conejos hembras de la línea New Zealand. Siete conejos de la misma línea y edad recibieron a posteriori de idéntica lesión, 100 μl de ELRs, con jeringas estériles previamente refrigeradas (después de redisolver ELRs liofilizados en PBS estéril con agitación a -4°C durante 24 horas.), todo bajo estrictas normas internacionales de anestesia y tratamiento del dolor. Inmediatamente de colocado en el sitio de la lesión, se observó gelificación, previa a la sutura de la herida. Los animales mostraron inmediata recuperación sin observarse alteraciones clínicas respecto de sus pares controles (TA, estado general, alimentación, movilidad del miembro), todo lo cual fue controlado hasta 3 meses posimplante, momento de su sacrificio. Se realizaron estudios radiológicos para considerar la zona exacta del implante. Varios estudios tomográficos con equipo Toshiba Alexión de 16 detectores, con algoritmo de reconstrucción ósea y reformateo multiplanar y 3D de las muestras óseas obtenidas post mórtem mostraron: en la superficie de la región distal metafisioepifisaria, en la cortical medial, en 6 de las 7 muestras evaluadas, un cierre total del defecto cortical, identificándose en la cuarta muestra de izquierda a derecha la persistencia de un defecto de 1 mm de diámetro en el sitio de lesión, en uno solo de los cortes. En el resto de los cortes, se observó una completa restauración del hueso en las zonas implantadas. Las muestras se sometieron a procesamiento histológico de rutina, previo a su descalcificación con solución morse modificada. Los cortes seriados (5u) se colorearon con H&E y se analizaron con microscopio óptico. Los resultados obtenidos demuestran áreas gruesas de hueso pagetoide neoformado, rica en canales vasculares, alrededor de restos del material implantado. Entre los restos de ELRs se observaron áreas granulares mineralizadas, que adoptaban formas variadas, tapizadas de células similares a osteoblastos. Alejadas del contorno óseo, alrededor de ELRs, en médula hematopoyética, se observaron escasas trabéculas óseas, recubiertas de varias capas de osteoblastos y con presencia de osteocitos prominentes. Este trabajo muestra resultados inéditos

de regeneración tisular *in vivo*, mediante el empleo de matriz biodegradable obtenida por técnicas de ADN recombinante, potenciada probablemente por la acción *in situ* de BMP-2.

Efecto de fitoestrógenos en la proliferación y migración de células normales y tumorales. Vías de señalización involucradas.

Lezcano V, Morelli S.

Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR). Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Existe una tendencia global al uso de compuestos bioactivos naturales, como los fitoestrógenos, presentes en gran variedad de alimentos que poseen numerosos efectos saludables, entre los que se destacan efectos anticancerígenos, antioxidantes y cardiovasculares. Las isoflavonas como la genisteína (GEN) y los flavonoles como la quercetina (QUE) son polifenoles con una gran similitud estructural a los estrógenos humanos. En el presente trabajo se estudian los efectos de los fitoestrógenos GEN y QUE en células receptor de estrógeno positivas: preosteoblásticas normales de calvaria de ratón (MC3T3) y células tumorales de cáncer mamario humano (MCF-7). La migración celular es un proceso importante en la cicatrización, colocación de implantes, reparación de fracturas, respuesta inmunitaria, entre otros. Los errores durante este proceso tienen consecuencias patológicas, entre ellas la formación de tumores y metástasis. Para estudiar el efecto de QUE y GEN en la migración de MCF-7 y MC3T3 se utilizó el ensayo de reparación de la herida. Los resultados muestran que, en células preosteoblásticas normales, GEN estimula la reparación de la herida en forma dosis-dependiente con un porcentaje de cierre a las 24 horas de tratamiento del $40,98 \pm 4,39\%$; $59,86 \pm 1,85\%$ ($p < 0,01$) y $78,95 \pm 4,82\%$ ($p < 0,01$) para control, $0,01 \mu\text{M}$ y $1 \mu\text{M}$, respectivamente. Además, QUE induce el cierre y la reparación de la herida, sin diferencias significativas entre las dosis estudiadas, siendo $69,84 \pm 3,69\%$ ($p < 0,01$) para $1 \mu\text{M}$ y $67,13 \pm 3,99\%$ ($p < 0,01$) para $10 \mu\text{M}$. La proliferación celular se evaluó mediante el ensayo de exclusión del colorante azul de tripan. Luego de 48 horas de tratamiento se contaron las células que excluyen el colorante (vivas). GEN y QUE $1 \mu\text{M}$ aumentan el número de preosteoblastos normales en $145,66 \pm 5,76\%$ y $150,16 \pm 5,58\%$ ($p < 0,05$), respectivamente, y no modifican la proliferación de células tumorales. Una dosis mayor de QUE ($100 \mu\text{M}$) produce un efecto inhibitorio de la proliferación en ambas líneas celulares, siendo máxima la inhibición en células tumorales. Dado que numerosos trabajos demuestran el poder antioxidante de los polifenoles, fue de interés evaluar la acción de GEN y QUE en la apoptosis inducida por H_2O_2 en preosteoblastos. El pretratamiento (48 h) con los fitoestrógenos previno la muerte celular por estrés oxidativo y resultó más eficaz la dosis mayor de GEN ($1 \mu\text{M}$) (Ctrl. vs. GEN, $26,8 \pm 4,21$ vs. $7,6 \pm 1,8$, $p < 0,05$). Las vías de señalización involucradas se estudiaron por Western blot midiendo los niveles de fosforilación de las proteínas Erk1/2, Akt y Bad; luego del tratamiento con QUE a 5, 15, 30 y 60 min. QUE aumenta pErk1/2 en forma dosis-dependiente, siendo máximo a 15 min. Además, QUE $100 \mu\text{M}$ disminuye pAkt en todos los tiempos probados y esto conduce a la disminución de la fosforilación de la proteína proapoptótica Bad. La inhibición de la vía de supervivencia de Akt y Bad estaría involucrada en la muerte celular por QUE. En conjunto, los resultados indicarían que dietas ricas en polifenoles serían útiles como terapia alternativa en enfermedades óseas y tumorales, por sus efectos opuestos pero beneficiosos para ambos eventos.

2016

Aislamiento y caracterización de células progenitoras de pulpa dental de rata.

Gangoiti MV¹, Fernández JM¹, Lino AB¹, Cortizo MC², Cortizo AM¹, Molinuevo MS¹

1. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina. 2. Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina.

En medicina regenerativa se hace un gran esfuerzo por obtener células madre multipotentes de origen mesenquimático a partir de nuevas fuentes, con el objeto de aplicarlas a la ingeniería de

tejidos. Entre ellas, las células progenitoras de pulpa dental (CPPD) poseen gran atractivo, ya que constituyen una población de células fácilmente extraíbles a partir de dientes deciduos o permanentes. El objetivo de este trabajo consistió en aislar y evaluar la plasticidad de las CPPD de rata. Las CPPD se aislaron de la pulpa dental de los incisivos inferiores de ratas adultas y se cultivaron en DMEM-10% de suero fetal bovino (medio basal). Se evaluó la capacidad de proliferación (bioensayo del cristal violeta) y de diferenciación a diferentes linajes: osteoblastos/odontoblastos, condrocitos, adipocitos y miocitos. Encontramos que las células proliferan linealmente hasta 10 días de cultivo en medio basal y osteogénico, aunque la tasa de crecimiento fue menor en el segundo caso ($p < 0,01$). En las CPPD diferenciadas al linaje osteoblástico/odontoblástico (medio basal que contiene β -glicerofosfato y ácido ascórbico) se encontró que el colágeno tipo I (Sirius Red) alcanzó su máxima producción a los 14 días, mientras que la fosfatasa alcalina (método enzimático) y los nódulos de mineral (Alizarin Red) presentaron un incremento de sus valores en función del tiempo de cultivo. En concordancia, la expresión de marcadores tanto osteogénicos (fosfatasa alcalina, Runx2, colágeno tipo I y la osteocalcina) como odontogénicos (dentina sialoproteína) analizados mediante RT-PCR mostró un aumento significativo al cabo de 10 días de diferenciación en este medio. Por otro lado, las CPPD, después de 10 días de cultivo en un medio adipogénico (medio basal suplementado con dexametasona e IBMX), exhibieron numerosas vacuolas en la región perinuclear con afinidad por Oil red O, un aumento de tres veces en la acumulación de triglicéridos (método enzimático) y actividad de lipasas, y un aumento del 40% en la fluorescencia (IFI) asociada a PPAR γ en el núcleo en comparación con las células sin diferenciar. Luego de 10 días de incubación en un medio condrogénico (medio basal, TGF β 3, insulina-Se-transferrina), se encontró que las CPPD producen un incremento en la matriz extracelular de proteoglicanos (200% vs. basal, azul alcian). El análisis por PCR de los genes específicos mostró que la expresión de SOX9 se incrementó 30 veces con respecto al basal, mientras que los niveles de agregano y colágeno tipo 2 aumentaron 1,6 y 8 veces, respectivamente. La diferenciación miogénica (DMEM-2,5% suero equino-hidrocortisona) durante 21 días produjo una reorganización en el citoesqueleto de actina (*Alexa fluor phalloidina*) y un aumento de la actividad enzimática de creatinfosfoquinasa (100 veces con respecto al basal), utilizada como marcador miogénico. De acuerdo con nuestros resultados, concluimos que la pulpa dental representa una fuente accesible e interesante de células madre mesenquimales adultas, con un alto potencial proliferativo, capaces de ser diferenciadas a células de diversos linajes relacionados, bajo condiciones específicas de diferenciación, las cuales podrían utilizarse en regeneración tisular y medicina regenerativa.

Caracterización de matrices poliméricas con estroncio para ingeniería de tejido óseo: estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad.

Lino AB, Fernández JM, McCarthy AD

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata, La Plata. Argentina.

En la ingeniería de tejido óseo se utilizan diferentes materiales para el diseño de andamios que guíen la regeneración ósea. Uno de los polímeros desarrollados por nuestro grupo con esta aplicación potencial es una mezcla compatibilizada de un poliéster (poli- ϵ -caprolactona o PCL) y un polifumarato (polifumarato de diisopropilo, PFIP). Esta mezcla compatibilizada muestra mejor osteocompatibilidad que los respectivos homopolímeros hacia células progenitoras de médula ósea en cultivo (CPMO), además de no mostrar citotoxicidad y poseer adecuadas propiedades mecánicas. El estroncio (Sr) asociado a ranelato, es un fármaco con acción dual anticatabólica y anabólica sobre el metabolismo óseo, que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En este trabajo estudiamos la osteocompatibilidad y citotoxicidad de la mezcla compatibilizada PCL-PFIP, dopada con distintas dosis de Sr. Se prepararon tres membranas por el método de *solvent casting*: mezcla compatibilizada sin Sr (M), mezcla con 1% p/p de Sr (M+1%Sr) y mezcla con 5% p/p de Sr (M+5%Sr). Se obtuvieron CPMO a partir del canal diafisario medular de fémures de ratas Wistar machos jóvenes. Las CPMO se cultivaron sobre las diferentes membranas con un medio de diferenciación osteogénico. La proliferación de las CPMO se determinó a los 5 días de cultivo por el método de MTT. La osteocompatibilidad fue evaluada luego

de 14 días de cultivo midiendo la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (ALP) por un método colorimétrico, y la secreción de colágeno tipo 1 por coloración con Sirius Red. La inducción del fenotipo osteoblástico se confirmó evaluando la expresión génica de los mismos marcadores por RT-PCR. Para evaluar citotoxicidad se cultivaron durante 72 horas sobre las diferentes membranas, macrófagos de la línea RAW 264 determinando liberación de óxido nítrico (NO) al medio de cultivo por el método de Griess, así como la expresión génica de la NO-sintasa inducible (iNOS) por RT-PCR. Como control positivo de citotoxicidad se agregó lipopolisacárido bacteriano (LPS) al medio de cultivo. Las membranas M+1%Sr fueron más osteocompatibles para las CPMO, induciendo un aumento en su proliferación ($122 \pm 5\%$ vs. M), actividad enzimática de ALP ($130 \pm 8\%$ vs. M), secreción de colágeno tipo 1 ($118 \pm \%$ vs. M) así como en la expresión génica de estos marcadores por RT-PCR. Por el contrario, las membranas M+5%Sr mostraron una menor osteocompatibilidad hacia CPMO, generando una disminución en la proliferación ($62 \pm 10\%$ vs. M) y en la diferenciación osteoblástica (ALP: $44 \pm 8\%$ vs. M, y colágeno tipo 1: $68 \pm 7\%$ vs. M). Los cultivos con células macrofágicas mostraron, en todos los casos, ausencia de liberación significativa de NO al medio de cultivo. En cuanto a la expresión de iNOS por RT-PCR, no se observó aumento (respecto de la membrana M) en las células crecidas sobre M+1%Sr ($99 \pm 3\%$ vs. M), pero sí un aumento significativo en los cultivos sobre M+5%Sr ($128 \pm 5\%$ vs. M). Aun así, los niveles de iNOS fueron siempre significativamente menores que los inducidos por LPS. En conclusión, nuestros resultados preliminares demuestran que con el agregado de 1%Sr a la mezcla compatibilizada PCL-PFIP se obtiene un biomaterial potencialmente apto para ser utilizado en ingeniería de tejido óseo, pero no con el agregado de 5%Sr.

Regulación del eje óseo-vascular por agentes nutraceuticos.

Cepeda SB, Sandoval MJ, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Instituto Ciencias Biológicas y Biomédicas (INBIOSUR), CONICET, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

Actualmente, el agente nutraceutico genisteína (Gen) se propone como alternativa terapéutica natural por sus potenciales acciones biológicas. Dado que es muy abundante en la soja y que nuestro país constituye el tercer productor de soja en el mundo, existen ventajas tanto económicas como estratégicas que incitan a investigar el impacto de este fitoestrógeno sobre el eje óseo-vascular. El objetivo fue evaluar el efecto de Gen sobre el eje óseo-vascular y su relación con la diferenciación osteoblástica (OB) y osteoclástica (OC). Modelo experimental: cultivo primario de células endoteliales (CE), OB de calvaria, monocitos de sangre periférica (Mo) de rata Wistar. Se evaluó la vinculación con el endotelio vascular en etapas tempranas de la proliferación de OB, incubando las células óseas por 24 horas con medio condicionado (C), medio proveniente del cultivo de CE. En condiciones basales, el medio condicionado estimula la proliferación de OB (13% , $p < 0,01$). La estimulación fue aún mayor al emplear medio C de CE tratadas con distintas concentraciones de Gen (10 nM, 100 nM y 5 μ M) (27, 27 y 15% s/c, respec., $p < 0,01$). Un comportamiento similar se observó con el medio C de CE tratadas con Gen 10 nM a distintos tiempos (19% a 30 min; 16% a 24 h y, 27% a 48 h, s/c, $p < 0,001$). En trabajos previos demostramos que Gen favorece la producción de óxido nítrico (NO) por la CE, y, dado que se postula al NO como un posible regulador local de la actividad celular ósea, se estudió la participación del NO endotelial en la regulación de la proliferación de OB empleando L-NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa). Al incubar los OB con medio C proveniente de CE pretratadas con L-NAME (10 μ M) se observó un descenso significativo en la proliferación de OB. Para corroborar la vinculación con NO, se midió la proliferación de OB luego de tratamiento directo con nitroprusiato (100 μ M), dador exógeno de NO, y se registró un aumento del 48% s/c ($p < 0,01$). Por su parte, el tratamiento directo de OB con Gen no estimuló la producción de NO. Para evaluar el efecto de Gen 10 nM en etapas avanzadas de la diferenciación de OB (12-15 días de cultivo), se seleccionaron dos marcadores de diferenciación: actividad de fosfatasa alcalina (FAL) y calcificación del medio extracelular. El FE incrementó la actividad FAL ($0,35 \pm 0,1$ vs. $0,25 \pm 0,08$ UI/mg prot., $p < 0,05$ y $0,26 \pm 0,05$ vs. $0,18 \pm 0,04$ UI/mg prot., $p < 0,01$, Gen vs. C, 12 y 15 días, respec.) y los niveles de calcio extracelular (133 ± 11 vs. 90 ± 12 μ g/mg prot., $p < 0,001$ y 144 ± 43 vs. 80 ± 19 μ g/mg prot., $p < 0,001$, Gen vs. C, 12 y 15 días,

respec.). Estos aumentos de calcio se corroboraron por un incremento en el número y tamaño de los nódulos de calcificación, evidenciados por tinción con alizarina. La diferenciación OC se estudió al coincubar, durante 15 días, Mo de sangre venosa con OB. En condiciones basales se observó un aumento en el número de células multinucleadas y positivas para la tinción fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP, marcador de fenotipo OC). El tratamiento con Gen 10 nM produjo una disminución significativa en los Mo TRAP positivos. Los resultados presentados ponen de manifiesto que Gen regula la diferenciación osteoblástica y osteoclástica a través de un estrecho vínculo entre los sistemas óseo y vascular, siendo el NO uno de los posibles mensajeros químicos involucrados.

Glutamina: un aminoácido protector de la absorción intestinal de calcio

Moine L, Díaz de Barboza G, Pérez A, Tolosa de Talamoni NG

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (CONICET/UNC), Argentina.

La glutamina (GLN) es una fuente importante de energía para células con una alta tasa de recambio como son las células epiteliales de la mucosa intestinal. Tiene propiedades antiapoptóticas y participa en el mantenimiento del estado redox celular en diferentes tejidos expuestos a drogas pro-oxidantes. En la práctica clínica, GLN se utiliza para la recuperación de pacientes críticos, pero su mecanismo de acción aún no está completamente dilucidado. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que la administración de 1 g/kg pc de GLN previene la disminución de la absorción intestinal de calcio (Ca^{+2}) desencadenada por menadiona (MEN), un fármaco pro-oxidante de uso clínico. Dado que ciertas investigaciones sugieren que la administración de altas dosis de GLN podría tener efectos secundarios no deseados, en este trabajo nos propusimos estudiar el posible papel protector del tratamiento con dosis bajas de GLN sobre la disminución de la absorción intestinal de Ca^{+2} causada por MEN y evaluar los mecanismos subyacentes. Para ello se emplearon pollos *Gallus gallus domesticus* de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (GEPSA Feeds, Argentina). Se evaluaron diferentes tiempos y dosis de GLN/kg de peso corporal (pc) administrados por vía gastrointestinal antes del tratamiento con 2,5 μmol de MEN/kg pc por vía intraperitoneal. Se emplearon como controles animales tratados con vehículo. Se determinó la absorción intestinal de Ca^{+2} mediante la técnica del asa ligada *in situ* empleando Ca^{45} como trazador. En homogeneizados de mucosa duodenal se cuantificó el contenido de anión superóxido (O_2^-) y glutatión intracelular (GSH) y se evaluó la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD) empleando métodos espectrofotométricos. Se determinó la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL y la expresión de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas (FAS-R, FAS-L, BAX, Calbindina $\text{D}_{28\text{k}}$ CB) por la técnica de Western blot utilizando anticuerpos específicos. Se estudió la actividad de la proteína efectora de la apoptosis caspasa 3 por ELISA. Los resultados mostraron que 0,5 g de GLN/kg pc 30 min antes de la administración de MEN constituyen la menor dosis y el menor tiempo de tratamiento capaces de prevenir la disminución de la absorción intestinal de Ca^{+2} provocada por MEN. El tratamiento con GLN evitó la generación de radicales O_2^- y permitió mantener el contenido GSH intracelular en valores similares a los de los controles; además impidió el incremento de la actividad de las enzimas SOD y CAT desencadenada por MEN. En relación con la apoptosis, se comprobó que la administración previa de GLN evita el incremento del 30% en el número de células TUNEL positivas generado por la quinona. La determinación de la expresión de proteínas proapoptóticas reveló que GLN bloquea el aumento de FAS-R y FAS-L producido por el fármaco oxidante, mientras que BAX no presentó modificaciones en los diferentes grupos experimentales. La expresión de CB disminuyó después del tratamiento con MEN, efecto que fue prevenido con la administración previa del aminoácido. En conclusión, la administración de una dosis única de 0,5 g/kg pc de GLN 30 min antes que MEN previene la disminución de la absorción

intestinal de Ca^{+2} porque evita la muerte de enterocitos duodenales por preservación de las defensas antioxidantes celulares y bloqueo de la vía apoptótica extrínseca.

[Volver a índice](#)

TEJIDO MUSCULAR

2006

17 β -estradiol inhibe la apoptosis en células musculares C2C12 mediante activación de la vía PI3K/AKT

Vasconsuelo AA, Boland RL.

Laboratorio de Química Biológica, Universidad Nacional del Sur (UNR). Bahía Blanca. Argentina.

Previamente demostramos que a concentraciones fisiológicas el 17 β -estradiol ejerce, a través de receptores no clásicos de estrógenos, efectos antiapoptóticos en células musculares esqueléticas de ratón C2C12 (mioblastos). En el presente estudio investigamos la participación de la vía PI3K/Akt en la acción de la hormona. Estudios inmunocitoquímicos utilizando microscopía confocal demostraron la activación de Akt por 17 β -estradiol. La estimulación de Akt no se observa cuando las células son tratadas con Ly294002, sugiriendo la participación de PI3K. Asimismo, ensayos de Western blot con anticuerpos anti-PARP evidenciaron un efecto inhibitorio del estrógeno sobre el clivaje de PARP causado por H_2O_2 (1 mM) el cual fue abolido por Ly294002 (25 μM) o Wortmanina (0,1 μM). También, Ly294002 (25 μM) bloqueó la inhibición que la hormona induce sobre la liberación de citocromo c promovida por H_2O_2 . Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que la acción antiapoptótica del 17 β -estradiol en células musculares C2C12 involucra a la vía PI3K/Akt. Como la apoptosis desempeña un rol importante controlando el número de mioblastos que se transforman en miotubos maduros, dicho mecanismo podría participar en la regulación que los estrógenos ejercen sobre el crecimiento del músculo esquelético.

En células musculares esqueléticas el 17 β -estradiol y el calcitriol regulan la expresión de la oncoproteína c-fos a través de las cascadas MAPKS.

Ronda AC, Buitrago CG, Boland RL.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

En la línea celular de músculo esquelético C2C12 se expresan receptores para 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamina D $_3$ (calcitriol) y 17 β -estradiol (estradiol) pero las acciones de estas hormonas esteroideas han sido caracterizadas escasamente. En varios tipos de tejidos, el calcitriol y el estradiol ejercen efectos a través de la familia de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Anteriormente reportamos que el calcitriol rápidamente activa a p38 MAPK y estimula la proliferación de células musculares vía las quinasas de regulación extracelular (ERKs) 1/2. En el presente trabajo, análisis por inmunoblot con anticuerpos fosfoespecíficos revelaron que el estradiol también activa a ERK1/2 y a p38 MAPK aunque con un curso temporal más rápido que el calcitriol. La participación de las quinasas Src en la estimulación de las MAPKs por el calcitriol fue demostrada usando el inhibidor específico PP1. Además, en células transfectadas con un deoxiligonucleótido antisentido que bloquea la transcripción de c-Src, se redujo la fosforilación de p38 MAPK en respuesta al calcitriol. Investigamos actualmente si Src también participa en la activación de MAPKs por estradiol. Consecutivamente a la modulación de las cascadas MAPKS, ambas hormonas estimularon la fosforilación de los factores de transcripción Elk-1 y CREB en forma dependiente de la activación de ERK1/2. De relevancia, la fosforilación de Elk-1 inducida por

calcitriol y estradiol se correlacionó con un aumento en la expresión de la oncoproteína c-fos. También se observó un incremento en c-jun en células tratadas con estradiol pero no con calcitriol. Estos resultados demuestran que ambas hormonas regulan la expresión de genes tempranos con roles claves en la proliferación de células musculares a través de un mecanismo que involucra las cascadas de señalización ERK1/2 y p38 MAPK. La información obtenida contribuye a comprender la etiología de las miopatías caracterizadas por atrofia y debilidad muscular presentes en estados de déficit de calcitriol y en mujeres post-menopáusicas sin tratamiento hormonal de reemplazo.

Localización no-clásica de receptores de 17 β -estradiol en la línea muscular esquelética murina C2C12.

Milanesi LM, Russo de Boland A, Boland RL.

Laboratorio de Química Biológica, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina.

Varios grupos han aportado evidencias acerca del ligado de 17 β -estradiol a sitios asociados a membrana plasmática, mitocondria y retículo endoplásmico en distintas líneas celulares. Estos sitios de ligado extranucleares han sido caracterizados como entidades funcionales estructuralmente relacionadas con el receptor de estradiol (ER). Los objetivos de nuestro trabajo fueron obtener evidencias bioquímicas e inmunológicas sobre la existencia de las isoformas alfa y beta del ER con localización no-clásica en músculo esquelético utilizando como modelo experimental la línea celular murina C2C12. Mediante ensayos de competición a células enteras empleando [3H]17 β -estradiol y un exceso de esteroide no radioactivo, derivados macromoleculares de la hormona (estradiol-BSA y estradiol-peroxidasa), estereoisómeros (17 α -estradiol), agonistas (dietilstilbestrol) y antagonistas (ICI y tamoxifeno), demostramos la presencia de sitios específicos de ligado para 17 β -estradiol, con localización intracelular. Anticuerpos selectivos para ER α y ER β bloquearon los sitios de ligado y ensayos de competición con fracciones subcelulares aisladas demostraron que los mismos se encuentran localizados mayoritariamente en mitocondrias para la isoforma beta y microsomas para la isoforma alfa. Estudios de Western blot, Ligand blot y microscopía de fluorescencia convencional y confocal, utilizando distintos anticuerpos específicos para cada isoforma, evidenciaron que las entidades funcionales con localización no-clásica exhiben semejanza estructural con los ERs conocidos. Transfecciones transientes con sondas de siRNA, específicas para cada isoforma del ER, disminuyeron el ligado del esteroide y suprimieron la expresión de proteínas detectadas previamente por Western blot y microscopía de fluorescencia confocal, confirmando la distribución subcelular y las características estructurales y funcionales de los receptores de 17 β -estradiol en células musculares C2C12.

2007

Efecto anti-apoptótico del 17 β -estradiol en células de músculo esquelético mediado por la isoforma b del receptor de estrógeno

Vasconsuelo AA, Milanesi LM, Ronda AC, Russo de Boland AJ, Boland RL.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahia Blanca, Argentina.

En este trabajo se demuestra que el 17 β -estradiol, a través de receptores de estrógenos extra-nucleares (localizados en mitocondria, retículo endoplásmico y Golgi), regula la apoptosis en las células musculares esqueléticas C2C12. La hormona, a concentraciones fisiológicas, suprime la fragmentación del ADN, el clivaje de PARP y la liberación de citocromo c inducidos por H₂O₂ o etoposide. Esta acción protectora del esteroide involucra la rápida activación de la vía PI3K/Akt/Bad. La hormona, también en forma rápida y transitoria, incrementa la fosforilación de ERK 1/2 y p38 MAPK e induce la translocación de ERK 1/2 a la mitocondria. Se obtuvo evidencia sugiriendo un rol de ERK 1/2 y de la vía PI3K/Akt/Bad en los efectos anti-apoptóticos del 17 β -estradiol a nivel mitocondrial. Bloqueando con anticuerpos específicos o silenciando la expresión de los receptores de estrógenos α (ER α) y β (ER β) con siRNAs, reveló que el ER β media en

mayor grado que el ER a la acción anti-apoptótica del 17 β -estradiol. Es más, se demuestra que el efecto protector de la hormona requiere la participación de la proteína de shock térmico HSP27. El 17 β -estradiol induce rápidamente la fosforilación de HSP27 y a tiempos de exposición prolongados induce su expresión. Ensayos de inmunocitoquímica y co-inmunoprecipitación demuestran la colocalización e interacción de las formas fosforilada y no fosforilada de la chaperona con el ER β en la mitocondria. Estos resultados sugieren que la señal anti-apoptótica desencadenada por el 17 β -estradiol en células musculares está mediada por el ER β y requiere la rápida activación de Akt y ERK 1/2 y la participación de HSP27. Los datos contribuyen a aclarar la etiología de la sarcopenia asociada a estados de déficit de estrógenos.

17 β -estradiol y supervivencia celular en células musculares: HSP27 un nuevo blanco en la regulación de la apoptosis?

Vasconsuelo A, Ronda AC, Milanesi L, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Previamente evidenciamos que en la línea celular C2C12 de músculo esquelético de ratón, la hormona esteroidea 17 β -estradiol inhibe la apoptosis a través de los receptores estrogénicos ER α y ER β , involucrando a las vías de señalización PI3K/Akt y ERK1/2. En el presente trabajo se demuestra que la chaperona HSP27 es un mediador del mecanismo molecular activado por la señal del estrógeno en las células musculares C2C12. Después de 40 min de tratamiento con 17 β -estradiol a concentraciones fisiológicas, aumenta la expresión de dicha proteína. Para analizar si este efecto tiene relación con la acción antiapoptótica de la hormona, usamos quercetin, un inhibidor de las HSPs. Bajo estas condiciones el estradiol es incapaz de bloquear la apoptosis. Análisis de Western blot usando un anticuerpo contra caspasa-3, mostraron que la hormona inhibe, a través de la vía ERK1/2, la activación de caspasa-3 inducida por H₂O₂. En presencia de quercetin, esta inhibición por el esteroide no se observa. Ensayos de coimmunoprecipitación e inmunocitoquímica con microscopía confocal evidencian que HSP27 interactúa con ER β en la mitocondria. Asimismo, demostramos que en presencia de la hormona, HSP27 interactúa con caspasa-3. Dicha interacción no se observa en células apoptóticas. Estos hallazgos tienen potencial importancia en miopatías asociadas a desregulación de la apoptosis, ya que la modulación de los niveles proteicos de HSP27 representaría una nueva forma de terapia para dichas patologías

2009

Rol protector de hormonas sexuales en apoptosis del músculo esquelético.

Pronsato L, Ronda A, Milanesi L, Vasconsuelo A, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

La pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético, patología conocida como sarcopenia, es una condición frecuente durante el envejecimiento. Conduce a incapacidad motora pudiendo resultar en internación y mortalidad. Puesto que los niveles de estrógenos y/o testosterona disminuyen con la edad, la sarcopenia se ha asociado al déficit de hormonas sexuales. Aunque los mecanismos moleculares involucrados en esta patología no están totalmente dilucidados, existen evidencias indicando que la apoptosis es en parte responsable de la pérdida de miocitos en la adultez. Coincidentemente, se ha observado mayor grado de apoptosis en ratas adultas con atrofia muscular aguda. En trabajos previos demostramos que el 17 β -estradiol (E2) inhibe la apoptosis en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12 a través de los receptores de estrógenos (ERs) con localización no clásica. Asimismo evidenciamos la participación de PI3K/Akt, MAPKs y HSP27 en dicho proceso. En este estudio, usando *siRNAs* específicos para silenciar las isoformas del ER, comprobamos que el E2 activa ERK2 involucrando a ER α . En cambio, la activación de p38 MAPK es independiente de ERs. A su vez, confirmamos que el E2 puede inhibir la apoptosis a

través de las MAPKs en cultivos primarios de músculo esquelético de ratón. Estas investigaciones demuestran también que la testosterona bloquea la apoptosis de forma similar al E2. Las alteraciones morfológicas típicas de la apoptosis, tales como la fragmentación nuclear, desorganización del citoesqueleto, reorganización/disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c inducidos por H_2O_2 , fueron suprimidas al preincubar las células C2C12 con testosterona. Se requieren estudios adicionales para establecer un paralelismo entre los mecanismos de acción de ambas hormonas, que podrían estar implicados en patologías del músculo asociadas a apoptosis. Los datos presentados aquí profundizan el conocimiento de las bases moleculares de la sarcopenia relacionada con estados de déficit de hormonas sexuales.

Participación de caveolina-1 en la regulación de C-SRC, cascadas MAPKS y localización del VDR por $1,25(OH)_2$ -vitamina D_3 en células musculares esqueléticas.

Buitrago C, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

Previamente demostramos que el $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D_3 [$1\alpha,25(OH)_2D_3$] induce respuestas rápidas no-transcripcionales mediante la activación de cascadas MAPKs en la línea celular de músculo esquelético C2C12. Sin embargo, no hay información sobre el mecanismo molecular involucrado en la iniciación de la señal del $1\alpha,25(OH)_2D_3$ a través de estas vías. Componentes de los microdominios lipídicos de la membrana plasmática han sido implicados en efectos no-genómicos de esteroides. En este estudio investigamos el rol de las caveolas y caveolina-1 (cav-1) en la fosforilación de MAPKs y la activación de c-Src por el $1\alpha,25(OH)_2D_3$. Cuando células C2C12 proliferativas fueron pre-tratadas con metil-beta-ciclodextrina (M β CD), un agente disruptor de caveolas, bajo condiciones en las cuales la morfología celular no es afectada y no se observan signos de apoptosis, la activación de ERK 1/2, p38 MAPK y c-Src dependiente del $1\alpha,25(OH)_2D_3$ fue suprimida. Resultados similares se obtuvieron por tecnología de ARNi donde silenciando la expresión de cav-1 se abolió la fosforilación de c-Src y MAPKs inducida por el $1\alpha,25(OH)_2D_3$. Ensayos de inmunocitoquímica confocal y de co-inmunoprecipitación demostraron que cav-1 colocaliza con c-Src en zonas contiguas a la membrana plasmática en condiciones basales. El tratamiento con la hormona redistribuyó estas proteínas dentro del citoplasma y el núcleo y desacopló su colocalización. También se investigaron cambios en la localización del VDR en respuesta al $1\alpha,25(OH)_2D_3$ en las células C2C12. Imágenes de microscopía confocal revelaron que la hormona induce la translocación del VDR a la membrana plasmática y que este evento es suprimido por M β CD. En estudios preliminares se observó que el $1\alpha,25(OH)_2D_3$ promueve la asociación del VDR con c-Src. En conjunto, estos datos sugieren que las caveolas intactas participan en etapas “upstream” tempranas en la transducción de la señal del $1\alpha,25(OH)_2D_3$ vía c-Src-MAPKs y que el VDR y la cav-1 están involucrados en los eventos rápidos disparados por la hormona en células musculares esqueléticas.

2010

Rol de la testosterona en la vía intrínseca de la apoptosis en músculo esquelético.

Pronsato L, Boland R, Milanesi L.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

La apoptosis comprende un conjunto de eventos que culmina en la autodestrucción/muerte celular, sin inflamación ni daño a los tejidos circundantes. Datos experimentales obtenidos con animales de edad avanzada muestran la activación de la apoptosis en músculo esquelético, contribuyendo este proceso a la patogénesis de la sarcopenia. Dado el papel central que desempeñan las mitocondrias en la inducción y regulación de la muerte celular programada, las investigaciones se han centrado en la apoptosis mionuclear impulsada por estas organelas. Anteriormente demostramos que la testosterona protege frente a la apoptosis inducida por H_2O_2 en células

musculares C2C12. Los cambios típicos de la apoptosis como fragmentación nuclear, desorganización del citoesqueleto, reorganización/disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c inducidos por el H_2O_2 , son inhibidos cuando las células son previamente expuestas a la hormona. En este trabajo, identificamos eventos moleculares que ocurren durante el efecto antiapoptótico de la testosterona sobre las células C2C12. A tiempos cortos de exposición al H_2O_2 , las células activan un mecanismo de defensa el cual consiste en la fosforilación de ERK2, Akt y Bad y en un aumento en la expresión de la proteína HSP70. A tiempos largos de tratamiento con el agente apoptótico, se observa defosforilación de las proteínas antes mencionadas, liberación de citocromo c, clivaje de PARP y fragmentación del DNA. Sin embargo, cuando las células son tratadas con testosterona, previo al H_2O_2 , observamos inactivación de Bad, incremento de los niveles de actina, traslocación de la HSP90 a mitocondria y disminución de los niveles de la proteína apoptótica Bax. Estos resultados muestran un importante rol del esteroide en la regulación de la vía apoptótica intrínseca mitocondrial. Si bien se requieren estudios adicionales para establecer las bases moleculares de la sarcopenia relacionada al déficit de testosterona, estos datos nos permiten comenzar a elucidar los mecanismos mediante los cuales la hormona protege frente a la apoptosis en músculo esquelético.

17 β -estradiol regula negativamente el rol proapoptótico de Bax en células musculares esqueléticas.

Ronda A, La Colla A, Stockman G, Boland R, Vasconsuelo A.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

El músculo esquelético es blanco de la acción estrogénica. Patologías degenerativas de la masa muscular como la sarcopenia observada en mujeres menopáusicas se deben a la disminución de los niveles de estrógeno. Asimismo, esta hormona es importante en el mejoramiento de la masa muscular en casos de atrofia. Aunque no se conocen totalmente los mecanismos moleculares que desencadenan la sarcopenia, existen evidencias que sugieren que la aceleración de la pérdida de miocitos y de la fuerza muscular relacionada con la edad ocurriría via un proceso apoptótico. También se ha reportado que una apoptosis elevada de los miocitos en ratas seniles conduce a la atrofia muscular. Previamente evidenciamos que el 17 β -estradiol (E2) inhibe la apoptosis en células musculares esqueléticas C2C12. En este trabajo se demuestra que la proteína proapoptótica Bax se encuentra unida a la proteína citoplasmática 14-3-3 y a ERK. Cuando las células musculares son tratadas con E2 la interacción Bax/14-3-3 aumenta y el complejo Bax/ERK disminuye, esto último en concordancia con la translocación de ERK a mitocondrias inducida por la hormona. El estímulo apoptótico con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) induce la disociación de Bax/14-3-3 y aumenta la interacción Bax/ERK, efectos que son inhibidos por el pretratamiento con E2. Además, por citometría de flujo mostramos que el H_2O_2 disminuye el potencial de membrana mitocondrial, cambio que no se observa en células tratadas con E2 antes de la inducción de apoptosis. Estos hallazgos involucran a Bax en la regulación negativa de la apoptosis muscular por el E2 afectando la función mitocondrial.

2011

Rol del receptor de andrógenos en el efecto protector de la testosterona frente a la apoptosis en músculo esquelético.

Pronsato L, Boland R, Milanese L.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

La apoptosis puede considerarse un proceso programado y activo de muerte celular, genéticamente controlado, que puede ser activado por diversas señales extracelulares, situaciones de estrés o señales específicas de muerte celular. En nuestro laboratorio demostramos que la testosterona ejerce un efecto protector frente a la apoptosis inducida por H_2O_2 en las células musculares C2C12.

Observamos reversión de los cambios típicos que provoca este evento en la célula (fragmentación nuclear, desorganización del citoesqueleto, reorganización/disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c) tras el tratamiento con testosterona previo a la inducción de apoptosis. Los sucesos moleculares que se activan y que involucran a la mitocondria como organela *target*, se han comenzado a elucidar. En este trabajo demostramos no solo la participación del receptor de andrógenos (AR) en el efecto protector de la testosterona, sino también la localización no clásica del mismo en microdominios y mitocondrias. El agregado de flutamida (antagonista no esteroideo específico de la testosterona que actúa inhibiendo la unión de ésta al AR) previo al tratamiento con la hormona y el H₂O₂, reduce los efectos protectivos del esteroide. Para demostrar esto fueron analizados los niveles de activación y expresión de proteínas como MAPKs, ERK1/2, Akt, 14-3-3, miembros de la familia Bcl-2 y PARP, así como también la localización subcelular de algunas de ellas (Bax y 14-3-3) por Western blot. También se evaluó el estado de polarización de la membrana mitocondrial por citometría de flujo, empleando la sonda fluorescente JC-1. A su vez, se demostró la localización no clásica del AR en microdominios (específicamente caveolas y *rafts*) y mitocondrias mediante ensayos de competición empleando el esteroide tritiado, ensayos de Western blots a fracciones subcelulares y gradientes de sacarosa, y estudios de inmunocitoquímica y microscopía confocal a células enteras utilizando anticuerpos específicos contra las formas fosforilada y total del AR. Los resultados presentados permiten asignarle al AR un rol activo en la mediación del efecto anti-apoptótico de la testosterona a distintos niveles según su localización subcelular: núcleo (mediador de la respuesta genómica); mitocondria (mediador de la vía intrínseca), microsomas (mediador de las respuestas mediada por proteínas de membrana).

Modulación de Akt dependiente del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante la proliferación y diferenciación de células musculares esqueléticas

Buitrago C, Arango N, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

Previamente reportamos que la hormona $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D₃ [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] induce respuestas rápidas no-genómicas a través de la activación de Src y MAPKs en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. En este trabajo investigamos la modulación de Akt por la hormona. Las células C2C12 constituyen un modelo apropiado para estudiar la miogénesis debido a que pueden permanecer en la etapa proliferativa (mioblastos) o diferenciarse en fibras musculares. En células C2C12 proliferativas, el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ activa Akt por fosforilación de Ser473 en forma dependiente del tiempo (5-60 minutos). Cuando estas células son pre-tratadas con metil-beta-ciclodextrina para desensamblar los microdominios caveolares, la activación de Akt inducida por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fue suprimida, indicando que es necesaria la acción de la hormona a nivel de las caveolas para la señalización intracelular posterior. Resultados similares fueron obtenidos cuando la expresión de caveolina-1 fue silenciada con siARN. PI₃K y p38 MAPK (pero no ERK1/2) participan en la activación de Akt dependiente de la hormona en los mioblastos. La intervención de p38 MAPK en la fosforilación de Akt parece ocurrir a través de la proteína MK2 (*MAPK-activated protein kinase 2*). Además, demostramos que Src participa en la fosforilación de Akt por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ utilizando el inhibidor PP2 y oligonucleótidos antisentido que suprimen la expresión de Src. Observaciones preliminares implican a PI₃K en los efectos proliferativos de la hormona sobre los mioblastos. Durante las etapas tempranas de la diferenciación de células C2C12 (determinada por el aumento la expresión de MHC y miogenina), observamos que el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también incrementa la fosforilación de Akt (sin afectar sus niveles proteicos) y la activación de Src. De relevancia, en esta etapa celular Src y PI₃K están involucradas en la modulación positiva de Akt y en el aumento de la expresión de MHC y miogenina inducido por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, de acuerdo con el rol de la hormona en promover la diferenciación de las células musculares. En conjunto, estos resultados sugieren que la activación de Akt, vía Src, PI₃K y p38 MAPK, está asociada a la regulación por $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de la miogénesis en las células C2C12.

Rol antiapoptótico del 17 β -estradiol en músculo esquelético

Vasconsuelo A, Ronda A, La Colla A, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

Inicialmente, describimos una localización no clásica para ambos receptores de estrógenos (ERs) en la línea celular C2C12 y en tejido de músculo esquelético de ratón. El ER β fue detectado exclusivamente en mitocondria y el ER α en mitocondria y región perinuclear. Dado que las mitocondrias tienen un rol clave en la apoptosis, la ubicación subcelular de los ERs podría asociarse con la regulación de la apoptosis por 17 β -estradiol (E2) en células musculares. Precisamente, hemos demostrado que el E2, a concentraciones fisiológicas, inhibe la apoptosis inducida por H₂O₂, involucrando al ER α y β . En el mecanismo antiapoptótico activado por E2, participan las vías PI3K/Akt/Bad y MAPKs y HSP27. Demostramos que el esteroide inhibe la fragmentación del ADN, el clivaje de PARP y caspasa-3, la liberación de citocromo c y Smac/DIABLO de las mitocondrias, inducidos por H₂O₂. En este trabajo, presentamos estudios de citometría de flujo con el colorante catiónico JC-1, mostrando que el H₂O₂ induce una pérdida del potencial de membrana mitocondrial, que es prevenida por E2, lo cual podría responder a una continua activación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (MPTP). Por ello, evaluamos por microscopía, la funcionalidad del MPTP con calceína-AM. Observamos la pérdida de fluorescencia verde mitocondrial de la calceína en las células tratadas con H₂O₂. Sin embargo, esta pérdida de fluorescencia fue evitada cuando las células fueron preincubadas con E2 y, a continuación, tratadas con H₂O₂. Nuestros estudios han mostrado un importante rol de E2 en la regulación de la apoptosis en células musculares con una acción clara a nivel mitocondrial. Los datos presentados aquí profundizan el conocimiento de las bases moleculares de miopatías por apoptosis relacionadas con estados de déficit de estrógenos.

2013

La señalización de ERK: un evento clave en las acciones antiapoptóticas del 17 β -estradiol en músculo esquelético.

Ronda AC, Boland R

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

En estudios previos demostramos que el 17 β -estradiol (E2) protege a las células musculares esqueléticas de la apoptosis inducida por H₂O₂ a través de la vía mitocondrial. Específicamente, se observó que la hormona preserva la integridad y el potencial de la membrana mitocondrial involucrando la activación de la señalización de ERK. En el presente estudio, usando la línea celular de músculo esquelético C2C12 como modelo experimental, investigamos en mayor profundidad la acción del E2 sobre las mitocondrias y el rol de ERK. Los ensayos de Western blot e inmunocitoquímica mostraron que el E2 activa a ERK y luego induce su translocación a mitocondrias. Mediante el uso del inhibidor farmacológico U0126 se evaluó la contribución de la vía ERK en la regulación por la hormona de la actividad de la citocromo c oxidasa complejo IV (COXIV), una enzima clave en la respiración mitocondrial celular. Los resultados evidenciaron que el E2, a través de la activación de ERK, aumenta la actividad de COXIV. Los ensayos de coimmunoprecipitación revelaron que el estrógeno promueve la interacción entre COXIV y ERK. Por el contrario, el H₂O₂ disminuyó la función enzimática de COXIV; sin embargo, la preincubación de las células con E2 antes de la inducción de la apoptosis evita dicho efecto involucrando la vía ERK. En resumen, nuestros datos demuestran que, en las células mioblásticas C2C12, el E2 induce la estimulación y translocación de ERK a mitocondrias y, a su vez, previene la alteración de la actividad de COXIV causada por estrés oxidativo. Estas observaciones indican que la señalización de ERK es un *target* importante para el estrógeno en sus efectos antiapoptóticos sobre las células musculares. Nuestros resultados contribuyen al conocimiento de la acción de supervivencia del E2 en mioblastos satélite y su relación con la sarcopenia dependiente de la edad.

Rol del AR, ER, PKC δ , JNK Y MnSOD en el efecto antiapoptótico del 17 β -estradiol y la testosterona en células C2C12 de músculo esquelético.

Pronsato L, La Colla A, Milanesi L, Boland R, Vasconsuelo A

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

El 17 β -estradiol (E2) y la testosterona (T) actúan en casi todos los tejidos, incluido el músculo esquelético. En el envejecimiento, este tejido puede presentar patologías como la sarcopenia asociada con niveles hormonales bajos que causan desregulación de la apoptosis. En trabajos previos mostramos que el E2 y la T inhiben la apoptosis inducida por H₂O₂ en células C2C12. El objetivo de nuestra investigación es profundizar el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la acción antiapoptótica de ambas hormonas. Aquí demostramos que el E2 aumenta la expresión y actividad de la superóxido manganeso dismutasa (MnSOD). Diversos ensayos farmacológicos e inmunológicos involucran al receptor de estrógenos (ER) en estos acontecimientos. Además, la expresión de la MnSOD disminuye cuando las células son tratadas con H₂O₂, efecto que es inhibido por el E2. También mostramos que en la acción apoptótica del peróxido de hidrógeno participan PKC δ y JNK, las cuales están inactivas cuando las células son pretratadas con E2. Experimentos con el antagonista flutamida implicaron al receptor de andrógenos (AR) en la acción antiapoptótica de la T. Los datos bioquímicos e inmunológicos señalan una localización mitocondrial y microsomal del AR en las células C2C12. Los fraccionamientos en gradiente de sacarosa demuestran su presencia en *rafts* y caveolas. Además, el AR interacciona con caveolina-1, asociación inhibida por el tratamiento con T, sugiriendo que el AR se desplaza desde la membrana hacia compartimentos intracelulares. Nuestros estudios contribuyen al conocimiento del mecanismo por el cual estas hormonas regulan cascadas de señalización, esclareciendo la base molecular de miopatías asociadas con la desregulación de apoptosis por estados de deficiencia hormonales.

2014

Efecto de la testosterona sobre la regulación de la expresión de proteínas y genes relacionados al daño por estrés oxidativo en células C2C12

Pronsato L, La Colla A, Vasconsuelo A, Boland R, Milanesi L

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca, Argentina.

La sarcopenia, patología que provoca la pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético en la adultez, ha sido asociada al déficit de hormonas sexuales, como los andrógenos y estrógenos. Los estudios a nivel molecular indican que la apoptosis podría ser el mecanismo responsable de la pérdida de miocitos contribuyendo a su patogénesis. En el músculo, la principal fuente de mionúcleos adicionales para el crecimiento muscular lo proporcionan un número residual de mioblastos que escapan al desarrollo y persisten como "células satélites". La línea de músculo esquelético murino C2C12 empleada en este trabajo, en estado proliferativo, es equivalente a las "células satélites" activadas que rodean a las fibras musculares. Algunos trabajos previos de nuestro grupo demostraron que durante la apoptosis, las células musculares C2C12 responden de manera bifásica al agente apoptótico H₂O₂ culminando, finalmente, en el proceso de muerte celular programada. La testosterona, en concentración fisiológica, protege a las células de este evento en distintos niveles: morfológico, fisiológico, bioquímico y molecular. En este trabajo se evaluaron algunos de los componentes *upstream* de las rutas de señalización clásicas de la apoptosis, que actuarían o no como factores de transcripción y que podrían desencadenar, finalmente, la respuesta apoptótica. En paralelo, se evaluó el papel de la testosterona durante la activación de estas señales. Finalmente se determinaron los niveles de expresión de genes relacionados con eventos proapoptóticos y antiapoptóticos y la capacidad de la hormona de regularlos. Observamos por Western blot e inmunocitoquímica, que el estrés oxidativo provocado por la exposición al H₂O₂, induce en C2C12, la activación de p53 de manera tiempo-dependiente, con un nivel máximo de fosforilación a la 1-2 horas de tratamiento. La activación de p53, inducida por el H₂O₂, es reducida

por el tratamiento previo con testosterona. Una de las formas con que p53 induce apoptosis es mediante la regulación positiva de la expresión de p66Shc, una proteína adaptadora que amplifica la generación de H_2O_2 mitocondrial. Nuestros trabajos demostraron que el tratamiento hormonal previo al estímulo apoptótico reduce los niveles de activación de p66Shc y su localización mitocondrial inducidos por el H_2O_2 . En paralelo, la testosterona redujo la activación de JNK inducida por el H_2O_2 . JNK estaría actuando como un activador de p66Shc, debido a que el tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa reduce casi por completo la activación, en presencia de H_2O_2 , no solo de JNK sino también de p66Shc. Finalmente, por ensayos de PCR en tiempo real, se determinaron los niveles de ARN mensajeros de genes proapoptóticos y antiapoptóticos, luego del tratamiento a distintos tiempos con H_2O_2 evaluándose también, el efecto del tratamiento hormonal previo al estímulo oxidativo. Se demostró que la hormona es capaz de reducir el efecto del H_2O_2 sobre la regulación de los niveles de ARN mensajero de los genes evaluados. La hormona favorecería, entonces, la expresión de genes relacionados con la supervivencia respecto de aquellos genes apoptóticos y antiproliferativos, ejerciendo de esta manera su efecto protector a nivel de la expresión génica.

VDR y p38 MAPK están involucrados en la modulación de la miogénesis por el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ en células de músculo esquelético

Irazoqui AP, Heim N, Boland RL, Buitrago CG.

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur, CONICET-Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

Previamente reportamos que el VDR participa en los eventos relacionados con la proliferación y diferenciación celular desencadenados por el $1\alpha,25(OH)_2$ -vitamina D₃ [1,25D] en células C2C12 de músculo esquelético. Específicamente, varios estudios realizados el año pasado demostraron que el 1,25D promueve la expresión de la ciclina D₃ y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) en forma dependiente del VDR. En este trabajo, presentamos datos que indican que p38 MAPK también participa en el mecanismo por el cual el 1,25D estimula la miogénesis. La actividad de p38 MAPK fue inhibida a través del pretratamiento de las células con el compuesto SB203580. Los estudios de la progresión del ciclo celular, llevados a cabo por citometría de flujo usando el colorante yoduro de propidio, evidenciaron que el tratamiento con la hormona induce un arresto de las células en la fase G0/G1, efecto que es dependiente de la activación de p38 MAPK. La sobreexpresión de la ciclina D₃ por el 1,25D fue suprimida en presencia del inhibidor SB203580. En paralelo, detectamos un significativo aumento de los niveles de expresión de la miogenina inducido por la hormona solo cuando p38 MAPK estaba activa, indicando que el arresto en la fase G0/G1 es un evento prodiferenciativo donde es requerida p38 MAPK. En concordancia con estas observaciones determinamos que p38 MAPK está también implicada en el incremento dependiente de la hormona de los inhibidores de CDKs p21Waf1/Cip1 y p27Kip1. De importancia, nuestros estudios muestran que p38 MAPK participa en el aumento de la expresión de VDR promovido por el 1,25D. Estos resultados indican que p38 MAPK está involucrada en el control del ciclo celular por el 1,25D en células de músculo esquelético, mediante un mecanismo dependiente del VDR y de p38 MAPK, por el cual la hormona modula la miogénesis.

El efecto antiapoptótico del 17β-estradiol en células de músculo esquelético involucra a PKCδ, JNK y p66Shc

La Colla AB, Pronsato L, Milanesi LM, Boland RL, Vasconsuelo AA

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

La hormona 17β-estradiol (E2) actúa sobre diversos tejidos no asociados a la reproducción, entre los que se incluye al músculo esquelético. Hemos demostrado que el E2 en concentraciones fisiológicas previene la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en mioblastos de músculo esquelético. El objetivo del presente trabajo es profundizar el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la acción antiapoptótica del E2 en células musculares.

Observamos que el agente apoptótico activa a PKC δ y a JNK en células C2C12. Por ensayos de TUNEL usando inhibidores específicos mostramos que la activación de dichas quinasas media la apoptosis inducida por H₂O₂ en células de músculo esquelético. Además, ensayos de Western blot revelaron que PKC δ actúa corriente arriba de JNK. Y demostramos que E2 inhibe la activación de ambas quinasas, lo que conduce a la inhibición de la fosforilación y de la translocación a mitocondria de la proteína adaptadora p66Shc, la cual está asociada a estrés oxidativo. De importancia, el pretratamiento con E2 disminuyó los niveles de ARN mensajero de p66Shc, inducidos por el agente apoptótico. Mediante la utilización del colorante catiónico TMRM demostramos que el pretratamiento con E2 previene la pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) inducida por el H₂O₂, al inhibir la translocación mitocondrial de p66Shc. Finalmente, por qRT-PCR cuantitativa demostramos que E2 disminuyó los niveles de ARNm inducidos por el H₂O₂ de las proteínas apoptóticas PERP y Puma asociadas a la pérdida del $\Delta\psi_m$, mientras que aumentó los de la proteína antiapoptótica Bcl-2. En conjunto, nuestros resultados contribuyen al discernimiento de los mecanismos activados por el E2 que se traducen en un efecto protector frente a la apoptosis en células musculares. El conocimiento de estos mecanismos será de ayuda para encontrar nuevos blancos en el desarrollo de terapias para miopatías asociadas a desregulación de apoptosis por déficits hormonales.

2015

Efectos de glicósidos naturales del 1 α ,25(OH)₂D₃ versus la hormona sintética en la diferenciación de células musculares.

Gili V¹, De Genaro P¹, Bachman H², Boland R¹, Russo de Boland A¹.

1.INBIOSUR-CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina. 2.Herbonis AG, CH-4001 Basel, Suiza.

La presencia de derivados glicósidos de la hormona 1 α ,25 (OH)₂-vitamina D₃ en plantas permite la liberación gradual de la forma bioactiva libre de sus glicoconjugados por glicosidasas endógenas de tejidos animales. Esto se traduce en un aumento de la vida media de la hormona en sangre cuando se administran fracciones purificadas de plantas con fines terapéuticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el papel de 1 α ,25 (OH)₂D₃-glicósidos de extracto de hoja de *Solanum glaucophyllum* en comparación con la hormona sintética en la diferenciación miogénica de mioblastos. En las células de músculo esquelético C2C12, se observó que la masa celular, calculada como contenido de proteína vs. volumen, aumenta con la progresión de la miogénesis y se refleja en la morfología de las fibras musculares cultivadas. Los análisis por Western blot mostraron que 1 α ,25(OH)₂D₃-glicósido induce aumentos en la expresión de las proteínas específicas de músculo tropomiosina, miogenina y la cadena pesada de miosina (MHC). En el día 2 de diferenciación, 1 α ,25(OH)₂D₃-glicósido 1nM incrementó en un 20% (p<0,05) la expresión de tropomiosina y en un 80% (p<0,05) la de miogenina, siendo los efectos de menor magnitud a 10 nM. En el caso de la MHC, marcador para las células musculares maduras, 1 α ,25(OH)₂D₃-glicósido 1nM produjo un incremento del 50% al cuarto día de diferenciación. La localización celular de MHC y miogenina no se vio afectada por el tratamiento. Del mismo modo que la hormona sintética, la glicosilada de planta (1 nM) incrementó en un 60% (p<0,05) la actividad de la enzima creatina quinasa (CK) al segundo día de inducida la diferenciación. Los efectos fueron menores de 10 nM, tanto para la hormona sintética como para la glicosilada natural. El 1 α ,25(OH)₂D₃-glicósido, así como el 1 α ,25(OH)₂D₃ sintético aumentan la diferenciación del músculo *in vitro* como lo demuestran, por contraste de fase y microscopía de fluorescencia, el aumento en el índice de fusión y la morfología de las fibras musculares cultivadas. Estos resultados demuestran que los 1 α ,25(OH)₂D₃-glicósidos de planta exhiben al menos igual o mayor efecto sobre la diferenciación de mioblastos que la hormona de los animales, como se observa por los cambios inducidos en la masa celular y la morfología, la actividad de creatina quinasa y los niveles de miogenina y tropomiosina, lo que sugiere que el glicósido de la planta podría ser un sustituto efectivo más económico que la hormona sintética para promover el crecimiento muscular.

Mecanismos moleculares involucrados en el efecto protector del 17 β -estradiol y la testosterona frente a la apoptosis en células de músculo esquelético.

Pronsato L, La Colla AB, Vasconsuelo AA, Milanesi LM.

INBIOSUR, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina.

La pérdida de masa y fuerza muscular es una condición frecuente durante la vejez, conocida como sarcopenia. Aunque el mecanismo molecular subyacente en esta patología no está totalmente esclarecido, existen evidencias que asocian la pérdida de miocitos en la adultez con la apoptosis. De interés para nuestro trabajo, la sarcopenia ha sido relacionada con el déficit de hormonas sexuales observado en adultos mayores. Varios estudios de nuestro grupo han demostrado que tanto la testosterona (T) como el 17 β -estradiol (E2) protegen a nivel morfológico, fisiológico, bioquímico y molecular de la apoptosis inducida con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. Se ha establecido que estas células expuestas a H₂O₂ representan un fenotipo similar al músculo envejecido, constituyendo una herramienta útil para el estudio de la sarcopenia. El objetivo de este trabajo es profundizar el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la inducción de la apoptosis por H₂O₂ y en la acción antiapoptótica de ambos esteroides en células musculares. Hemos observado que el tratamiento con H₂O₂ induce la apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTm), la activación de p53 e incrementa los niveles de ARNm de p66shc, su fosforilación y translocación a mitocondria donde ejerce su papel apoptótico. Paralelamente, dicho tratamiento también induce la activación/fosforilación de JNK, PKD, PKC θ , PKC δ y PKC β actuando algunos de estos componentes *upstream* de la vía de p66Shc en la cascada apoptótica, pero no se observó la inducción de PKC α / β 2. El tratamiento con T o E2 previo a la inducción de apoptosis reduce la apertura del PPTm y los niveles de expresión y/o fosforilación de las proteínas evaluadas. Estos resultados concuerdan con el efecto que ambos esteroides ejercen sobre el músculo y aportan conocimiento sobre los mecanismos moleculares responsables de la sarcopenia asociada al envejecimiento, dándole un potencial rol a cada hormona en futuras estrategias terapéuticas.

[Volver a índice](#)

BIOMECÁNICA ÓSEA

2006

Evaluación original no-invasiva de la interacción del estado hormonal sexual con el control biomecánico de la estructura ósea humana.

Capozza RF, Cointy GR, Feldman S, Ferretti SE, Mortarino P, Castellini S, Ferretti MV, Ferretti JL. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario. Argentina.

Hemos demostrado que el mecanostato óseo adecua el diseño diafisario a la calidad mecánica de la compacta, optimizando la resistencia ósea a flexión y torsión, relevante para la lucha, en los esqueletos masculinos; y acumulando masa mineral, relevante para la gestación, en los femeninos. Las correlaciones entre indicadores tomográficos no ajustados de diseño (momentos de inercia para flexión y torsión, MIs, y) y de "calidad material" (vDMO cortical, vCtD, linealmente asociada a la rigidez del tejido, x) fueron siempre hiperbólicas (curvas de distribución/calidad, d/c) y distintas para cada sexo, con alto MI / baja vCtD en hombres; bajo MI / alta vCtD en mujeres preMP, y menor vCtD manteniendo el bajo MI en posMP. La alta variación alométrica intra e intersexual de los MIs nos impidió verificar si esos efectos reflejaban o no una modulación hormonal del trabajo del mecanostato. Para dilucidarlo, determinamos indicadores de masa (CMO, g), "calidad material" (vCtD, g/cm³) y distribución cortical (MIs, mm⁴) en scans tibiales de pQCT 38% proximales al tobillo, en 55 hombres, 75 mujeres preMP y 108 posMP normales de 25-85 años, sin fracturas. Para minimizar la variación alométrica, descartando asociaciones espúreas con talla, peso, largo óseo, etc, correlacionamos los MIs (y) con el CMO (x) de cada scan, obteniendo curvas de

distribución/masa (d/m) lineales muy significativas, paralelas para hombres y mujeres pre y postMP ($r=0.852, 0.931, 0.773$; $p<0.001$); y ajustamos los MIs en forma inédita a un valor común de CMO (AjMIs). Los AjMIs "cuantificarían" la eficiencia del mecanostato para mejorar el diseño diafisario (ganar MI), por unidad de masa mineral disponible, en mm⁴/g. Para eliminar las inevitables diferencias intersexuales (AjMIs mayores para hombres que para mujeres), también expresamos los MIs como los Z-scores de cada valor respecto de su corr espondiente curva d/m (+1 Z-score d/m de Mi = +1 DS de MI alrededor de la curva). Los Z-scores d/m de MI "calificarían" la eficiencia del mecanostato para distribuir la masa mineralizada disponible, con independencia de su monto y del sexo. Las nuevas hipérbolas d/c entre AjMIs y vCtD (hombres, $R^2=0.425$; preMP=0.404; posMP=0.491) fueron mucho más ajustadas que las obtenidas para MIs crudos ($R^2=0.154, 0.138, 0.150$; $p<0.001$), pero con menores diferencias de ordenadas que antes entre hombres y mujeres preMP, y casi coincidentes para mujeres pre y posMP. Los Z-scores d/m de MIs (y) correlacionaron lineal y negativamente con la vCtD (x; $p<0.001$) mostrando mayor vCtD para las mujeres preMP (desplazamiento a la derecha; ANCOVA, $p<0.001$), sin distinción entre hombres y mujeres posMP. Las nuevas hipérbolas d/c muestran que, aun descartando influencias alométricas, los hombres presentan una mejor arquitectura diafisaria (mecanostato más eficiente) que las mujeres, atribuible a los andrógenos, quizá con alguna interacción biomecánica; pero las mujeres posMP normales no difieren de las preMP respecto de esa eficiencia (las posMP disponen de menor masa, pero la distribuyen con igual eficiencia por unidad de masa que las preMP). Las curvas de Z-scores d/m vs vCtD muestran que los estrógenos no afectarían la calidad del trabajo redistribuidor de masa del mecanostato; pero que su ausencia podría reducir el balance de ese trabajo en términos de MI, según la remodelación intracortical "liberada" haya reducido la masa mineralizada disponible. La Z-scorización de las curvas d/c entre AjMIs y vCtD para hombres y para mujeres preMP provee referencia original para evaluar esta función del mecanostato en cualquier adulto.

Análisis morfométrico y mecánico óseo del tratamiento con ciclofosfamida. Evaluación del efecto residual.

Olivera MI, Martínez MP, Conti MI, Bozzini C, Bozzini CE, Alippi RM.

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Durante los últimos años, se observó un significativo aumento de toxicidad aguda y crónica en niños sometidos a terapia antineoplásica. Debido a que la incidencia de cáncer en los niños coincide con períodos de rápido desarrollo esquelético, el tratamiento con citostáticos genera disminución de la tasa de crecimiento y, por lo tanto, menor talla y osteoporosis en los adultos sobrevivientes. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto que dosis de 100 mg/kg de ciclofosfamida (CPA, Endoxan, Labinca), administradas ip durante los días 0, 7 y 21 del período experimental, ejercen sobre el crecimiento corporal, la morfometría cráneo-facial y el comportamiento mecánico de la diáfisis femoral en ratas inmaduras y el posible efecto residual del citostático. Ratas Sprague-Dawley hembras de 26 días de edad, controles y experimentales, fueron sacrificadas durante los días 28° y 128° (edad 54d y 152d, respectivamente). Cinco animales fueron sacrificados a T0 y los parámetros medidos considerados valores de referencia iniciales. Los estudios morfométricos se realizaron en los componentes cráneo-faciales y en fémur, mediante medidas tomadas entre puntos anatómicos estables de los huesos. La aptitud biomecánica fue ensayada mediante el "test de flexión a tres puntos" en un equipo Instron 4442. El tratamiento deprimió significativamente el crecimiento global y femoral ($p<0.05$), así como el del componente respiratorio craneal ($p<0.01$). CPA afectó la rigidez intrínseca del material ($p<0.01$), el momento de inercia ($p<0.01$) y la rigidez estructural de la diáfisis femoral ($p<0.01$). La depresión del crecimiento persistió significativamente hasta el final de la experiencia (152d de edad), acompañada de deterioro del diseño arquitectónico y de la resistencia a la deformación y a la fractura, con recuperación de la rigidez intrínseca del hueso cortical. Estos resultados sugieren que el tratamiento de ratas inmaduras con CPA deteriora el potencial de crecimiento compensatorio del hueso y la recuperación de la aptitud mecánica de la diáfisis femoral, como consecuencia del efecto residual del citostático. Proyecto UBACYT O-012 y CONICET PIP5501.

2009

Efecto de la intoxicación crónica con aluminio sobre la calidad biomecánica ósea en la rata inmadura post-hipóxica.

Dmytrenko G, Conti MI, Olivera MI, Bozzini C, Champin GM, Martínez MP.

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Aluminio (Al) es un elemento no esencial al cual estamos expuestos como resultado de la industrialización, el consumo de agua corriente y de medicamentos. Su administración crónica produce efecto negativo sobre el tejido óseo, afectando la síntesis de colágeno y la mineralización de la matriz ósea. Sus efectos son acumulativos y como resultado de ello la exposición a bajas dosis o el uso intermitente del metal se agregan a la carga total del mismo en el hueso. La hipoxia hipobárica (HX) es uno de los factores mejor conocidos como causa de estrés eritropoyético conduciendo a hipertrofia de la médula ósea eritropoyética pudiendo así afectar al hueso. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto crónico de la administración de Al sobre la estructura y la calidad biomecánica de la diafisis femoral frente al estrés producido por exposición a HX. Ratas hembra Sprague Dawley al destete fueron inyectadas con hidróxido de aluminio (Anedra) en dosis de 27 mg de Al elemental por Kg de peso corporal vía ip, durante 3 meses 3 veces por semana. Ratas controles fueron inyectadas con vehículo (glicerol 20%). Ambos grupos fueron separados en 2 subgrupos de n=9 cada uno según fueran mantenidos en aire normal (control normoxia=CNX y aluminio normoxia=AINX) o expuestos a hipoxia hipobárica en cámaras de altura simulada a una presión de 506,5 mbar (control hipoxia=CHX y aluminio hipoxia=AIHX). La antropometría general se evaluó mediante estimaciones seriadas de peso y longitud total. La morfometría femoral se realizó mediante medidas tomadas entre puntos anatómicos estables del hueso. Para determinar las propiedades mecánicas del hueso cortical, el fémur fue sometido a un test de flexión en un equipo Instron 4442. La administración de Al no afectó la antropometría general ni femoral. En relación con las propiedades estructurales, en los grupos mantenidos en NX, el Al disminuyó significativamente la resistencia a la fractura (Wf) y el límite elástico (Wy) no encontrándose diferencias significativas en la resistencia elástica a la deformación (Wy/dy). En los grupos expuestos a HX hubo disminución ($p<0.01$) en dichas propiedades estructurales, sin evidencias de efecto aditivo por la administración crónica de Al en HX. Los tratamientos por separado disminuyeron significativamente el módulo de elasticidad y el estrés en el punto de cesión, indicadores de las propiedades materiales intrínsecas del hueso, e incrementaron el momento de inercia ($p<0.01$), indicador geométrico de la eficiencia del diseño seccional, no observándose sinergismo entre ambos. El análisis de los resultados sugiere que la intoxicación crónica de ratas inmaduras con Al así como la exposición a HX producen deterioro de la calidad del material óseo y de la resistencia a la deformación y la fractura, evidenciada por la disminución de la capacidad máxima para soportar carga. El aumento del momento de inercia observado por efecto de ambos tratamientos indica un mejoramiento de la distribución arquitectónica del material posiblemente con el objeto de normalizar la resistencia ósea. Sin embargo, en las condiciones ensayadas no se observó efecto aditivo en el grupo que recibió ambos tratamientos en forma conjunta. Proyecto: UBACyT O407.

Efectos tempranos de la estimulación mecánica sobre la expresión de esclerostina en los osteocitos del hueso alveolar.

Bozal CB, Sánchez LM, Mandalunis PM, Ubios AM.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Los osteocitos como mecanotransductores ejercen regulación sobre las células efectoras de la remodelación ósea. En los últimos años el descubrimiento de la proteína esclerostina como inhibidor de la formación ósea ha sido objeto de estudio en diversos trabajos *in vitro* e *in vivo*. Esta proteína, producto del gen *SOST*, es expresada exclusivamente por los osteocitos. Recientemente se encontró que los niveles de esta proteína se reducen dramáticamente 24 hs después de la aplicación de cargas en el hueso en asociación directa a la distribución de la fuerza, sugiriendo que

la reducción es magnitud-dependiente (Robling *et al*, 2008). Se desconocen los efectos inmediatos de las fuerzas mecánicas sobre la expresión *in vivo* de esclerostina, como así también la diferente acción que fuerzas compresivas y traccionales pudieran ejercer sobre dicha expresión. El objetivo del presente trabajo fue evaluar *in vivo* la expresión temprana de esclerostina en los osteocitos del hueso alveolar sometidos a fuerzas compresivas y traccionales de distinta magnitud. Se utilizaron 18 ratas Wistar machos de 200 grs de peso corporal promedio, divididas en 3 grupos: GI: control, GII: fuerza liviana (16 g), GIII: fuerza fuerte (230 g). Los animales se sacrificaron a 1h de aplicadas las fuerzas. Para inducir las fuerzas se utilizó un modelo de ortodoncia experimental con arco de canto que provoca la movilización en bloque de los primeros molares superiores de la rata hacia la tabla palatina del alvéolo dentario. Este modelo nos permite generar fuerzas compresivas hacia la tabla alveolar palatina y fuerzas traccionales en la tabla alveolar vestibular. Los maxilares superiores se fijaron en formol buffer, se descalcificaron en EDTA, se procesaron histológicamente y se obtuvieron cortes para tinción con HE e inmunomarcación para esclerostina. Se midió la actividad ósea sobre la superficie y se midieron la cantidad de osteocitos positivos para esclerostina en áreas predeterminadas para cada tabla. Los valores se expresaron como medias y desviaciones estándar y se evaluaron estadísticamente mediante los tests ANOVA, Kruskal-Wallis y Dunnett según correspondiere. Los resultados mostraron que las fuerzas traccionales produjeron una reducción significativa del 30% en la expresión de esclerostina en los grupos experimentales (GII y GIII) con respecto al control. El grado de reducción en la expresión de esclerostina no mostró diferencias en función de la magnitud de la fuerza ejercida. Las fuerzas compresivas mostraron una reducción significativa del 22% en la expresión de esclerostina pero sólo ante las fuerzas leves (GII). La actividad ósea sobre la superficie no mostró diferencias en los grupos experimentales con respecto al control. Nuestros resultados evidencian que los niveles de esclerostina *in vivo* se ven sensiblemente reducidos en forma temprana ante la aplicación de fuerzas mecánicas en el hueso, independientemente de ser fuerzas compresivas o traccionales. Sin embargo, las fuerzas traccionales que se asocian con la activación de la formación ósea, muestran mayores reducciones en el nivel de expresión de la proteína que las fuerzas compresivas. Nuestros hallazgos confirman claramente que la reducción en la expresión de esclerostina está directamente relacionada con la función mecanotransductora de los osteocitos. Dado que es la primera vez que se estudian los cambios a tan corto tiempo de la expresión de esclerostina *in vivo* y diferencialmente ante fuerzas compresivas y traccionales, como conclusión podemos indicar que la regulación de la remodelación ósea mediada por los osteocitos frente a fuerzas mecánicas se asocia con una marcada disminución en la expresión de esclerostina en forma temprana.

Efecto dosis-dependiente de propranolol sobre la competencia mecánica ósea en un modelo animal de retardo del crecimiento.

Lezón ChE, Olivera MI, Bozzini C, Champín G, Alippi RM, Boyer PM.

Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio evidenciaron que el propranolol (P) atenúa el deterioro de la competencia biomecánica ósea en un modelo de retardo del crecimiento por restricción global, leve y crónica (ED), ejerciendo un efecto preventivo a través del incremento de la masa cortical y de la optimización de su distribución espacial. Se ha sugerido que el P produciría efectos paradójales sobre los osteoblastos comportándose como un agonista y/o agonista inverso según la dosis administrada probablemente en respuesta a la activación diferencial de vías de señalización mediadas por los beta adrenoreceptores acoplados a proteína G. El objetivo del presente estudio fue evaluar en el ED, el efecto de diferentes dosis de P sobre las variables morfométricas y biomecánicas del esqueleto apendicular. Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar de 21 días. Los animales se dividieron en 8 grupos: Control (C), C + P3.5 (CP3.5), C + P7 (CP7), C + P10.5 (CP10.5), ED, ED + P3.5 (EDP3.5), ED + P7 (EDP7) y ED + P10.5 (EDP10.5). Los animales C con/sin P recibieron una dieta para roedores *ad libitum*; los ED con/sin P recibieron por cada 100 gr de peso corporal un 80% de la misma dieta que los C, durante 4 semanas (T4). Propranolol 3.5, 7 y 10.5 mg/Kg/día fue inyectado ip 5 días a la semana durante 4 semanas en CP3.5 y EDP3.5, CP7 y ED7, y CP10.5 y EDP10.5, respectivamente. A T4 los animales se sacrificaron por sobreexposición a éter y se extrajeron los fémures. Los huesos fueron estudiados

morfométricamente. Para los estudios biomecánicos, los fémures fueron sometidos a un test de flexión a tres puntos en un equipo Instron modelo 4442. Los gráficos carga/deformación obtenidos permitieron determinar las siguientes propiedades estructurales óseas: resistencia o carga de fractura, carga elástica límite y rigidez óseas. Las propiedades materiales del hueso cortical, módulo de elasticidad de Young y estrés elástico límite se determinaron por expresión de las propiedades mecánicas estructurales en función de las siguientes propiedades geométricas: Área ósea de sección y momento de inercia del área calculado para flexión. La restricción leve y crónica produjo efectos negativos sobre el crecimiento global ($p < 0.001$), el esqueleto apendicular ($p < 0.05$) y las propiedades estructurales y geométricas óseas ($p < 0.001$), confirmando estudios previos realizados en nuestro laboratorio. P no tuvo efectos sobre los parámetros morfo-antropométricos evaluados en ninguna de las dosis administradas. A 3.5 mg/Kg/día, P no previno los efectos negativos del estrés nutricional sobre la aptitud mecánica. Sin embargo, P mejoró la competencia biomecánica ósea en los animales ED con dosis de 7 y 10.5 mg/Kg/día, con un máximo de respuesta a 7 mg/kg/día ($p < 0.001$). Los resultados sugieren que en el presente modelo de estrés nutricional, los efectos de P sobre las propiedades estructurales óseas son dependientes de la dosis empleada. Las modificaciones resultantes podrían ser debidas a efectos de la droga sobre la distribución espacial del material. Las diversas respuestas observadas frente dosis crecientes de P podrían ser el resultado, al menos en parte, de modificaciones del sistema OPG/RANKL, vía efectora final de la osteoclastogénesis, relativas a la eficacia intrínseca del fármaco y/o a fenómenos de sensibilización de adrenoceptores dosis-dependiente. UBACyT O004.

2012

Análisis biomecánico de hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con monofluorofosfato y zoledronato.

Brance ML, Brun LR, Moreno H, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Argentina.

La remodelación ósea es un mecanismo destinado a mantener la función y estructura ósea. Es conocido que el monofluorofosfato (MFP) aumenta la formación ósea y el zoledronato (Z) disminuye la resorción ósea. Se ha planteado la hipótesis que el efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación, debido a los factores de crecimiento liberados de la matriz ósea. La administración de dieta hipercálica simultáneamente con MFP y la posterior administración de Z contribuirían a mantener el efecto osteoformador del MFP. Ya ha sido demostrado el efecto anabólico de la terapéutica tratada a nivel de la masa ósea medida por DEXA e histomorfometría. El objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades biomecánicas del hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con MFP y Z con modificaciones simultáneas de la remodelación ósea por administración de dietas con diferente contenido de calcio. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas ($n=7$ /grupo) fueron ovariectomizadas (OVX), alimentadas con dieta hipocálica por 30 días, tratadas con MFP y dieta hipercálica por 60 días y finalmente con Z y dieta hipercálica hasta finalizar el tratamiento (OVX.G3). Se realizaron controles: Sham: cirugía simulada; OVX: OVX sin tratamiento; OVX.G1: OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z y dieta normocálica; OVX.G2: OVX con dieta hipo e hipercálica sin tratamiento. El experimento tuvo una duración de 150 días. Sobre ambos fémures se realizaron ensayos biomecánicos de flexión a tres puntos para evaluar tejido cortical y ensayo de compresión para evaluar tejido trabecular. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM. Se realizó t de Student para datos independientes comparando Sham versus OVX, y cada uno de los grupos tratados versus OVX. * indica diferencias significativas ($p < 0,05$). A 30 días el grupo Sham presentó mayor fuerza de fractura ($141,20 \pm 5,06^*$ vs $127,80 \pm 6,98$ N) que OVX, con igual rigidez ($502,9 \pm 49,0$ vs $503,2 \pm 54,9$ N/mm), y aumento del momento de inercia de sección transversal (CSMI) ($5,70 \pm 0,26^*$ vs $4,87 \pm 0,35$ mm⁴), lo cual informa una distribución más eficiente del material a nivel cortical. A nivel trabecular se encontró menor fuerza de fractura ($20,0 \pm 2,7^*$ vs $62,8 \pm 9,9$ N), menor rigidez ($207,7 \pm 31,7^*$ vs $1154,0 \pm 267$ N/mm²) y menor energía absorbida ($1,6 \pm 0,3^*$ vs $2,5 \pm 0,9$ mJ) en el grupo OVX vs Sham explicando la disminución del tejido óseo trabecular observada previamente por histomorfometría. A 150 días se observó que OVX₁₅₀.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la

flexión comparado con el grupo OVX ($227,30 \pm 5,70^*$ vs $206,70 \pm 4,99$ N). A su vez el CSMI permaneció estable, es decir que conservó la distribución del material, pudiendo explicarse por una mejor propiedad del mismo evaluada por el módulo de Young ($7,47 \pm 1,74$ vs $5,43 \pm 0,76$ GPa). El grupo OVX₁₅₀.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la compresión ($42,42 \pm 5,42^*$ vs $26,78 \pm 3,96$ N), fuerza máxima ($71,77 \pm 5,99^*$ vs $55,71 \pm 5,47$ N) y rigidez ($608,9 \pm 108,4^*$ vs $258,4 \pm 48,3$ N/mm) con respecto a OVX, pudiendo explicarse por el aumento del tejido óseo trabecular hallado previamente por histomorfometría, y a su vez presentó un aumento del módulo de Young ($0,21 \pm 0,04^*$ vs $0,09 \pm 0,02$ GPa) reflejando una mayor rigidez en el tejido óseo de este grupo. Conclusiones: El tratamiento secuencial con MFP y Z luego de un período de dieta hipocálcica produjo a nivel cortical aumento de la fuerza de fractura sin cambios en la rigidez conservando la distribución del material y aumento del módulo de Young. A nivel trabecular el hueso presentó mayor fuerza de fractura, rigidez y módulo de Young. Estos cambios no se deben ni a la dieta únicamente ni al tratamiento farmacológico solo.

Z-scorización original de curvas de referencia de “distribución/masa” y de “distribución/ calidad” obtenidas por pQCT en la tibia humana para evaluar la eficiencia del mecanostato óseo en la clínica

Cointry RF, Reina P, Nocciolino L, Grappiolo I, Feldman S, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico y Laboratorio Biología Osteoarticular, Ingeniería de Tejidos y Terapias Emergentes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Argentina.

El mecanostato óseo controla la rigidez estructural de casi todos los huesos, tendiendo a homogenizar la distribución y a minimizar las intensidades de las fuerzas que la estructura ósea opone a las cargas deformantes por unidad de área (stress) y de las inevitables deformaciones producidas. Para conseguirlo, re-distribuye constantemente el tejido mineralizado disponible en función del uso mecánico en cada sitio esquelético, orientando la modelación trabecular y cortical según la dirección e intensidad de las deformaciones sensadas por los osteocitos. La eficiencia de este control podría medirse determinando el grado de adecuación de la distribución del tejido duro en función 1. de su asequibilidad y 2. de la deformabilidad del tejido, en cada sitio esquelético y para cada clase de deformación. En un estudio seriado empleando pQCT en la tibia humana (scans cada 5% de la longitud del hueso, sitios S5 a S95) de hombres y mujeres jóvenes sedentarios o deportistas, demostramos que esas relaciones pueden evaluarse correlacionando indicadores de la distribución del tejido cortical (momentos de inercia del área cortical para flexión y torsión, MIs) con indicadores de su asequibilidad (CMO cortical) y de su rigidez (vDMO cortical, CtD) en cada punto del hueso, obteniendo, respectivamente, curvas que llamamos de distribución/masa (d/m) y de distribución/calidad (d/c). En este trabajo, a partir de esos datos, seleccionamos los métodos más adecuados para Z-scorizar curvas d/m y d/c para diagnóstico, que luego determinamos para los sitios estándar del aparato, a 14 y 38% de altura tibial (S14 y S38), en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP sanos, sedentarios, de 25 a 85 años. Las curvas d/m del estudio seriado fueron todas únicas para ambos sexos y tipos de actividad, con mayores ajustes hacia el centro del hueso que hacia los extremos ($r=0.45$ a 0.85); pero mostraron distintas pendientes para cada sitio. Esto impidió analizar conjuntamente datos de distintos sitios; pero permitió seleccionar el sitio estándar S38 ($r=0,84$, $p<0,001$) como el más adecuado para su Z-scorización. Las curvas d/c seriadas fueron independientes de la actividad, pero mostraron ordenadas (MIs) más altas y abscisas (CtD) más bajas para los hombres en todos los sitios (ANCOVA, $p<0,001$ siempre), con similar distribución de ajustes. Esto permitió seleccionar los datos conjuntos de S25 a S75 para la Z-scorización, pero separadamente para varones y mujeres ($r=0,87$ y $0,81$, $p<0,001$). En base a esa información, se Z-scorizaron los datos del sitio S38 de la muestra mayor, obteniéndose gráficas de referencia d/m para hombres y mujeres pre-MP juntos, y d/c separadas para hombres y mujeres pre-MP, referidas a los MIs para flexión ántero-posterior y para torsión. Los datos de mujeres post-MP se desplazaron significativamente a la izquierda y abajo (menor MI para cada valor de CtD) comparados con las gráficas de referencia para pre-MP. Un chequeo preliminar del método, analizando datos disponibles de cirróticos crónicos y dializados renales, mostró similar desplazamiento en ambos casos. Los Z-scores de las relaciones d/m y d/c

obtenidos en cada individuo se consideraron indicativos del estado funcional de su mecanostato óseo. Quedó definido así un recurso original, simple y efectivo, para evaluar no-invasivamente el estado funcional del mecanostato en hombres y mujeres, independiente de la edad y de la actividad física, propuestamente apto para establecer y evaluar el grado de deterioro de la función del mecanostato en osteopenias de etiología metabólica, sujeto a ulterior validación mediante estudios masivos.

2013

La disminución de la absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus transcurre con alteración del sistema antioxidante.

Rodríguez VA, Peralta López ME, Rivoira MA, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostraron que el estrés oxidativo duodenal está asociado a disminución de la absorción intestinal de calcio. El objetivo de este trabajo fue analizar el sistema antioxidante duodenal en un modelo experimental de diabetes mellitus (DM). Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad, las cuales se dividieron en controles y tratadas con estreptozotocina (60 mg/kg de peso) en buffer citrato 100 mM (pH 4,5) después de 12 horas de ayuno. Se determinó la glucosa en suero y orina antes de la inducción y 5 días, 1 mes y 2 meses después de la misma. Las ratas se consideraron diabéticas con valores de glucemia superiores a 250 mg/dl. Se cuantificó la calcemia, la fosfatemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los diferentes tiempos. El glutatión (GSH) total, la actividad de fosfatasa alcalina (FA) y enzimas del sistema antioxidante (superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT)) se determinaron en mucosa duodenal por espectrofotometría. Los resultados revelaron que las ratas diabéticas presentaron mayores niveles de HbA1c que las controles en todos los tiempos. Los niveles de calcemia y fosfatemia fueron similares entre ratas controles y diabéticas en los tres tiempos estudiados. La actividad enzimática de FA fue significativamente más baja en las ratas diabéticas que en las controles a los 5 días y al mes, en cambio a los 2 meses fue mayor en las ratas diabéticas. El contenido de GSH disminuyó en las ratas diabéticas en comparación con el de las ratas controles en los tres tiempos. La actividad de SOD no se modificó mientras que la de CAT aumentó en las ratas diabéticas de 5 días y 1 mes de inducción volviendo a los valores de las ratas controles a los 2 meses post-inducción. En conclusión, existen alteraciones en el sistema antioxidante en el duodeno de ratas diabéticas, que se ponen en evidencia por la disminución de GSH y el incremento de la actividad de CAT, lo cual podría impactar en la absorción intestinal de calcio, contribuyendo a la desmineralización ósea en la DM.

Dieta aterogénica: su impacto sobre la tibia de rata.

Núñez F¹, Gubert MJ³, Gómez Echarren MP², Rodríguez P², Friedman SM², Gamba CA^{1,2}.

Cátedras de: 1.Histología y 2.Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina y 3.Licenciatura en Producción de Bioimágenes, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

En estudios previos hemos centrado nuestra atención en la mandíbula. En el presente estudio se especula que la modelación ósea de la tibia, podría estar alterada por el consumo de una dieta aterogénica en ratas. Ratas Wistar macho (n=12) al destete se lotearon por peso en 2 grupos (sin diferencias de peso inicial; $p > 0,05$): Control (C) y experimental (E). C recibió dieta stock para roedores (pellets) y E una dieta aterogénica (pellets+grasas saturadas+colesterol) durante 7 semanas (7s) se monitoreó antropometría y consumo de dieta. A 7s en suero (mg/dl) el perfil lipídico-lipoproteico aterogénico: colesterol total (col-T), triglicéridos (TG), col HDL y noHDL, confirmaron la aterogenicidad de la dieta. En las tibias izquierdas se midieron: peso seco (Ps), longitud (L), alto (Eal) y ancho (Ean) epifisarios y ancho diafisario (Dan) (Vernier $\pm 1:20$ mm). Las derechas se fijaron en formol-buffer fosfato al 10%; se decalcificaron en EDTA (pH 7,2) e

incluyeron en parafina. Cortes orientados transversalmente en la diáfisis media -estandarizado- coloreados con hematoxilina-eosina permitieron realizar las mediciones: transversales total (Tt) y en las corticales (C1 y C2) (ua=unidades arbitrarias). Análisis estadístico: test t de Student (nivel de significación $p < 0,05$). Resultados (media $\pm$ DE): a 7s no hubo diferencias antropométricas ni en la ingesta ($p > 0,05$), E mostró un mayor Dan (271 ± 12 vs 259 ± 3 mm; $p = 0,039$) que se confirmó histológicamente con Tt (2271 ± 195 vs 2045 ± 132 ua; $p = 0,041$). Las restantes medidas macroscópicas de la tibia y las microscópicas C1 y C2 no mostraron diferencias significativas ($p > 0,05$). Estos resultados sugieren que una dieta aterogénica influiría en la forma definitiva de la tibia, indicando que la modelación ósea, podría estar alterada por el consumo elevado de grasas saturadas y colesterol cuando no se evidencia a nivel antropométrico. Clínicamente esto podría corresponder a un hueso más vulnerable.

Efecto de la yerba mate sobre el tejido óseo en ratas

Brun LR, Lombarte M, Brance ML, Moreno H, Maher C, Retamozo C, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El consumo de yerba mate en la Argentina es habitual. Por su contenido de cafeína tendría efecto negativo sobre el hueso. Sin embargo, un trabajo recientemente publicado (Conforti y col. Bone 2012) muestra, en mujeres postmenopáusicas tomadoras de mate (más de 1 litro/día en los últimos 5 años), una mayor densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral y cuello femoral analizado por DEXA. Dado que el mencionado trabajo sólo demuestra un aumento de la DMO, este trabajo tuvo como objetivo estudiar el efecto de la yerba mate sobre las propiedades biomecánicas del tejido óseo. Para ello ratas Sprague Dawley hembras de 7 semanas ($n=8$ /grupo) fueron divididas en 3 grupos: 1. Ratas ovariectomizadas (OVX) que recibieron mate cocido como bebida (grupo Yerba [Y]). 2. Ratas OVX que recibieron agua de bebida (grupo Control [C]); 3. Otro grupo fue sometido a una cirugía simulada (grupo Sham [S]). El consumo de yerba mate se realizó *ad libitum* e inmediatamente post OVX. El mate cocido se preparó con 12,5 g de yerba mate por litro de agua a 90°C. La duración del experimento fue de 90 días. Para analizar las propiedades biomecánicas se emplearon los fémures a los que se les realizó ensayo de flexión a tres puntos para evaluar tejido cortical y ensayo de compresión para evaluar tejido trabecular. El ensayo de compresión se llevó a cabo sobre un corte transversal de 2,5 mm de espesor y una superficie plana de 7,068 mm² para ejercer la fuerza. Para evaluar el momento de inercia de corte transversal y variables indicadoras de la calidad del material (stress y modulo de Young) se determinaron el diámetro total y medular (software ImageJ 1.40, NIH) empleando cortes transversales de 1 mm al 50% del fémur utilizando una sierra de baja velocidad (IsoMet. Buehler Ltd. Illinois. USA). Además se analizó el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) de la tibia a través de una radiografía realizada en simultáneo con un patrón de calcio y analizada por un software específico (ImageJ 1.40, NIH). Los resultados se expresan como media $\pm$ EE. A nivel del tejido cortical no se halló diferencia significativa entre los grupos Control y Yerba: fuerza de fractura (N): C=117,5 $\pm$ 3,7 vs Y=121,4 $\pm$ 2,2; fuerza máxima (N): C=119,6 $\pm$ 4,1 vs Y=124,5 $\pm$ 2,5; energía absorbida (mJ): C=59,6 $\pm$ 6,8 vs Y=67,9 $\pm$ 6,2; rigidez (N/mm): C=167,8 $\pm$ 20,4 vs Y=207,3 $\pm$ 25,8; CSMI (mm⁴): C=9,7 $\pm$ 2,3 vs Y=9,7 $\pm$ 1,9; Las variables indicadoras de calidad del material no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados: Ultimate stress (MPa): C=72,8 $\pm$ 7,7 vs Y=75,6 $\pm$ 11,0; Módulo de Young (GPa): C=0,6 $\pm$ 0,2 vs Y=0,8 $\pm$ 0,3. A nivel trabecular entre los grupos Control y Yerba sólo se encontró diferencia significativa en el valor de fuerza máxima aplicada (N): C=41,6 $\pm$ 2,6 vs Y=30,5 $\pm$ 3,4. El resto de los parámetros no mostraron diferencias entre los grupos Control y Yerba. En ambos grupos, tanto a nivel cortical como trabecular, las determinaciones fueron menores que en el grupo Sham por efecto de la OVX. El CMO y la DMO no mostraron diferencias significativas entre los grupos Control y Yerba: CMO (mg Ca²⁺ de la tibia): C=1,80 $\pm$ 0,08 vs Y=1,79 $\pm$ 0,20; DMO (mg/cm²): C=1,26 $\pm$ 0,07 vs Y=1,22 $\pm$ 0,16. Se concluye que los huesos de ratas que recibieron yerba mate no presentan mejor DMO ni mejores propiedades biomecánicas que los huesos de ratas controles. Se está evaluando el tejido trabecular por histomorfometría y el efecto de la yerba mate sobre la absorción intestinal de calcio.

Glutamina previene la inhibición de la absorción intestinal de calcio desencadenada por menadiona mediante bloqueo del estrés oxidativo y la apoptosis de enterocitos.

Díaz de Barboza GE, Benedetto MM, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D “Dr Fernando Cañas” Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba. Argentina.

Glutamina (GLN) es un aminoácido con propiedades antioxidantes y antiapoptóticas en diferentes tejidos expuestos a drogas pro-oxidantes. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que la administración de menadiona (MEN) disminuye la absorción intestinal de calcio mediante estrés oxidativo y muerte por apoptosis de células epiteliales duodenales. Es este trabajo, nos propusimos estudiar el posible rol protector de GLN en relación con el efecto inhibitorio causado por MEN sobre la absorción intestinal de calcio. Para ello, pollos Cobb-Harding (*Gallus gallus domesticus*) de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (Cargill, SACI, Córdoba) recibieron 1 g de GLN/Kg de peso corporal por vía gastrointestinal y/o 2,5 μ mol de MEN/Kg de peso corporal por vía intraperitoneal (60 ó 90 min. después). Se permitió la acción conjunta de ambas drogas por 30 min. Los animales controles se trataron con vehículo. La absorción intestinal de calcio se determinó mediante la técnica del asa ligada *in situ* empleando Ca^{45} como trazador. Se cuantificó el contenido de glutatión intracelular (GSH) mediante método enzimático y en homogeneizados de mucosa duodenal se midió la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), por métodos espectrofotométricos. Se determinó la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL y la expresión de proteínas pro y anti-apoptóticas por inmunohistoquímica empleando anticuerpos específicos. Los resultados mostraron que la administración de GLN 60 ó 90 min previos a la inyección de MEN previno la disminución de la absorción intestinal de Ca desencadenada por la quinona. El pretratamiento con GLN permitió mantener el contenido de GSH intracelular y la actividad de las enzimas SOD y CAT a valores similares a los de los controles. El incremento del 30% en el número de células TUNEL positivas desencadenado por MEN se evitó por la administración previa de GLN en los tiempos estudiados. La determinación inmunohistoquímica de las proteínas pro-apoptóticas reveló que GLN bloquea el incremento en la expresión de citocromo c, FAS y FASL desencadenado por MEN en enterocitos. La inmunotinción para la molécula Bax no se modificó con los tratamientos de MEN ni de GLN. La expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl2 y calbindina D28k disminuyó después del tratamiento con MEN. La administración previa de GLN sólo impidió la disminución de Bcl2 desencadenada por la quinona. Los resultados expuestos anteriormente permiten concluir que GLN protege a las células epiteliales duodenales frente al estrés oxidativo desencadenado por MEN mediante preservación de las defensas antioxidantes celulares como lo indican los niveles de GSH y la actividad de SOD y CAT. Probablemente, esta defensa antioxidante trae aparejada el arresto de la apoptosis desencadenada por MEN, bloqueando la activación de las vías extrínseca (mediada por Fas-FasL) e intrínseca (a través de citocromo c) y preservando la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl2. GLN ejercería así protección de la absorción intestinal de calcio, mediante mantenimiento del número de enterocitos con capacidad de absorción del catión.

Efecto de la acción de prebióticos sobre la biodisponibilidad de calcio en un modelo de osteopenia establecida

Bryk G^{1, 2}, Gonzales-Chaves MMS^{1, 2}, Rio ME^{3,4}, Somoza J^{2,3}, Orzuza R¹, Portela Pita ML⁴, Zeni SN^{1,2,3}.

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal (FOUBA); 2.Sección de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina 3.CONICET 4.Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Antecedentes: La incidencia de osteoporosis correlaciona inversamente con la ingesta de Calcio (ICa). Por lo cual la mejor estrategia para evitar su déficit nutricional sería aumentar la ingesta; sin embargo, a nivel mundial se observa que la ICa permanece inadecuada independientemente de la edad y el nivel socioeconómico. En consecuencia, aumentar la absorción de Ca sería una

herramienta adecuada para optimizar la biodisponibilidad y por ende la salud ósea. De acuerdo a estudios previos el agregado a la dieta de oligosacáridos no digeribles (OND) como fructooligosacáridos y/o galactooligosacáridos favorece la absorción de Ca. Dichos prebióticos al ser fermentados por la flora colónica generan ácidos grasos de cadena corta, bajan el pH favoreciendo la absorción activa y pasiva de Ca. Objetivo: Evaluar el efecto del consumo de OND en dietas con bajo aporte de Ca sobre el desarrollo de flora colónica benéfica, la absorción de Ca y su relación con la salud ósea en ratas ovariectomizadas (OVX) osteopénicas. Materiales y Métodos: Ratas Wistar hembras (190-220 g) fueron OVX y permanecieron sin tratamiento durante 45 días. Luego fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: AIN93 con 0,5% de Ca (A5: Control); AIN93 con 0,3% de Ca (A3); formula láctea con una mezcla de OND (F+) 0,3% Ca y formula láctea sin agregado de OND (F-) 0,3% por un periodo adicional de 45 días. Se evaluó el consumo de alimento semanalmente. Al sacrificio se estudió el contenido de agua en heces, desarrollo de lactobacilos, pH del ciego, calcemia, fosfatemia (P), fosfatasa alcalina ósea (FAO), y CMO (g) y DMO (mg/cm²) del esqueleto total (ET) y subareas por DXA (Small Animal Software, Lunar DPX). Resultados (X±DE):

Dieta	Peso Final (g)	Consumo (g)	Contenido agua en heces (%)	Crecimiento de Lactobacilos (UFC/g Heces)	pH del ciego
A5	329±44	12,5±3,2	11,4±2,4	8,9±0,5	6,4±0,6
A3	327±31	10,1±1,5	13,7±3,4	8,6±0,4	6,6±0,5
F-	271±34	8,2±1,5	12,2±1,6	9,13±0,8	6,4±0,4
F+	273±32	10,3±1,8	64,6±7,8*	11,28±0,9*	5,0±0,4*

Dieta	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	FAO (UI/l)	CMO/Peso (mg/g)-ET	DMO (g/cm ²)-ET	DMO (g/cm ²)-Columna
A5	9,6±0,3	4,8±0,5	55±5	0,939±0,117	293,4±25,5	234±20
A3	9,8±0,3	5,0±0,5	55±6	0,984±0,089	285,6±6,4	229±11
F-	9,8±0,3	5,4±0,9	56±7	0,982±0,129	284,5±7,5	239±20
F+	10,2±0,5	5,9±0,6	55±9	1,055±0,158*	289,0±4,5	245±12**

(*) p<0,05 respecto a los grupos restantes. (**) p<0,05 respecto a A3

El agregado de OND benefició el desarrollo de flora benéfica, disminuyó el pH y aumentó el CMO de ET en forma significativa. Conclusión: Estos resultados sugieren que los OND favorecerían la biodisponibilidad de Ca en una dieta deficiente en dicho mineral y por ende la salud ósea. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral del bioquímico Gabriel Bryk y fue parcialmente subsidiado por CONICET, UBA, y Nutricia Bago.

¿La hipercolesterolemia nutricional agrava la enfermedad periodontal?

Costa OR¹, Antona ME¹, Martínez Reinoso J¹, Ferreira Monteiro AG¹, Zeni SN¹, Zago V², Friedman SM¹, Macri EV¹.

1.Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. 2.Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad periodontal se caracteriza por la respuesta inflamatoria de los tejidos de soporte dentarios (hueso alveolar, ligamento periodontal, etc.) ante la presencia de bacterias y toxinas de la placa bacteriana que pueden provocar la pérdida de dientes. En estudios previos realizados en nuestro laboratorio encontramos que la hipercolesterolemia también provoca disminución del volumen óseo y alteraciones estructurales en la mandíbula de la rata. Asimismo, bajo condiciones aterogénicas, los lípidos pueden afectar la viabilidad de las células óseas y ser candidatos

potenciales para la osteoporosis y acelerar la pérdida de piezas dentarias. Objetivo: Evaluar el efecto de la hipercolesterolemia nutricional sobre la masa ósea alveolar en ratas con periodontitis experimental (PE). Métodos: Se utilizaron ratas Wistar adultas hembras controles (C), alimentadas con pellets, o hipercolesterolémicas (HC). La hipercolesterolemia se generó por consumo de dieta aterogénica desde 2 semanas antes del inicio de la experiencia. El día 0 (peso C: 176 ± 10 g y HC: 175 ± 11 g) en ambos grupos se indujo PE, bajo anestesia, con inserción de ligadura unilateral alrededor del cerviz del primer molar de la hemimandíbula izquierda (C+L; HC+L); el molar contralateral se usó como control no tratado (C-L; HC-L). A $t=7$ semanas, los animales se pesaron y sacrificaron por punción cardíaca. En suero se midió el perfil lipídico-lipoproteico (mg/dl): colesterol total (colT), triglicéridos (TG) y colnoHDL. Las hemimandíbulas fueron resecadas y teñidas con azul de metileno (1 g/100 ml). Luego se tomaron: fotografías digitales (aspectos vestibular y lingual) y radiología digital (RVG Kodak 5100). La pérdida ósea alveolar (POA) se determinó macroscópicamente con un software de análisis de imágenes. Las fotografías se utilizaron para el análisis morfométrico de la POA por a) método de la distancia: promedio de 6 mediciones lineales (mm): 3 linguales y 3 vestibulares (mesial, central y distal) desde el límite amelocementario (LAC) a la cresta ósea alveolar (COA); b) método del área: de pérdida de masa ósea (mm^2) como la superficie radicular expuesta del molar (caras lingual y vestibular) delimitada por LAC, COA y límites oclusal, apical, mesial y distal. Las radiografías se utilizaron para las mediciones lineales del hueso de soporte periodontal (HSP) en la parte más coronal de la cúspide distal, parte superior de COA y ápice de la raíz distal. Las mediciones se expresaron como porcentaje. Un HSP alto indica < destrucción ósea. Análisis estadístico: T-test y ANOVA + SNK (nivel de significación $p < 0,05$). Resultados: a) Peso (final - inicial), C $56,02 \pm 5,7$ vs. HC $93,47 \pm 12,5$ ($p < 0,001$). b) HC presentó hipercolesterolemia (colT: 157 ± 24 vs 68 ± 12 mg/dl en C ($p < 0,001$). c) según distancia y área vestibular la POA fue mayor en los molares ligados, con un efecto sinérgico en los HC+L, sin diferencias en molares no tratados [distancia(mm): C+L $1,36 \pm 0,1$ < HC+L $1,59 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) y área vestibular (mm^2): C+L $2,99 \pm 0,4$ < HC+L $3,78 \pm 0,5$ ($p < 0,001$)]. d) Para HSP, indicador de defectos intraóseos no detectados por el método anterior, los resultados fueron (%): C-L $48,26 \pm 5,6$ > HC-L $38,70 \pm 3,5$ = C+L $36,36 \pm 5,5$ > HC+L $28,72 \pm 3,6$ ($p < 0,001$). Conclusión: Los resultados sugieren que en la rata adulta, la hipercolesterolemia provoca pérdida de masa ósea interradicular (según HSP) comparable a la agresión causada por la ligadura. La hipercolesterolemia ejerce un efecto adicional a la resorción ósea provocada por la PE. UBACyT 20020100100613.

2014

Modificación del material y las propiedades biomecánicas de hueso de ratas tratadas con fluoruro en combinación con sobrecarga mecánica ósea por actividad física

García VI, Fina BL, Lombarte M, Rigalli A

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR). Argentina.

El flúor es uno de los 20 elementos más abundantes de la corteza terrestre y está presente como fluoruro (F) en agua, vegetales, especies marinas y desechos industriales. En la actualidad, se utiliza en la prevención de caries, incorporado en productos de uso cotidiano como pasta dental y en muchos casos en agua de red. Sin embargo, en zonas donde las concentraciones de F en agua superan el límite recomendado por la Organización Mundial de la Salud (1,5 ppm), se han observado alteraciones óseas y metabólicas como la resistencia a la insulina. Varias investigaciones realizadas en nuestro laboratorio demostraron que la actividad física revierte la resistencia a la insulina provocada por el F, ya que el ejercicio podría no solo incrementar el número de receptores de glucosa sino que, al activar la remodelación ósea, aumentaría la captación de F por el hueso, disminuyendo su biodisponibilidad para otros tejidos. Si con el ejercicio se revierte la resistencia a la insulina inducida por F, es importante conocer cuáles serían las consecuencias de esta combinación sobre la biomecánica y calidad ósea. Es por esto que el objetivo de este trabajo fue evaluar la resistencia y composición del material óseo en animales que revirtieron la resistencia a la insulina por F con sobrecarga mecánica ósea (ejercicio físico). Se

utilizaron 4 grupos de ratas Sprague-Dawley (n=6 por grupo) en los que se evaluó la actividad física (40 min en cinta a 8 m/seg) y la ingesta de F (en agua de bebida 15 ppm): S: sedentarios y agua sin F; SF: sedentarios y agua fluorada; E: ejercicio y agua sin F, y EF: ejercicio y agua fluorada. A los 30 días se realizó la eutanasia y se obtuvieron los fémures para evaluar parámetros biomecánicos, contenido de fluoruro y densidad mineral ósea (DMO). Los análisis se realizaron con ANOVA a dos criterios con posttest LSD. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0,05$. La DMO (mg Ca/cm^2) fue significativamente mayor en los grupos que realizaron actividad física respecto del control, y aún mayor en el grupo que consumió F (S: $17 \pm 0,9c$; SF: $19 \pm 0,5bc$; E: $24 \pm 1,7ab$; EF: $27 \pm 3,2a$). A su vez, el contenido de F en huesos (mg F/g ceniza) aumentó significativamente en los grupos SF y EF (S: $0,3 \pm 0,03a$; SF: $1,4 \pm 0,2a$; E: $0,5 \pm 0,17b$; EF: $2 \pm 0,4b$), siendo también mayor en el grupo EF (al menos una letra igual entre dos valores indica que no existen diferencias significativas entre las medias de los grupos. Todas las letras distintas indican diferencias significativas). A pesar del mayor contenido de F en hueso en el grupo EF no hubo diferencias significativas en la fuerza máxima, la fuerza de fractura (Fx) ni rigidez cortical entre todos los grupos experimentales. A nivel trabecular, hubo una menor rigidez del grupo EF en comparación con el grupo S, sin cambios en la fuerza de fractura. Sobre la base de los resultados obtenidos se puede concluir que la realización de actividad física induce una mayor captación de F por los huesos de los animales, probablemente debido a que el estímulo mecánico activa la remodelación ósea propiciando un incremento en la incorporación de iones al tejido en desarrollo. Esto coincide con datos obtenidos en investigaciones anteriores y explicaría la reversión de la resistencia a la insulina causada por el F en animales que realizaron ejercicio, ya que provoca una disminución de F en plasma. Por otro lado, la DMO aumentó con la actividad física, y el efecto combinado de F y ejercicio generó el valor máximo de DMO. Estos resultados podrían deberse a que tanto el ejercicio como el F (en concentraciones adecuadas) son estímulos que activan la proliferación de osteoblastos y el depósito de minerales en el hueso, dos procesos que promueven la formación de tejido óseo. Los parámetros biomecánicos del grupo de ratas que realizó ejercicio y consumió agua con F no se ven alterados con respecto al control. Estos datos, junto a los datos de DMO, indicarían que el hueso con mayor contenido de F no sufre modificaciones en cuanto a la resistencia del tejido pero aumenta su DMO.

Evaluación biomecánica del efecto de alendronato y monofluorofosfato en un modelo de remodelación ósea en fémur de rata

Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A

Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Departamento de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina.

Introducción: Varios estudios previos han demostrado que los bifosfonatos, como el alendronato de sodio (AL), son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El fluoruro administrado como monofluorofosfato de sodio (MFP) estimula la formación e incrementa el volumen del hueso, efecto específicamente debido por la estimulación de la actividad osteoblástica. **Objetivo:** estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato vía subcutánea y de MFP vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 5 mM para MFP. Sesenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160 ± 20 g se dividieron en 4 grupos de 16 ratas cada uno. El primer grupo actuó como grupo control (C). Los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. El segundo grupo (AL) recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea profunda en el miembro posterior izquierdo. El tercer grupo (MFP) fue tratado con MFP en el agua de bebida durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica como el grupo control. El cuarto grupo (AL+MFP) recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y MFP por vía oral en el agua de bebida. Estos animales tuvieron acceso a agua corriente de red *ad libitum*. En la cirugía se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias y a través del decolado se llegó a exponer el hueso, realizando un defecto circular en la parte plana de cada tibia hasta llegar al hueso medular. Dicho defecto no fue

rellenado. Los sacrificios para la toma de muestras fueron a los 15, 30, 60 y 90 días. Se obtuvieron muestras de fémur en tiempos 15, 30, 60 y 90 días, que se incluyeron en solución fisiológica y mantenidos a -20°C para ser sometidas a ensayos biomecánicos. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). El nivel de significación fue $p<0,01$. Resultados: en nuestro trabajo, los ensayos biomecánicos determinaron un aumento de la rigidez para AL a los 60 días, así como también para AL y MFP a los 90 días. En cuanto a la combinación de los fármacos, los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativos en este parámetro (Bonferroni $p<0,01$). Tanto los tratamientos con AL, MFP y la combinación de ambos no resultaron estadísticamente significativos cuando se analizaron las variables biomecánicas de fuerza de fractura, energía absorbida y fuerza máxima soportada. Conclusiones: el hecho de que se hayan encontrado diferencias significativas en los ensayos biomecánicos pone de manifiesto la acción sistémica de los fármacos y no localizada. También se puede inferir que estas acciones no fueron deletéreas sino benéficas al aumentar la rigidez.

Efecto de la yerba mate sobre la médula ósea amarilla y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas

Nervegna MT, Lewicki M, Rodríguez J, Bozzini C, Mandalunis PM

Cátedra de Histología y Embriología y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Introducción: es conocida la osteopenia en mujeres posmenopáusicas por déficit de estrógenos y su prevención a nivel mundial basada principalmente en la mejora de hábitos alimentarios y/o fármacos antirresortivos. Un estudio clínico (Saraví et al., *Bone* 2012) postula un efecto protector del consumo crónico de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el hueso en mujeres posmenopáusicas. En un trabajo experimental previo realizado en nuestro laboratorio hemos demostrado que los animales ovariectomizados (OVX) que consumieron yerba mate (YM) mostraron una menor pérdida ósea en el hueso subcondral en relación con los animales OVX que solo consumieron agua de bebida (SAIO 2013). Esta diferencia indicaría un efecto protector de la yerba mate sobre la pérdida ósea producida por el déficit de estrógenos, probablemente debido al contenido de polifenoles con capacidad antioxidante. Con la edad y la osteoporosis hay un aumento de la adipogénesis en la médula ósea por diferenciación de células mesenquimáticas a adipocitos a expensas de una disminución en la diferenciación osteoblástica. Existe una relación inversa entre tejido adiposo y tejido óseo, en el cual a mayor cantidad de adipocitos menor cantidad de hueso y por lo tanto mayor riesgo de fractura. Por lo antedicho y continuando con nuestra línea de trabajo, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar histomorfométricamente la médula ósea amarilla y la biomecánica en huesos largos de animales OVX que consumieron YM. Materiales y Métodos: se utilizaron 32 ratas Wistar hembras de 186 ± 13 g, divididas en cuatro grupos: Grupo I: Sham+H₂O, Grupo II: Sham+YM, Grupo III: OVX+H₂O, y Grupo IV: OVX+YM. A los dos meses, los grupos III y IV fueron OVX y la eutanasia fue practicada dos meses después en todos los grupos (duración de la experiencia: 4 meses). Los grupos II y IV recibieron YM durante los 4 meses de experiencia: 2 meses previos de la OVX o SHAM y 2 meses posteriores. Luego de la eutanasia se extrajeron tibias y fémures. Los fémures fueron utilizados para el análisis biomecánico y las tibias se procesaron histológicamente para la obtención de cortes longitudinales que se colorearon con H&E. Mediante microfotografías digitalizadas se analizó en un área determinada de la médula ósea el siguiente parámetro histomorfométrico: porcentaje de médula ósea adiposa en relación con el área medular total MOA/AMT(%). Mediante el estudio de flexión a tres puntos en un equipo Instron 4442 se evaluaron las propiedades estructurales de la diáfisis femoral: carga de fractura, carga elástica límite y rigidez. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante ANOVA y test de Bonferroni para comparaciones múltiples, y t de Student para comparar grupos I vs. II y III vs. IV. Resultados: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las propiedades estructurales de la diáfisis femoral. En cuanto al MOA/AMT (%) los resultados obtenidos fueron: Sham+H₂O: $17,5\pm8,8$, Sham+YM: $16,7\pm5,9$, OVX+H₂O: $34,7\pm8,8$, OVX+YM: $24,3\pm4,3$. Grupos I y II vs. Grupo III $p<0,05$ y Grupo III vs. Grupo IV, $p<0,05$. Conclusiones: en el presente diseño experimental no se encontraron diferencias

significativas en las propiedades estructurales del fémur entre los grupos. Histomorfométricamente se ha observado que la YM en animales OVX disminuye la cantidad de médula ósea amarilla probablemente inhibiendo parcialmente la diferenciación de células mesenquimáticas a adipocitos y favoreciendo la osteoblastogénesis; el hallazgo está directamente relacionado con la menor pérdida ósea observada en estos animales, OVX+YM, en relación con los OVX+H₂O descrito en nuestro estudio previo. UBACyT 20020120100190BA.

2015

Evaluación del tejido óseo en ratones *knock-out* de fosfatasa alcalina intestinal.

Brun LR¹, Retamozo C¹, Terjes M¹, Millán JL², Rigalli A¹.

1.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina. 2.Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA.

Varios estudios previos revelaron que la fosfatasa alcalina intestinal (FAi) aumenta su actividad a medida que se incrementa la concentración luminal de Ca, lo cual lleva a una disminución en el pH luminal con la consiguiente disminución en la absorción de Ca. Asimismo, la absorción de Ca se halló incrementada cuando los experimentos se realizaron en presencia de L-fenilalanina como inhibidor de la FAi confirmando la participación de la FAi en la regulación de la absorción de Ca. Además, en ratones deficientes del gen de fosfatasa alcalina duodenal (Akp3^{-/-}) se demostró que los ratones FAi-KO absorben mayor cantidad de Ca por unidad de superficie de absorción que los ratones controles. Si el mayor calcio absorbido es dirigido al tejido óseo, este fenómeno debería reflejarse en los parámetros biomecánicos de ese tejido. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar los parámetros biomecánicos óseos en ratones FAi-KO en comparación con controles wildtype (WT). Para ello se emplearon ratones WT y FAi-KO hembras de 4 meses de edad, los cuales fueron alimentados desde el destete con una dieta conteniendo diferente contenido de Ca (1 o 2 g%); de esta manera se conformaron 4 grupos experimentales: WT + Ca 1 g% (n=10); WT + Ca 2 g% (n=10); KO + Ca 1 g% (n=6) y KO + Ca 2 g% (n=7). Los ensayos biomecánicos se realizaron en fémur y se llevaron a cabo mediante un instrumento con una celda de carga de 3 mV/V y 200 N de capacidad máxima y sensibilidad de 0,01 N. Los valores de voltaje y desplazamiento fueron adquiridos por un software (Biomedical data acquisition suite 1.0). Para la evaluación del tejido cortical se utilizó un ensayo de flexión a tres puntos con el cual se obtuvieron los siguientes parámetros: 1) fuerza de fractura; 2) fuerza máxima soportada; 3) rigidez del hueso; 4) energía absorbida. Para la evaluación del tejido trabecular se posicionó la epífisis proximal del fémur sobre una superficie plana, el extremo proximal del fémur apoyando la cabeza femoral de manera que la presión ejercida sobre el hueso produjera la fractura a nivel del cuello femoral. Se ejerció sobre este una fuerza a una velocidad constante de 0,012 mm/s hasta producir su fractura y se evaluó la fuerza de fractura, la fuerza máxima soportada y la energía absorbida. Los resultados se expresaron como media±EE y se analizaron empleando un análisis de la variancia a dos criterios de clasificación (ANOVA) considerándose significativo cuando p<0,05. Resultado: a nivel cortical no se observaron diferencias entre los grupos en los diferentes parámetros evaluados: fuerza de fractura, fuerza máxima, energía absorbida y rigidez. La evaluación de la resistencia a nivel del cuello femoral mostró diferencias significativas entre los grupos WT + Ca 1 g% y FAi-KO + Ca 1 g% tanto a nivel de la fuerza de fractura (WT + Ca 1 g%: 20,66±1,96 N; FAi-KO + Ca 1 g%: 28,71±1,67 N) como de la fuerza máxima soportada (WT + Ca 1 g%: 20,67±1,97 N; FAi-KO + Ca 1 g%: 28,78±1,69 N), sin diferencias entre los grupos que recibieron 2 g%. La energía absorbida fue mayor en los grupos KO respecto de los grupos WT. Estos resultados estarían sugiriendo mejores propiedades biomecánicas a nivel del tejido trabecular en los ratones FAi-KO, posiblemente por mejor calidad del material en lo que se refiere a contenido de calcio, pero esto debería confirmarse a través de la realización de densitometría y estudios histomorfométricos óseos.

Tratamiento secuencial con bifosfonatos y ranelato de estroncio: histomorfometría dinámica y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas.

Rodas JA, Díaz DH, Bozzini C¹, Mandalunis PM, Escudero ND.

Cátedra de Histología y Embriología y 1.Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). Argentina.

El tratamiento prolongado con agentes anticatabólicos, como los bifosfonatos, y los efectos adversos poco frecuentes pero severos como la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas atípicas hizo surgir la necesidad de alternativas para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Si bien en el año 2013, debido a la aparición de efectos cardiovasculares graves se revaluó el riesgo-beneficio de la utilización del ranelato de estroncio, se lo sigue utilizando con seguridad siguiendo sus nuevas indicaciones y contraindicaciones. Son escasos los estudios en la bibliografía que comparan *in vivo* el efecto del tratamiento secuencial de bifosfonatos y ranelato de estroncio (RSr). Por ello, y para continuar con investigaciones previas de nuestro laboratorio, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar en huesos largos el efecto de ambos fármacos administrados secuencialmente en animales ovariectomizados. Materiales y métodos: se utilizaron 32 ratas Wistar hembras de dos meses de edad. En el día 0 de experiencia todas fueron ovariectomizadas. El día 30 se comenzó con la administración de alendronato (ALN) en una dosis de 0,3 mg/kg/semana o vehículo durante 8 semanas. Una semana después de la administración de la última dosis de ALN o vehículo (semana 9), se inició la administración de RSr en el agua de bebida durante 4 meses en una dosis de 290 mg/kg/día; los grupos control recibieron solo agua corriente. Así, los grupos experimentales conformados fueron: G1: ALN+RSr, G2: ALN+AGUA, G3: VEH+RSr y G4: VEH+AGUA. Todos los animales recibieron 30 mg/kg de oxitetraciclina y 10 mg/kg de calcein *blue* dos semanas y dos días previos al sacrificio respectivamente. Los animales fueron eutanasiados a los 7 meses de experiencia. Se les extrajeron la tibia izquierda y fémur derecho. La tibia fijada en formol *buffer*, incluida en metacrilato de metilo y procesada para la obtención de cortes transversales a nivel de la diáfisis, se utilizó para el estudio del parámetro de histomorfometría dinámica mineral *apposition rate* (MAR) y el espesor cortical (Ct.Th). El fémur fue utilizado para la realización del test biomecánico de tres puntos para determinar la rigidez diafisaria (Wydy), carga elástica límite (Wy) y carga de fractura (Wf). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el test de ANOVA y el test de Bonferroni de comparaciones múltiples. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. Resultados: tibia: MS (%): G1: 0,19±0,08; G2: 0,17±0,08; G3: 0,14±0,06; G4: 0,22±0,05; p<0,05 (3vs4); Ct.Th: G1: 545,6±32,1; G2: 454,1±47,2; G3: 534,1±55,8; G4: 522,6±33,9; p>0,05. Fémur: Wydy(N/mm): G1: 398,8±50,1; G2: 421±36,7; G3: 384,8±47,5; G4: 317,4±70,2; p<0,01 (1vs4, 2vs4, 3vs4); Wy(N): G1: 111±17,8; G2: 116,1±30,1; G3: 104,8±12,4; G4: 78,4±14,3; p<0,05 (1vs4, 2vs4, 3vs4); Wf(N): G1: 171,9±32,4; G2: 178±30,7; G3: 169,1±15,7; G4: 134±24,1; p<0,05 (2vs4, 3vs4). Conclusión: en concordancia con hallazgos previos en hueso esponjoso subcondral, en nuestro modelo la combinación de ALN con RSr es tan eficaz como el efecto residual del ALN y la administración aislada de RSr para mejorar las propiedades biomecánicas de los huesos. Los datos obtenidos en el presente estudio indicarían, además, que el RSr no tendría un efecto anabólico sino que mejoraría la calidad del material óseo. UBACyT 20020120100190BA, Vet M Lewicki, Prof Dr RL Macchi, GADOR SA.

2016

Evaluación del tejido óseo trabecular en ratones *knock-out* de fosfatasa alcalina intestinal.

Brun LR¹, Lombarte M¹, Cornejo A¹, Villarreal L¹, Millán JL², Rigalli A¹

1.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina. 2.Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, Estados Unidos.

La fosfatasa alcalina intestinal (FAi) es una enzima de membrana del enterocito que aumenta su actividad enzimática a medida de que se incrementa la concentración luminal de calcio (Ca). Simultáneamente se produce una disminución en el pH luminal y en la absorción de Ca, efectos

atenuados por la presencia de un inhibidor de la FAi, el aminoácido L-fenilalanina. Previamente se evaluaron ratones C57BL/6 deficientes del gen de fosfatasa alcalina duodenal ($Akp3^{-/-}$) y se observó una leve atrofia vellositaria con disminución en altura y ensanchamiento de las mismas, lo cual conlleva una menor superficie de absorción. Al evaluar la absorción de Ca se observó que los ratones KO absorben más Ca en función de la superficie de absorción. Por otro lado, en los huesos de ratones KO no se observaron diferencias en el ensayo de fractura a 3 puntos –que evalúa tejido cortical– en los diferentes parámetros evaluados: fuerza de fractura, fuerza máxima, energía absorbida y rigidez. En cambio, el ensayo de fractura del cuello femoral que evalúa tejido trabecular sí mostró mayor fuerza de fractura, fuerza máxima y energía absorbida en los ratones KO. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar la densidad mineral ósea (DMO) y los parámetros histomorfométricos en huesos de ratones KO. Para ello se emplearon ratones C57BL/6 hembras KO (n=10) y controles *wildtype* (WT, n=6) de 4 meses de edad. Los parámetros histomorfométricos (porcentaje de tejido óseo [BV/TV, %], espesor trabecular [Tb.Th, mm] y número de trabéculas [Tb.N, 1/mm]) y de conectividad trabecular (índices de conectividad [ICI y NDX] y relación nodo-terminal [R]) se realizaron sobre imágenes digitales (100x) de cortes histológicos de tibia teñidos con H&E empleando el software Image J 1.40®. La DMO (mg/cm^2) de la tibia fue determinada empleando un equipo de rayos X (70 kV) simultáneamente con un patrón de concentraciones de Ca conocidas. Se determinó DMO total y DMO a nivel de la zona en donde se evaluaron los parámetros histomorfométricos. Además, se utilizaron las radiografías para estimar el largo y ancho del hueso y el espesor del tejido cortical. Los resultados se expresan como media $\pm$ EE y se analizaron empleando t de Student para datos independientes considerándose significativo cuando $p < 0,05$. Resultados: no se observaron diferencias significativas en la DMO total (WT= $12,96 \pm 2,47$; KO= $14,84 \pm 1,69$) ni trabecular (WT= $10,47 \pm 3,04$; KO= $13,30 \pm 1,54$). Los resultados morfométricos (largo y ancho del hueso y el espesor del tejido cortical) no mostraron diferencias significativas. Si bien el BV/TV no mostró diferencias significativas (WT= $9,29 \pm 1,25$; KO= $14,58 \pm 2,59$) se observó un incremento considerable del volumen óseo trabecular en los ratones KO. Este incremento se produjo a expensas de un mayor espesor trabecular (WT= $0,025 \pm 0,003$; KO= $0,037 \pm 0,005$) sin cambios en el número de trabéculas. La relación nodo-terminal fue significativamente mayor en los ratones KO (WT= $0,16 \pm 0,04$; KO= $0,30 \pm 0,32$; $p < 0,05$). En forma similar pero sin alcanzar significado estadístico debido a la dispersión de los datos, los parámetros de conectividad trabecular ICI y NDX se hallaron aumentados en el grupo KO (ICI: WT= $0,09 \pm 0,06$; KO= $0,18 \pm 0,08$; NDX: WT= $0,23 \pm 0,18$; KO= $1,53 \pm 0,79$). El mayor volumen óseo trabecular y la mayor conectividad entre las trabéculas en el grupo KO explicarían las mejores propiedades biomecánicas halladas en experimentos previos.

Primera evidencia de que el signo del control mecanostático óseo (relevante para la transición de osteopenias a osteoporosis) puede ser sitio-dependiente.

Nocciolino LM, Cointry GR, Luscher SH, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF
 Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Universidad Nacional de Rosario.
 Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Manchester Metropolitan University. Manchester, UK; German
 Space Agency (DLR). Colonia, Alemania.

Se acepta que la traducción de una osteopenia (carencia simple de masa ósea) a una osteoporosis (fragilidad osteopénica) no depende de la magnitud del déficit de masa, sino del grado de adecuación del diseño óseo al uso mecánico por el *mecanostato*, un proceso que se supone homogéneo en todo el esqueleto móvil. Sin embargo, hemos demostrado que la inmovilización prolongada afecta la estructura tibial humana, pero no la peronea, y que distintos tipos de entrenamientos del pie determinan tanto una rigidización como una flexibilización de distintas regiones del peroné, según el caso. Esta variación del signo (rigidizante/flexibilizante) de la respuesta local del *mecanostato* al entorno mecánico sugirió que la transición de osteopenia a osteoporosis respondería a reglas diferentes en distintas regiones esqueléticas, con fuertes implicaciones para la evaluación no invasiva de la llamada “calidad ósea” en la clínica. Apoyando esta novedosa hipótesis, el análisis tomográfico (pQCT, 18 scans/individuo) de las piernas de 20 hombres y 20 mujeres de 25-35 años mostró que el entrenamiento en carrera (10/10 sedentarios/entrenados por grupo, >10 km 3/sem, >11 años), en las tibias, redujo la vDMO cortical

(vCtD) y mejoró los momentos de inercia (MI's) para flexión y torsión y los Índices de resistencia ósea (BSI's = $MI \cdot vCtD$) en todo el hueso (ANOVA, $p < 0,001$ siempre); pero en los peronés, *aumentó* la vCtD distal y *redujo* la proximal; *mejoró* los MIs para flexión anteroposterior, los *redujo* para flexión lateral y los *mantuvo* para torsión proximalmente, y los *redujo* a todos distalmente; además, deterioró todos los BSI's ($p < 0,05$ a $p < 0,001$). Las correlaciones entre MI's (y) y vCtD (x) (curvas negativas de "distribución/calidad", d/c, que hemos desarrollado (Capozza, JMNI 2013) para evaluar la eficacia de distribución del tejido cortical disponible (MI's) por el *mecanostato* en función inversa de su rigidez local (paralela a la vCtD), *en las tibias* mostraron coeficientes r máximos hacia las mediodiáfisis de ambos huesos (0,4-0,8, $p < 0,05$ a $p < 0,001$) y mínimos hacia ambos extremos ($< 0,4$, ns), y *en los peronés* fueron máximos en las mediodiáfisis y en ambos extremos (0,6-0,9, $p < 0,001$), y mínimos hacia el centro de las hemidiáfisis distal y proximal (0,1-0,5, $p < 0,05$ o ns). En general, el entrenamiento rigidizó las tibias, con buen estado funcional del *mecanostato*, pero flexibilizó los peronés, con un comportamiento irregular del sistema. La respuesta tibial satisfizo lo esperado, tanto respecto de su estructura (rigidización) como del funcionamiento del *mecanostato* (aceptable); pero los cambios peroneos fueron estructuralmente inversos a lo esperado (flexibilización), con un *mecanostato* muy eficaz en mediodiáfisis y extremos, pero menos o nada eficaz en el centro de las hemidiáfisis distal y proximal. En consonancia con estudios previos del peroné normal (Cointry, Bone 2016), esto sugiere que tanto la eficacia como el signo de la respuesta del *mecanostato* al entorno mecánico pueden variar de un hueso a otro, y aun entre regiones de un mismo hueso. Las adaptaciones morfológicas de los osteocitos a los regímenes de estrés en distintas regiones esqueléticas (Vatsa, Bone 2008) y estudios filogenéticos (Barnett, J Anat 1953) apoyan esta idea. Si así fuera, la traducción biomecánica de osteopenia a osteoporosis respetaría una especificidad regional que afectaría la ya complicada evaluación clínica no invasiva de la resistencia ósea.

[Volver a índice](#)

BISFOSFONATOS

2006

Evaluación histoquímica de la fosfatasa alcalina en el hueso subcondral de animales tratados con olpadronato: estudio preliminar

Escudero ND, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Argentina (FOUBA). Buenos Aires. Argentina.

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima ampliamente distribuida por todo el organismo. Se la encuentra en altas concentraciones en hígado, placenta y tejido óseo donde tiene un rol fundamental durante la mineralización del osteoide. Esta isoenzima está presente en varios tipos celulares en concentraciones variables como en la célula osteoprogenitora, el osteoblasto (Ob) y el osteocito recientemente incorporado a la matriz ósea. Se expresa con mayor intensidad en el citoplasma del Ob desde donde es liberada al medio y su función es el aumento local del pH que permite el depósito cristalino. La literatura cita a la FA como marcadora de estirpe osteoblástica, especialmente en el Ob secretor. La determinación plasmática de la isoenzima ósea de la FA es un marcador útil de la actividad ósea, reflejando la tasa de formación/mineralización. El Olpadronato monosódico (OPD, dimetil pamidronato, Gador S.A.) ha demostrado ser un bifosfonato (BP) altamente efectivo en inhibir la reabsorción osteoclástica y aumentar la masa ósea. Los efectos de los BP sobre otras células óseas como osteocitos y osteoblastos aún no se han esclarecido por completo. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar histoquímicamente el efecto del OPD sobre la actividad de la FA en el hueso subcondral del fémur de ratas Wistar. Para tal fin se utilizaron ratas Wistar hembra de 160 ± 10 g de peso corporal y una edad de 60 ± 10 días. Se las dividió en dos grupos: al G1 se le administró una dosis de 0.3 mg/kg/semana de OPD disuelto en

solución fisiológica por vía intraperitoneal durante 5 semanas. El G2, Sham, recibió el mismo volumen de vehículo por la misma vía y durante el mismo intervalo de tiempo. La semana 6 de experiencia se les extrajo sangre por punción intracardiaca para la determinación sérica de calcemia, osteocalcina y FA ósea. Luego se sacrificaron los animales de ambos grupos. Se extrajeron los fémures los cuales se fijaron en formol buffer y se procesaron para la detección histoquímica de la FA. Se realizaron cortes histológicos del hueso descalcificado orientados longitudinalmente. En la zona de las trabéculas subcondrales del extremo distal del fémur se evaluaron los siguientes parámetros: porcentaje de la superficie total cubierta por osteoblastos (Ob) y lining cells (Lc) FA positivos (%Ob-Lc+ S/BS). Del total de superficie positiva para la FA se diferenció entre marcación leve (%Ob-Lc +) o intensa (%Ob-Lc ++) para dicha reacción. Los datos obtenidos fueron:

	Sham	OPD	p
%Ob-Lc + S/BS:	22.78±12	33.16±11.2	ns
%Ob-Lc +:	96.04±4.81	26.59±15	<0.05
%Ob-Lc ++:	3.95±4.81	73.4±15	<0.05
Parámetros séricos			
Calcemia	4.9±0.14	4.65±0.07	<0.05
Osteocalcina	18.45±2.89	12.43±0.007	<0.05
FA isoenzima ósea	97±1.41	102±11.31	ns

Todos los resultados fueron analizados mediante el test estadístico de Mann-Whitney. Conclusión: Los resultados de este estudio han mostrado que en las células óseas (Ob y Lc) de los animales tratados con OPD la enzima FA se expresa en un mayor número de células y con más intensidad con respecto a los animales controles, sin modificarse el nivel sérico de la enzima. Dado que la FA es un marcador de formación/mineralización ósea los datos de este estudio sugieren que el OPD tendría un efecto anabólico sobre las células de estirpe osteoblástica. UBA CyT O 013 - Gador SA.

2007

Efecto antitumoral de bifosfonatos sobre esferoides de un osteosarcoma de rata UMR106

Molinuevo MS, Gangoiti MV, Cortizo AM.

Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Argentina.

Los bifosfonatos son compuestos químicos no hidrolizables análogos al pirofosfato, empleados en el tratamiento de patología asociadas con alto recambio óseo, tales como la osteoporosis y las metástasis óseas de ciertos tipos de cánceres. Sin embargo, el mecanismo por el cual estos compuestos ejercen estos efectos no se conoce aún completamente. Previamente hemos mostrado que los bifosfonatos causan inhibición de la proliferación e inhibición de la actividad de diferentes fosfatasas en células de un osteosarcoma de rata UMR106. En este trabajo se investigó el efecto de varios bifosfonatos nitrogenados sobre el crecimiento y muerte celular del osteosarcoma. Se empleó un modelo de cultivo celular en tres dimensiones (esferoides) de agregados celulares. La ventaja de este sistema es que se asemeja más a la situación de un tumor in vivo, dado que presenta una complejidad intermedia entre un cultivo en monocapa in vitro y un tumor in vivo. El tratamiento con diferentes dosis de bisfosfonatos indujo un incremento en la apoptosis celular (anexina V/ioduro de propidio), así como también en la fragmentación del ADN (ensayo cometa). Estos efectos fueron acompañados por una inhibición dosis-dependiente de la actividad de fosfatasas de tirosina intracelulares. Además, encontramos una disminución en la supervivencia celular y en la capacidad de formación de colonias respecto los esferoides sin tratamiento. En conclusión, nuestro trabajo muestra que los bifosfonatos nitrogenados disminuyen

la proliferación de los esferoides del osteosarcoma UMR106 por mecanismos que involucran el aumento en los niveles de apoptosis e inhibición de tirosina-fosfatasas.

Estudio histomorfométrico y de la expresión de RANKL en osteoclastos y megacariocitos de animales tratados con olpadronato

Escudero ND, Mandalunis PM.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). Argentina.

Introducción: Estudios recientes demostraron la interrelación regulatoria existente entre células óseas y células de la médula ósea (MO). Específicamente el megacariocito (Mk) bajo determinadas circunstancias es capaz de modular la formación y reabsorción ósea mediante la expresión/secreción de proteínas como la osteoprotegerina (OPG) y el ligando para el receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL). El RANKL tiene la capacidad de unirse al RANK y la OPG; la unión al RANKL-RANK estimula la osteoclastogénesis, mientras que la relación RANKL-OPG inhibe la reabsorción osteoclástica. Además de RANKL y OPG el Mk expresa proteínas de la matriz ósea y receptores involucrados en la remodelación ósea. Por otro lado, el osteoclasto (Oc) es la célula a través de la cual los bisfosfonatos (BPs) ejercen su efecto antirresortivo. El olpadronato monosódico (OPD, Gador SA) es un BP que tiene potente acción antirresortiva. Dado que hasta el momento no ha sido descrito el efecto de ningún BP sobre los MKs, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto del OPD sobre las células óseas y Mks mediante estudios histológicos, histomorfométricos e inmunohistoquímicos.

Materiales y métodos: Se utilizaron 22 ratas Wistar hembra sanas de 60 ± 10 días con un peso de 160 ± 10 g. Se las dividió en dos grupos: Sham (Sh): que recibió vehículo y OPD: que recibió 0.3 mg/kg/semana de OPD por vía i.p. durante 5 semanas. A la sexta semana se los sacrificó y se les extrajeron: maxilar inferior, fémur, tibia y bazo. El bazo y la tibia fueron pesados en una balanza de precisión y se midió la longitud de la tibia. Luego se fijaron todas las piezas en formol buffer a 4° C. El bazo se procesó para la técnica histológica corriente. El fémur y el maxilar se procesaron para la detección inmunohistoquímica de RANKL en cortes descalcificados orientados. Los parámetros histomorfométricos evaluados fueron: En bazo: $\bullet$ Mk/mm², $\bullet$ % de área ocupada por pulpa roja. En fémur y maxilar: $\bullet$ Mk/mm², $\bullet$ Mk RANKL+/mm², $\bullet$ %Mk RANKL+. En maxilar: $\bullet$ Oc/mm², $\bullet$ Oc RANKL+/mm², $\bullet$ %Oc RANKL+, $\bullet$ Presencia de morfología apoptótica en los Oc. Los datos fueron analizados mediante el test t de Student o el test de Mann-Whitney según correspondiese. Resultados: El peso del bazo en los animales tratados con OPD fue mayor que los controles (Sh 0.4 ± 0.05 g; OPD 0.5 ± 0.04 g $p < 0.05$) al igual que las tibias (Sh 0.51 ± 0.03 g; OPD 0.57 ± 0.03 g $p < 0.001$) cuya longitud se mantuvo constante. En el bazo se mantuvo el porcentaje de área ocupada por pulpa roja (Sh 67%; OPD 63%). Los resultados histomorfométricos obtenidos fueron:

	FEMUR		MAXILAR		BAZO	
	Sham	OPD	Sham	OPD	Sham	OPD
Mk/mm ²	29.9 $\pm$ 5.6**	42.4 $\pm$ 7**	36.3 $\pm$ 11.7*	66.1 $\pm$ 31.1*	3.2 $\pm$ 1**	8.6 $\pm$ 3.3**
Mk RANKL ⁺ /mm ²	26.5 $\pm$ 3.9**	37.5 $\pm$ 6.1**	17.8 $\pm$ 15.3*	13.8 $\pm$ 12.1*	-	-
% Mk RANKL ⁺	87.8 $\pm$ 11	92.4 $\pm$ 9.9	65.5 $\pm$ 32.5	77.6 $\pm$ 26.8	-	-
Oc/mm ²	-	-	3.8 $\pm$ 1.2*	6.7 $\pm$ 3*	-	-
Oc RANKL+/mm ²	-	-	0.3 $\pm$ 0.4*	1.7 $\pm$ 1.1*	-	-
% Oc RANKL+	-	-	7.4 $\pm$ 10.4	20.4 $\pm$ 10.8	-	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Conclusión: Los resultados de este estudio demuestran que el OPD no sólo tiene efecto sobre los Ocs sino también sobre los Mks. El aumento de Mks tanto en MO como en bazo sugiere un efecto directo del OPD sobre la megacariopoyesis. El aumento de Mks en la MO podría explicar los efectos anabólicos del OPD, observados por nuestro grupo en trabajos previos, además del ya conocido efecto antirresortivo. Por otra parte, el aumento de Mks y Ocs que expresan RANKL en el micro ambiente de la MO podría ser la causa del aumento en el reclutamiento de Ocs que se observa con el OPD. Más

estudios sobre el efecto de los BPs sobre los Mks permitirán dilucidar el complejo mecanismo de acción que estas drogas ejercen sobre la unidad funcional: hueso-médula ósea permitiendo ampliar las posibles implicancias clínicas y terapéuticas de estas drogas.

2008

Proteínas tirosinas fosfatasas están involucradas en el ligado de bifosfonatos y señalización en células óseas.

Lezcano VA¹, Colicheo A¹, Plotkin L², Bellido T², Boland R¹, Morelli S¹

1. *Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.* 2. *Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University. Indianapolis, Indiana, USA.*

Se ha reportado previamente que los bifosfonatos (BPs) inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos a través de la apertura de hemicanales de conexina (Cx) 43 y la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares ERKs. El mecanismo molecular exacto por el cual los BPs inhiben la resorción ósea no está aún completamente elucidado. Se planteó como hipótesis que los BPs conducen a la activación de ERK a través de su unión a Cx43. Sin embargo, por medio de ensayos de ligado competitivo usando 3H-alendronato en células enteras demostramos la presencia de un sitio de ligado específico y saturable de alta afinidad en células ROS 17/2.8 y osteoblastos derivados de calvaria que expresan Cx43 así como en células HeLa que no expresan Cx43; además los sustratos de proteínas fosfatasas desplazaron el ligado de 3H-alendronato. Por otra parte, tanto el BP como el inhibidor de PTP Na3VO4 incrementaron la proliferación de células que expresan o no Cx43. Similarmente al Na3VO4 el BP inhibe la actividad de PTP en células ROS 17/2.8. Estos resultados sugieren que los BPs se ligan e inhiben a las PTPs. Por análisis de Western blot y RT-PCR se evidenció que las PTP mu, PTP alfa y PTP1B se expresan en células ROS 17/2.8, MLO-Y4 y HeLa. Además por ensayos de co-inmunoprecipitación demostramos en células ROS 17/2.8 y MLO-Y4 asociación de Cx43 con PTP alfa, PTP mu y con la proteína tirosina quinasa no-receptora c-Src. Estos resultados apoyan la hipótesis que los BPs se unen a PTPs, las cuales se asocian con Cx43, activando a su vez vías de señalización intracelular en osteoblastos y osteocitos.

Osteopenia inducida por baja ingesta proteica en ratas. Efecto del tratamiento anticatabólico

Marotte C^{1,2}, Gonzales Chaves MMS^{1,2,3}, Pellegrini GG^{1,3}, Mandalunis P³, Friedman SM³, Zeni SN^{1,2,3}

1. *Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires,* 2. *CONICET,* 3. *Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). Argentina.*

La población añosa presenta habitualmente una baja ingesta de alimentos que, junto a una escasa exposición solar, contribuiría a la alta prevalencia de osteopenia, riesgo de fracturas, disminución de actividades y pérdida de independencia. Como las deficiencias nutricionales conducen a la pérdida ósea relacionada con la edad, uno de los objetivos del presente estudio fue determinar los cambios inducidos en el metabolismo óseo y mineral por el consumo de una dieta normocalcémica con bajo aporte proteico comparativamente en ratas ovariectomizadas (OVX) y en aquellas que sufrieron una operación simulada (SHAM). Asimismo se investigó el efecto del tratamiento anticatabólico con olpadronato (OPD) sobre las ratas OVX alimentadas con dicha dieta. Para ello 40 ratas Wistar adultas (300±50g), 20 OVX y 20 SHAM recibieron durante los 15 días de postcirugía una dieta comercial (Granave SA, Bs As) que aportaba 15% de proteínas y 0.6% de calcio. Luego, se dividieron en 4 grupos y, por un período adicional de 60 días, recibieron uno de los siguientes tratamientos: G1: OVX + dieta con 2.5% de caseína G2: OVX + dieta con 2.5% de caseína + 8 ug OPD/100g rata 1 vez por semana (intraperitoneal) G3: SHAM + dieta con 2.5% de caseína G4: SHAM + dieta comercial (15% proteínas) Basalmente y al final de la experiencia (Tf) se midió el contenido mineral (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) de esqueleto total (et) por

DXA (Small Animal Software, Lunar DPX) y se analizó la DMO de tibia proximal (DMOtp) mediante un ROI específico. En sangre se evaluó calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina ósea (FAO) por colorimetría y osteocalcina (BGP) por ELISA. A Tf se midió el volumen óseo de la tibia (BV/TV%) histológicamente. Resultados ($\bar{x} \pm DS$): para G1 G2 G3 G4, respectivamente: Ca Tf (m/dl): $9.6 \pm 0.1a$, $8.7 \pm 0.1b$, $10.0 \pm 0.1c$, $10.3 \pm 0.1c$; P Tf (mg/dl): $8.1 \pm 0.5a$, $5.4 \pm 1.7b$, $10.9 \pm 0.7c$, $9.1 \pm 0.7c$; FAO Tf (UI/L): $74 \pm 11a$, $50 \pm 5b$, $44 \pm 3b$, $45 \pm 4b$; BGP Tf (ng/ml): $131.0 \pm 15.1a$, $111.2 \pm 12.7b$, $204.5 \pm 14.3c$, $178 \pm 55c$; [deltaCMOet (Tf - basal)] (mg): $253 \pm 19a$, $1512 \pm 343b$, $1735 \pm 150b$, $2706 \pm 556c$; [DMOtp (Tf - basal)] (mg/cm²): $0.0 \pm 0.4a$, $22.0 \pm 2.1b$, $32.5 \pm 5.1b$, $59.2 \pm 5.2c$, y BV/TV (%): $2.9 \pm 0.2a$, $7.1 \pm 0.9b$, $9.5 \pm 0.9b$, $25.1 \pm 3.2c$. Letras diferentes indican un $p < 0.05$. A Tf se observaron niveles de Ca, P y BGP disminuidos en ratas OVX respecto de las SHAM, donde el grupo tratado con OPD (G2) presentó la concentración significativamente más baja. G1 presentó los niveles de FAO significativamente mayores mientras que el resto de los grupos no presentaron diferencias entre ellos. G1 presentó los niveles significativamente menores en los cambios de CMOet y DMOtp y en BV/TV; el tratamiento con OPD (G2) previno la caída observada en G1 ($p < 0.05$) hasta lograr los niveles alcanzados por el grupo G3, pero significativamente menor que en G4. Entre los grupos SHAM, la baja ingesta proteica en G3 redujo significativamente dichos parámetros respecto del control (G4). Conclusiones: En el presente modelo experimental, la baja ingesta proteica indujo pérdida ósea tanto en ratas OVX como en ratas SHAM, aunque con mayor impacto en ratas OVX. En nuestro esquema de tratamiento, el OPD a la dosis utilizada previno parcialmente la pérdida ósea observada en ratas OVX por el bajo aporte de proteínas. PID 6483.

2009

Composición corporal y marcadores óseos en ratas genéticamente obesas (β): Reclutamiento osteoclastico en animales tratados con bisfosfonatos y su relación con la población de macrófagos medulares y esplénicos.

Escudero N, Mina N, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. Argentina (FOUBA), Argentina..

Introducción: los bisfosfonatos (BPs) han sido extensamente estudiados en relación a sus efectos antirresortivos. Sin embargo en relación al osteoclasto (Oc) los datos *in vivo* son controversiales: algunos autores describen una disminución, mientras que otros describen un aumento significativo de su número y de la cantidad de núcleos por Oc. En trabajos previos en nuestro laboratorio hemos observado y descrito "osteoclastos gigantes", observado y publicado recientemente por Manolagas et al (NEJM 2009). Los BPs no sólo tienen efectos sobre las células óseas, sino también en células de la médula ósea tales como linfocitos, megacariocitos y macrófagos. No está dilucidado si las alteraciones observadas en los Ocs tienen repercusiones en otras células del sistema fagocítico mononuclear (SFM) como son los macrófagos medulares o viceversa, y si la acción de los BPs excede el microambiente óseo y afecta también a macrófagos del resto de la economía y sus precursores circulantes. Objetivo: Evaluar el reclutamiento de osteoclastos, su número y características y la posible relación de los hallazgos con la población de macrófagos en animales tratados con alendronato y olpadronato. Materiales y métodos: Se utilizaron ratas Wistar hembras divididas en 3 grupos: ALN: recibió alendronato OPD: recibió olpadronato (Gador S.A.); ambos en una dosis de 0.3 mg/kg/semana vía i.p. durante 5 semanas. El grupo Sham recibió el vehículo equivalente durante el mismo intervalo de tiempo. Todos los animales recibieron 5-Bromo dioxiuridina (BrdU, que se incorpora al núcleo celular durante el período S y luego puede ser detectado mediante inmunohistoquímica) vía i.p. (0.1 mg/g animal). Dentro de cada grupo experimental los animales fueron divididos en dos subgrupos según recibieran BrdU el día 28 o 34 de experiencia (1 semana y 1 día antes del sacrificio respectivamente). Previo al sacrificio (día 35) se les extrajo sangre para la realización de hemogramas. Luego del sacrificio, se extrajeron el bazo y fémur izquierdo. Se procesaron ambas piezas para detección inmunohistoquímica de ED1 (marcador específico de células del SFM) y el fémur para la detección de BrdU. Los resultados fueron analizados con el test de Anova de 1 vía o el test de Kruskal Wallis según correspondiera y el test post hoc de Bonferroni. Resultados: En los parámetros sanguíneos evaluados no se hallaron diferencias entre los grupos. Fémur: El número de Ocs en los grupos tratados con BPs fue mayor

que en el control. El número de núcleos por célula también fue mayor, mostrando Ocs gigantes con gran cantidad de núcleos (Sham 4.5 ± 1.7 , OPD 8.1 ± 5.1 , ALN 8.9 ± 5.5 núcleos por Oc; $p < 0.01$), pérdida de la polaridad y separados de las trabéculas óseas por sectores o completamente. Se observó una estrecha relación de los Ocs de los grupos tratados con los sinusoides medulares, e incluso prolongaciones y fragmentos de Ocs penetrando en la luz de dichos vasos. En los cortes con detección de BrdU se contabilizó el número de núcleos marcados por Oc, mostrando un aumento en el número de núcleos incorporados en los animales tratados con BPs en ambos tiempos de administración de BrdU (día 28 y 34). En los cortes con detección de ED1, a nivel medular se observó una depleción marcada en el número de macrófagos (Sham 1.5 ± 1.2 , OPD 0.6 ± 0.8 , ALN 0.3 ± 0.6 , $p < 0.05$). Bazo: El número de macrófagos por mm^2 en la pulpa roja esplénica fue significativamente menor en los animales tratados con BPs (Sham 25.7 ± 10.3 , OPD 15.4 ± 6.4 , ALN 15 ± 5.2 , $p < 0.01$). Conclusión: El aumento del número de osteoclastos y la formación de osteoclastos gigantes durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe a un aumento en la fusión de precursores que se evidenció como un aumento de los núcleos marcados con BrdU. La disminución de macrófagos, sugiere que los BPs desvían la línea de diferenciación de los monocitos hacia el linaje osteoclástico.

2010

Dinámica de la formación de osteoclastos gigantes en animales tratados con bisfosfonatos.

Escudero ND, Mina NF, Mandalunis PM.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Introducción: Históricamente se considera que los bisfosfonatos nitrogenados (BF-N) actúan inhibiendo la reabsorción ósea mediante la disminución del número de osteoclastos (Ocs) como consecuencia del aumento de su tasa de apoptosis y/o una disminución en su reclutamiento. Sin embargo en trabajos previos hemos descripto un cuadro similar a los reportados el pasado año por varios autores, entre ellos Manolagas y col. en NEJM, de pacientes con formación de numerosos Ocs gigantes bajo el tratamiento con BF-N. El estudio de la fusión de preosteoclastos para formar Ocs maduros puede realizarse mediante dos técnicas: *timidina tritiada*, para lo que es necesario realizar autorradiografías para detectar la emisión de los nucleótidos marcados con tritio; y la técnica de *5-Bromo-2-dioxiuridina (BrdU)*, donde el nucleótido marcado también se incorpora al ADN en el período S del ciclo celular y permanece detectable mediante técnicas inmunohistoquímicas. Por lo tanto la intensidad de la marcación resulta inversamente proporcional al número de mitosis que sufre la célula marcada. Objetivo: Describir la dinámica del reclutamiento de precursores de Ocs para la formación de Ocs maduros en animales tratados con dos BF-N: olpadronato (OPD) y alendronato (ALN). Materiales y métodos: se utilizaron 21 ratas Wistar hembra divididas en tres grupos: OPD, ALN y Sham. Los animales de los grupos OPD y ALN recibieron el BF-N correspondiente en una dosis ip semanal de 0.3 mg/kg durante 5 semanas. El grupo Sham recibió vehículo. Todos los animales recibieron una única dosis ip de 100 mg/kg de BrdU. En cada grupo experimental los animales fueron divididos en tres subgrupos de acuerdo al día de inyección de BrdU (día 7, 28 o 34 de experiencia, que corresponden a 1 mes, 1 semana o 1 día antes del sacrificio respectivamente). La semana 6 de experiencia se sacrificaron todos los animales y se extrajeron los fémures (F) y hemimandíbulas (HM). Se procesaron para la detección inmunohistoquímica de BrdU (Biogenex AM247-5M) en cortes descalcificados. Se evaluó histomorfométricamente la zona del tejido óseo subcondral del fémur distal y el tejido óseo mandibular de cortes mesio distales a nivel del primer molar inferior. Se evaluó el número total de núcleos por Oc (Nu/Oc) y el número de núcleos BrdU positivos por Oc en relación al número total de núcleos (%Nu+/Oc). Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente utilizando el test de Anova para Nu/Oc y el test de Kruskal Wallis para el %Nu+/Oc. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos y se aplicó el test de Bonferroni para comparaciones múltiples. Resultados: el número de núcleos por Oc (Nu/Oc) fue significativamente mayor en los grupos tratados con BF-N, tanto en F como en HM. F: Sham $4,5 \pm 1,7$, OPD $8,1 \pm 5,1$, ALN $8,9 \pm 5$; $p < 0,05$; HM Sham $3,9 \pm 0,9$, OPD $6,5 \pm 1,3$, ALN $6,5 \pm 0,9$; $p < 0,05$. Para analizar los núcleos BrdU+

por Oc (%Nu+/Oc) en F se estudiaron 825 Oc que mostraron: en el día 7: Sham: $10,3 \pm 19,6$, OPD: $30,5 \pm 31,6$, ALN: $16,3 \pm 25,6$, $p < 0,05$; día 28 Sham: $0,98 \pm 4,5$, OPD: $7 \pm 14,2$, ALN: $8,3 \pm 15,3$, $p < 0,05$, día 35 Sham: $0,63 \pm 3,5$, OPD: $4,6 \pm 11,2$, ALN: $7,4 \pm 13,5$, $p < 0,05$. En HM se estudiaron 628 Oc: día 7: Sham: $6,3 \pm 17,1$, OPD: $12,2 \pm 23$, ALN $17,9 \pm 30,6$, $p > 0,05$, día 28 Sham: $0,64 \pm 3,6$, OPD $6,1 \pm 12,8$, ALN $16,3 \pm 17,2$, $p < 0,05$, y día 35 Sham: $0,32 \pm 2,1$, OPD $0,17 \pm 1,4$, ALN $18,6 \pm 31,03$, $p < 0,05$. Conclusión: El aumento del número de Ocs y la formación de Ocs gigantes en el tratamiento de BFs se debe a un aumento de la fusión de pre Ocs que se evidenció como un aumento de los núcleos marcados con BrdU. En la bibliografía se sugiere que los Ocs gigantes serían células con el ciclo vital alterado y resistentes a la apoptosis. En nuestro trabajo el desvanecimiento de la marcación nuclear en el tiempo más alejado del sacrificio (1 mes) sugiere que los Ocs gigantes de los animales tratados con BF-N no poseen un período vital más prolongado que los Ocs de los animales del grupo control. Subsidio UBACyT O406, Subsidio de la Fundación Roemmers, Gador SA.

Modelo experimental de osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos. Estudio piloto.

Pellegrini GG^{1,2,3}, Gonzales-Chaves MMS^{1,2,3}, Marotte C^{1,2,3}, Bryk G³, Orzuza R¹, Somoza J^{2,3}, Friedman SM¹, Zeni SN^{1,2,3}.

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA); 2.CONICET; 3.Sección de Osteopatías Médicas. Hospital. de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Los bisfosfonatos (BPs) se han utilizado por más de 40 años en el tratamiento de osteoporosis y por más de 5 años en el tratamiento de neoplasias. Recientemente se ha sugerido un potencial efecto colateral negativo, especialmente de aquellos más potentes, como la osteonecrosis de los maxilares (ONM). La frecuente localización de la ONM en los maxilares podría deberse al estrés fisiológico al que se encuentran sometidas dichas áreas, únicas en exponer hueso al medio externo. Si bien la fisiopatología es desconocida se postula que la disminución de la resorción ósea que ejercen los BPs contribuiría a la falla que ocurre en el remodelamiento óseo alrededor del alvéolo post-exodoncia. Objetivo: fue investigar aspectos de la patogénesis de la ONM inducida por el uso de BPs en el tratamiento de neoplasias a partir del desarrollo de un modelo experimental. En este resumen presentaremos el modelo y su desarrollo y algunos de los hallazgos obtenidos. Materiales y métodos: 24 ratas Wistar adultas hembras ovariectomizadas permanecieron 60 días libres de tratamiento y/o intervención con el objeto de provocar osteopenia por deficiencia estrogénica. A continuación, se las inoculó con dimetilbenza [a] antraceno (DMBA) en una dosis suficiente para causar un 100% de incidencia tumoral mamaria. Al día 75 se dividieron en 3 grupos, que recibieron: pamidronato (PAM) o ácido zoledrónico (ZOL) en la dosis equivalente a la suministrada en los casos oncológicos humanos mientras que el 3er. grupo sólo recibió solución fisiológica como vehículo (Vh). Con el fin de diferenciar entre ONM inducida y espontánea, a los 4 meses de iniciado el tratamiento con BPs (equivalentes a 3 años en el humano) (*Abu-Id M et al*, 2008; *Marx Re et al*, 2003), se sometió a 4 animales de cada grupo a la exodoncia del 1º molar inferior. Diariamente se observó la mucosa oral para determinar cambios clínicos (supuración, inflamación). Al final del estudio se tomaron radiografías de ambos maxilares y en sangre se evaluó: calcio total (espectrofotometría de absorción atómica); fósforo (espectrofotometría UV-Visible Metrolab 2100); fosfatasa alcalina (FAL) total e isoenzima ósea (FAO) (colorimetría, previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo). Resultados: a) clínicos: Si bien durante las exodoncias mandibulares ocurrieron fracturas ocasionales que resultaron en la presencia de restos radiculares, se observó cicatrización alveolar en todas las ratas del grupo con Vh así como en las tratadas con PAM, contrariamente se observó retardo cicatrizal, presencia de supuración y signos inflamatorios en las ratas del grupo ZOL. El sitio no cicatrizado permaneció en los animales con ZOL 30 días luego de la intervención dental. b) bioquímicos en suero: Ca (mg/dL) Vh= $10,0 \pm 0,1a$; ZOL= $10,0 \pm 0,1a$; PAM= $9,9 \pm 0,1a$ (n.s). P (mg/dL): Vh = $6,2 \pm 0,2a$; ZOL= $6,6 \pm 0,2a$; PAM= $7,4 \pm 0,4b$ ($p < 0,05$). FAO (UI/L): Vh= $82 \pm 7a$; ZOL= $54 \pm 3b$; PAMI= $75 \pm 7a$ ($p < 0,02$). FAL (UI/L): Vh= $498 \pm 33a$; ZOL= $435 \pm 22a$; PAM= $466 \pm 14a$ (n.s). Los niveles de calcemia no presentaron diferencias significativas, sin embargo los niveles de fosfatemia fueron significativamente mayores

en el grupo tratado con Vh vs. PAM; los de FAO fueron significativamente menores en los animales tratados con ZOL respecto de los otros dos grupos. Conclusiones: Si bien se debe perfeccionar el modelo se observó que bajo nuestras condiciones experimentales aquellos animales con neoplasia tratados con ZOL y a los cuales se les realizó una intervención dental presentaron retardo cicatrizal y menor nivel de remodelamiento óseo, dos situaciones que podrían estar implicadas en la aparición de ONM.

Alendronato ejerce acción mitogénica *in vitro* y activa las vías de señalización de MAPK en células osteoblásticas.

Lezcano V, Boland R, Morelli S.

Departamento Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina.

En trabajos previos hemos demostrado la presencia de un sitio de ligado específico y saturable de alta afinidad para bisfosfonatos (BPs) en células osteoblásticas ROS 17/2.8 y osteoblastos derivados de calvaria. Notablemente, sustratos de proteínas tirosina fosfatasa (PTPs) desplazaron el [3H]-alendronato. Asimismo, tanto los BPs como el inhibidor de PTP, Na_3VO_4 , aumentaron la proliferación de osteoblastos e inhibieron la actividad de PTP en células ROS 17/2.8, sugiriendo que los BPs se unen e inhiben a las PTPs. Además, se ha reportado que los BPs inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos a través de la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs). En este trabajo, se estudió si el alendronato (ALN) es capaz de estimular otros miembros de la familia de las MAP quinasas y la expresión de genes de factores de transcripción. Dependiendo de la concentración de ALN utilizada (10^{-7} - 10^{-5} μM) se obtuvieron diferentes perfiles temporales en la fosforilación de JNK y p38 MAPK. Por otro lado, estudiamos el estado de fosforilación de CREB y determinamos que este factor de transcripción era activado por ALN 1 μM en forma dependiente del tiempo. También, investigamos el efecto de ALN sobre la fosfatasa de MAPK, MKP-1, un miembro de la superfamilia de PTPs. MKP-1 es una fosfatasa dual capaz de desfosforilar ERK, JNK y p38 MAPK en residuos tirosina y serina/treonina, regulando de esta manera la cascada de señalización blanco. Consistente con los cambios observados en la fosforilación de MAPKs, en este estudio demostramos que el ALN 1 μM disminuye la expresión de MKP-1 dentro de los 60 min. de tratamiento. La evidencia que liga los sitios de ligado específico del BP, la activación subsecuente de las vías de señalización de MAPK y la respuesta proliferativa inducida por ALN en osteoblastos, provee nuevas bases moleculares sobre el rol de los amino-BPs en osteopatías frecuentes como la osteoporosis.

Efecto sobre la masa ósea de una terapéutica secuencial con monofluorofosfato (MFP) y zoledronato (Z) en ratas con diferente estado de remodelación ósea.

Brance ML, Lupo M, Arias L, Brun LR, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El estado de la remodelación ósea es determinante en la ganancia y pérdida de masa ósea. El zoledronato disminuye la resorción ósea, fenómeno que contribuye a ganancia de masa ósea mientras que el MFP aumenta la formación ósea debido al aumento de actividad osteoblástica. Este efecto sería en parte por potenciar el efecto de factores de crecimiento y por otra parte al unirse a alfa-macroglobulinas e interactuar con receptores LRP podría modificar la acción de las proteínas Wnt sobre el sistema Frizzled-LRP5/6. Dado que el efecto del MFP es mediado por factores de crecimiento y estos son liberados de la matriz ósea por osteoclastos (OC), se ha planteado la hipótesis que el efecto de esta droga sería más efectivo sobre un hueso con alto estado de remodelación. El objetivo de este trabajo fue estudiar sobre el hueso el efecto de una terapéutica secuencial con MFP y Z en ratas con diferente estado de remodelación ósea. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas ($n=7/\text{grupo}$) fueron ovariectomizadas (OVX) y tratadas con MFP por sonda orogástrica y Z subcutáneo en combinación con dieta de diferente contenido de calcio

(Tabla 1, grupos T3 y T4). Se realizaron grupos control sin tratamiento (T2) y con cirugía simulada (T1). Tabla1:

	T1	T2	T3	T4
OVX	-	+	+	+
Dieta hipocálcica (0,2%) (del día 0 al 30)	-	-	-	+
Dieta hipercálcica (2%) (del día 31 al 150)	-	-	-	+
MFP (del día 30 al 90) 40 μ mol/100 g.día	-	-	+	+
Z (del día 91 al 150) 1,5 μ g/Kg. mes	-	-	+	+

Para apreciar la evolución de cada grupo se realizaron sacrificios a 90 y 150 días. La administración de dieta hipocálcica tuvo como objetivo producir un aumento en la secreción de PTH, mayor actividad OC y mayor liberación de factores de crecimiento que actuarían sobre osteoblastos (OB). Al finalizar el experimento se realizaron medidas bioquímicas, histomorfometría ósea y medidas de densidad mineral ósea (DMO) total por densitometría (DXA). Se muestran resultados a 150 días (Tabla 2, media $\pm$ SD). Se consideran diferencias significativas si $p < 0.05$, ANOVA, post test Newman-Keuls. Tabla 2:

	T1	T2	T3	T4
Calcemia (mg/dl)	10,9 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1	10,3 $\pm$ 0,7	10,4 $\pm$ 1,7
Fosfatemia (mg/dl)	5,1 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 0,6 ^a	5,8 $\pm$ 1,9	7,5 $\pm$ 1,3 ^a
Calciuria (μ g/24 hs)	919 $\pm$ 762	219 $\pm$ 34 ^a	658 $\pm$ 546 ^b	2058 $\pm$ 497 ^{ab}
FAL (U/L)	194 $\pm$ 117	268 $\pm$ 165	147 $\pm$ 17	173 $\pm$ 137
Deoxipiridinolina (nmol/mmol creatininuria)	45 $\pm$ 29	97 $\pm$ 69	38 $\pm$ 9	55 $\pm$ 44
% cambio DMO		-1,2 $\pm$ 3,1 * vs T1	+9,1 $\pm$ 4,8 * vs T2	+9,1 $\pm$ 2,8 * vs T2
Tejido trabecular (%)	26,3 $\pm$ 11,9	18,2 $\pm$ 2,3 ^a	13,5 $\pm$ 3,2 ^{ab}	29,4 $\pm$ 11 ^b
Grosor trabecular (μ m)	52,3 $\pm$ 7,2 ^a	57,4 $\pm$ 11,7	47 $\pm$ 5,4 ^b	75,4 $\pm$ 34,8 ^{ab}
Nº trabecular (1/mm)	4,8 $\pm$ 1,7 ^a	3,3 $\pm$ 0,8 ^{ab}	2,8 $\pm$ 0,6 ^b	3,9 $\pm$ 0,6
OC (%)	0,63 $\pm$ 0,68	0,42 $\pm$ 0,41	1,07 $\pm$ 0,5	1,17 $\pm$ 1,79
OB (%)	15,1 $\pm$ 4,3	8,3 $\pm$ 1	13,4 $\pm$ 7	9,2 $\pm$ 5,7

Letras iguales y * indican diferencias significativas.

Entre los parámetros bioquímicos solo se observó aumento de fosfatemia y calciuria en T4, reflejando un menor estado paratiroideo resultado de la dieta hipercálcica. T4 mostró aumento del tejido trabecular a expensas de un aumento del grosor trabecular. Este resultado no se observó en T3 que recibió dieta normocálcica. La DMO fue mayor en T3 y T4 respecto de T2. En T3 el aumento de la DMO no refleja la pérdida de hueso trabecular, lo que estaría indicando que en ausencia de dieta secuencial este efecto sería sólo a nivel cortical. Los marcadores bioquímicos de remodelación (FAL y deoxipiridinolina) disminuyeron respecto de T2, aunque no se observaron diferencias en el porcentaje de superficie ósea cubierta por OC y OB. A los 90 días se observó una relación OB/OC menor en el grupo T3 respecto de T2, explicando la pérdida de hueso trabecular a los 150 días. Por su parte esta relación fue mayor en T4, expresando el aumento del volumen óseo observado a 150 días. Se encuentra en estudio un grupo OVX a 150 días que recibirá dieta hipocálcica e hipercálcica sin tratamiento lo cual permitirá comprender en que grado la dieta secuencial influye sobre el resultado hallado, independientemente del tratamiento con Z y MFP. Se concluye que el estímulo paratiroideo con dieta hipocálcica potencia el efecto posterior del MFP generando una relación OB/OC mayor, lo cual conduce a una recuperación de la masa ósea a valores normales.

Efecto modulador del monofluorofosfato (MFP) sobre la acción del zoledronato (Z) en ratas ovariectomizadas (OVX).

Lombarte M, Roma SM, Moreno H, Rigalli A, Di Loreto V.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

Con el fin de optimizar la prevención y tratamiento de la osteoporosis, han sido probadas varias terapias combinando drogas antirresortivas con osteoformadoras. El Z, bifosfonato de tercera generación, es utilizado como agente antirresortivo eficaz. El MFP, al producir fluoruro por hidrólisis, aumenta la diferenciación y proliferación de precursores de osteoblastos incrementando la masa ósea. El objetivo de este trabajo fue evaluar histológicamente el efecto preventivo del uso combinado de Z y MFP en ratas OVX. Se realizó OVX a ratas Sprague Dawley hembras de 70 días. Luego de la cirugía, se las dividió en cuatro grupos experimentales (n=8): CONTROL: sin tratamiento; MFP: tratadas con MFP; Z: tratadas con zoledronato y MFP+Z: tratadas con MFP y Z. Se utilizaron las siguientes dosis: MFP: 80 $\mu\text{mol/día}$ vía orogástrica. Z: 1,5 $\mu\text{g/kg/semana}$ vía subcutánea. A 8 ratas se les realizó cirugía simulada (sham). A los controles y sham se les suministró vehículo. A los 30 días fueron sometidas a eutanasia y se extrajeron las tibias derechas en las que se realizaron estudios histomorfométricos e histopatológicos de hueso trabecular (metafisis proximal). Histomorfométricamente se determinó el volumen óseo, número de trabéculas, ancho y separación de las mismas. Los resultados se expresan como media $\pm$ error estándar, la comparación entre grupos se realizó con ANOVA y post test de Dunnet. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. El análisis histológico consistió en la evaluación de la relación hueso-tejido hemocitopoyético (H/TH); maduración trabecular; y la presencia de osteoclastos (OCL), osteoblastos (OBL) activos y células de revestimiento (CR).

Variables histomorfométricas de hueso trabecular de tibia de grupos experimentales					
Variable	Sham	OVX control	MFP	Z	MFP+Z
Volumen óseo (%)	35,3 $\pm$ 4,74	21,5 $\pm$ 1,51*	17,1 $\pm$ 1,00*	64,3 $\pm$ 3,48*	52,2 $\pm$ 3,15*
Ancho trabecular (μm)	55,5 $\pm$ 3,81	51,9 $\pm$ 1,05	40,3 $\pm$ 1,79	61,6 $\pm$ 10,4	50,1 $\pm$ 5,74
Nº de trabéculas (1/mm)	6,3 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3	10,6 $\pm$ 1,24*	9,89 $\pm$ 0,61*
Separación trabecular (μm)	108,0 $\pm$ 13,64	189,6 $\pm$ 19,43*	202,9 $\pm$ 15,17*	38,4 $\pm$ 2,35*	49,8 $\pm$ 3,93*

p<0,05 respecto a sham

El análisis histopatológico mostró, en el grupo de ratas sham, una relación hueso-tejido hemocitopoyético adecuada y trabéculas óseas maduras. El grupo CONTROL, presentó TH que superó la cantidad de hueso. Se evidenciaron trabéculas inmaduras, con pocos OBL y un aumento de los OCL, todo ello con respecto al grupo sham. En el grupo tratado con MFP se reconoció abundante TH; el hueso esponjoso mostró trabéculas delgadas, con abundantes CR y OBL. En el grupo Z se observaron trabéculas anastomosadas, inmaduras, con tendencia invasiva sobre el espacio medular y con mínima expresión del TH. Fue relevante la disminución de osteoblastos. Contrariamente, en el grupo MFP+Z se reconocieron trabéculas maduras, con espacios medulares bien definidos. El borde trabecular se encontró revestido por numerosas CR y OBL. Podemos concluir que el tratamiento con Z solo o combinado con MFP previno la pérdida de hueso producida por la OVX. Su combinación con MFP normalizó las características histológicas del hueso. El MFP, al estimular la actividad osteoblástica, podría modular el remodelado óseo produciendo un hueso de mejor calidad.

2011

Rol de la conexina 43 en el mecanismo de acción del alendronato: disociación de las vías de señalización anti-apoptótica y proliferativa.

Lezcano V, Boland R, Morelli S.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

Los bisfosfonatos (BPs) inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos a través de la apertura de los hemicanales de conexina (Cx) 43 y activación de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs). Sin embargo, los eventos inducidos por BPs previos a la apertura del hemicanal no han sido elucidados. En trabajos previos de nuestro laboratorio demostramos la presencia de sitios de unión específica, saturable y de alta afinidad en células osteoblásticas ROS 17/2.8 que expresan Cx43 así como en células HeLa que no expresan Cx43 y en ROS 17/2.8 pre-tratadas con agentes desacoplantes de hemicanales. Además, tanto los BPs como el inhibidor de proteína tirosina fosfatasas, Na_3VO_4 , aumentaron la proliferación de células que expresan o no Cx43. Asimismo, aunque el mecanismo molecular por el cual los BPs afectan a los osteoclastos ya se ha demostrado, la ruta exacta por la cual estas drogas son internalizadas en células óseas no resorptivas se desconoce. Por lo tanto, evaluamos la incorporación osteoblástica de AF-ALN, un análogo de alendronato (ALN) marcado fluorescentemente sintetizado en nuestro laboratorio. AF-ALN fue rápidamente internalizado en células ROS 17/2.8 mostrando fluorescencia altamente distribuida en región perinuclear a los 30 min. Del mismo modo, las células HeLa mostraron una rápida internalización del BP marcado, indicando que este proceso no ocurre vía los hemicanales de Cx43. Además, AF-ALN co-localizó con PTP μ con una distribución próxima a la membrana plasmática en células ROS 17/2.8, apoyando resultados previos en los que ALN inhibió la actividad de PTPs. En conjunto, estos resultados sugieren que aunque Cx43 es requerida para disparar las señales intracelulares de supervivencia por BPs, es dispensable para su incorporación celular, el ligado específico y los efectos proliferativos del BP.

El tratamiento secuencial con monofluorofosfato (MFP) y zoledronato (Z) produce aumento de la masa ósea en ratas con modificación del estado de remodelación ósea.

Brance ML, Brun LR, Arias L, Lupo M, Vicente D, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Rosario. Argentina.

Desbalances entre resorción y formación ósea conducen a la pérdida de masa ósea. Es conocido que el Z disminuye la resorción ósea, mientras que el MFP aumenta la formación ósea. Se ha planteado la hipótesis que el efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación, debido a los factores de crecimiento liberados de la matriz ósea. La administración de dieta hipercálcica simultáneamente con MFP y la posterior administración de Z contribuirían a mantener el efecto osteoformador del MFP. El objetivo de este trabajo fue estudiar sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas el efecto de una terapéutica secuencial con MFP y Z en ratas con modificaciones simultáneas de la remodelación ósea por administración de dietas con diferente contenido cálcico. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas ($n=5-7/\text{grupo}$) fueron ovariectomizadas (OVX), alimentadas con dieta hipocálcica por 30 días, tratadas con MFP y dieta hipercálcica por 60 días y finalmente con Z y dieta hipercálcica hasta finalizar el tratamiento (Grupo T5). Se realizaron controles: T1: cirugía simulada de OVX, T2: OVX sin tratamiento, T3 OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z pero con dieta normocálcica, T4: OVX con dieta hipo e hipercálcica (la Tabla 1 resume los tratamientos).

Tabla1: signo + indica tratamiento aplicado

	T1	T2	T3	T4	T5
OVX	-	+	+	+	+
Dieta hipocálcica (0,2%) (del día 0 al 30)	-	-	-	+	+
Dieta hipercálcica (2%) (del día 31 al 150)	-	-	-	+	+
MFP (del día 31 al 90) 40 µmol/100g.día	-	-	+	-	+
Z (del día 91 al 150) 1,5 µg/Kg. Mes	-	-	+	-	+

Se realizaron sacrificios a 30, 90 y 150 días para observar la evolución del tratamiento. Al finalizar el experimento se realizó histomorfometría ósea y morfometría cortical. La Tabla 2 muestra los resultados (media±SEM) a 150 días. Letras iguales indican diferencias significativas ($p < 0,05$, Student T test). El tratamiento con MFP y Z combinado con dietas hipo e hipercálcica (T5) produjo un aumento del hueso trabecular a expensas del número de trabéculas sin cambios en su espesor, respecto del grupo OVX (T2). Este efecto no puede atribuirse solo al tratamiento farmacológico (T3) o a la dieta hipo-hipercálcica (T4) de manera independiente. No se observaron diferencias en la morfología cortical luego del tratamiento (T5). Tabla 2:

	T1	T2	T3	T4	T5
Volumen óseo, BV/TV (%)	26,9±4,9 ^a	15,3±1,0 ^{a,b}	13,4±1,0	17,8±2,4	22,5±3,3 ^b
Espesor trabecular, Tb.Th (µm)	52,7±2,7	50,9±4,0	47,1±1,2	50,3±3,9	53,6±10
Nº trabéculas, Tb.N (1/mm)	4,9±0,7 ^a	3,1±0,2 ^{a,b}	2,8±0,2	3,5±0,3	4,3±0,3 ^b
Perímetro endóstico (mm)	4,7±0,2	4,7±0,1	4,9±0,2	5,0±0,1	4,7±0,2
Perímetro perióstico (mm)	9,2±0,2	9,5±0,1	9,3±0,3	10,0±0,1	9,4±0,2
Ancho cortical (mm)	0,71±0,02	0,74±0,01 ^a	0,70±0,01	0,69±0,01 ^a	0,71±0,02
Área cortical (mm ²)	4,5±0,2	4,8±0,1 ^a	4,6±0,2	4,5±0,1 ^a	4,6±0,2

A los 30 días la relación OC/OB fue mayor en T5 respecto de T2 (dato no mostrado) confirmando el aumento de remodelación esperado. Sin embargo a los 90 días la relación OB/OC fue mayor en T5 con respecto a los otros tratamientos explicando la ganancia de tejido óseo hallado a los 150 días. El análisis histológico cualitativo del grupo T5 muestra OB activos de mayor tamaño, con un patrón organizado y hueso en formación en el grupo tratado con MFP-Z. Se concluye que el estímulo paratiroideo con dieta hipocálcica potencia el efecto posterior del MFP generando una relación OB/OC mayor, lo cual conduce a una recuperación mayor de la masa ósea.

Estudio histomorfométrico de osteoclastos de huesos largos vs. osteoclastos de hueso maxilar en animales experimentales sanos y tratados con alendronato.

Escudero ND, Mandalunis PM.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

La heterogeneidad osteoclástica (diferentes huesos, diferentes células, diferentes respuestas? Everts et al, 2009) es un tema planteado hace un par de años. Dada la potencial importancia que la heterogeneidad osteoclástica podría tener sobre los tratamientos donde es de interés inhibir la actividad de dichas células el objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la cantidad y actividad de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) en osteoclastos de hueso largos y hueso interradicular (HI) en animales sanos y en animales sanos y tratados con alendronato (ALN). Materiales y Métodos: Se utilizaron 16 ratas Wistar hembras de 2 meses de edad y 170±10 gr de peso, las cuales se dividieron en dos grupos: Grupo ALN (recibieron 0,3 mg/kg/sem i.p. durante 5 semanas) y Grupo Sham (recibieron volumen equivalente de vehículo). A los animales de ambos grupos se les practicó eutanasia a la 6ta semana de experiencia y se extrajeron tibias (T), fémures (F) y maxilar inferior. El material fue fijado en formol buffer, descalcificado en EDTA al 10% y procesado histológicamente para obtener cortes longitudinales de tibias y fémures, y cortes orientados en sentido mesio-distal del 1er molar inferior para evaluar el HI. Cortes de F y de HI del 1er molar inferior se colorearon con H&E y en cortes de T y de HI se realizó la detección histoquímica de

TRAP. Los siguientes parámetros histomorfométricos fueron evaluados en ambos huesos: a.- Volumen óseo (BV/TV)(%), b.- Número de Ocs totales, tanto TRAP+ como TRAP-, por mm² (N.Oc/mm²), c.- la expresión relativa de Ocs TRAP+ en relación a los Ocs totales (OcTRAP+/N.Oc) (%). Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el test de Student para comparaciones entre grupos y el test de Student apareado para comparaciones intra grupo. Resultados: (BV/TV)(%) HI: Sham: 40,1±3,5, ALN: 47,9±3,9, p<0,01, el incremento del volumen óseo en el hueso interradicular en el grupo tratado con ALN fue de un 19% en relación al grupo sham; F: Sham: 24,5±5,8, ALN: 59,6±5,8, p<0,001, en el grupo tratado con ALN el incremento del volumen óseo en el tejido óseo subcondral fue de un 143% en relación al grupo sham. El número de Ocs totales (N.Oc/mm²) mostró un aumento significativo en el grupo tratado con ALN tanto en el HI como en el hueso subcondral de la tibia T, HI: Sham: 6,59±3,1, ALN: 14,9±5,6, p<0,01; T: Sham: 47,7±11,5, ALN: 62,9±12,9, p<0,05. Utilizando el test de Student apareado se comparó el número de Ocs en el HI con los de la T dentro de cada grupo experimental y se halló que en la T hay mayor número de Ocs por unidad de área que en el HI (p<0,001). La expresión relativa (%) de Ocs TRAP+(OcTRAP+/N.Oc) (%) no se vio modificada por la administración de ALN en HI, ni en el tejido óseo subcondral de la T, manteniendo un porcentaje de expresión constante: HI: Sham: 84±6,2, ALN: 89±4,2, p>0,05; T: Sham: 96±3,5, ALN: 96±3,4, p>0,05. Utilizando el test de Student apareado se comparó el porcentaje de expresión de TRAP en hemimandíbula y tibia dentro del mismo grupo experimental, encontrándose que los Ocs de la tibia expresan TRAP en una mayor proporción que los del hueso interradicular (p<0,01). Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran: 1. que el ALN, al inhibir la reabsorción ósea, aumenta el volumen óseo de los dos tipos de hueso, sin embargo el aumento en el hueso subcondral fue mucho mayor que en el HI, probablemente debido a la dinámica de remodelación/modelación diferente; 2. que los osteoclastos del hueso interradicular de la hemimandíbula expresan en menor porcentaje la enzima TRAP que los osteoclastos del hueso subcondral de la tibia, tanto en los animales Sham como los tratados con ALN; 3. que si bien el ALN inhibe la reabsorción ósea, y los osteoclastos presentes no son funcionales, la expresión relativa de la enzima TRAP en los osteoclastos no muestra diferencias significativas en relación al grupo Sham.

2012

Efectos positivos de altas dosis de olpadronato sobre el diseño, la tenacidad y la resistencia del fémur de rata, independientes de la mineralización y la rigidez del tejido.

Capozza RF, Mondelo N, Reina PS, Nocciolino L, Ferretti JL, Cointy GR.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina, y Gador SA, Buenos Aires. Argentina.

Los huesos resisten a la fractura sólo por su rigidez (resistencia a la deformación generadora de cracks) y su tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de los cracks). Ambas propiedades dependen del diseño del hueso y de la calidad del colágeno. La mineralización favorece la rigidez, pero puede reducir la tenacidad (hueso quebradizo). La tenacidad depende, además, de la microestructura del tejido y de concentradores de stress (poros y microfracturas -uFx-). Los efectos óseos de los bisfosfonatos (BPs) son complejos e interactuantes, y su impacto mecánico combinado varía para cada compuesto y dosis. Los BPs 1. contaminan la OH-apatita, rigidizando la microestructura tisular; esto puede reducir la tenacidad, y por ende la resistencia a la fractura; 2. Inhiben la remodelación, reduciendo el *turnover*; esto mejora levemente la masa mineralizada por un tiempo, y puede mejorar la resistencia, pero también hipermineraliza el colágeno (rigidizando mucho el tejido) y reduce la reparación de uFx, deteriorando la tenacidad; y 3. Inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y estimulan la de osteoclastos; esto puede desplazar el *setpoint* mecánico del mecanostato, mejorando su eficiencia para sensar las deformaciones producidas por el uso y redistribuir el tejido según esa orientación, en función de las necesidades mecánicas, mejorando el diseño óseo, y con él la rigidez y la tenacidad. Se acepta que los BPs reducen las fracturas mayormente por el efecto (2), porque casi siempre se estudian esqueletos remodelantes, y raramente se mide la tenacidad. Más razonable parece el efecto (3) (evidenciado mejor in vitro que in vivo); pero para demostrarlo se debe "limpiar" el modelo, impidiendo el efecto (2) y analizando la tenacidad. Eso sólo es posible estudiando huesos corticales, que no remodelen, y

que sean geométricamente regulares, como las diáfisis femorales de rata. En este estudio tratamos 28 ratas macho de 3 meses con dosis orales altas (45 ó 90 mg/kg/d) de olpadronato (OPD) por 3 meses, dejando 8 controles sin tratar, escaneando luego sus diáfisis femorales por pQCT y testándolas a la fractura en flexión. Ambas dosis mejoraron sobre el control 1. el área (+21%, $p<0,001$) y los momentos de inercia (indicadores de la eficiencia del diseño óseo) para flexión y torsión (+30 y +31%, $p<0,001$) de la sección cortical diafisaria; 2. la rigidez estructural y la resistencia de las diáfisis al fin del período de deformación elástica (previo al desarrollo de cracks; +15% y +13%, $p<0,05$), y 3. su tenacidad, estimada por la energía absorbida para deformarse y por la deflexión a la fractura (+126% y +32%, $p<0,001$) luego del primer crack (deformación plástica). Estos efectos, combinados, mejoraron la resistencia diafisaria a la fractura (+29%, $p<0,001$) en correlación con las mejoras geométricas y de la tenacidad ($p<0,001$), pero no con la mineralización (vDMO cortical) ni con la rigidez del tejido (módulo elástico), que no se modificaron. En este modelo no-remodelante, el aumento de resistencia ósea inducido por OPD, originado en mejoras geométricas y de la tenacidad, e independiente de la mineralización y la rigidez del tejido, sólo pudo derivar de efectos tipo (3), en congruencia con la anti-apoptosis de osteocitos y blastos demostrada por otros *in vitro*. Este hallazgo es importante, porque señala una acción de éste u otros BPs que debe tender a complementar, con impacto mecánico, sus conocidos efectos anti-remodelatorios (predominantemente trabeculares, y poco asociados directamente con la resistencia ósea) y a neutralizar el deterioro de la tenacidad por contaminación (inductor de fracturas femorales) en tratamientos prolongados en humanos.

Efecto del alendronato sobre los procesos celulares involucrados en calcificaciones ateroscleróticas.

Cutini PH, Rauschemberger MB, Campelo AE, Sandoval MJ, Massheimer VL.

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET. UTN-FRBB. Argentina.

Los bisfosfonatos constituyen uno de los tratamientos eficaces para la osteoporosis. Estudios epidemiológicos han demostrado la relación existente entre osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y si bien tradicionalmente estas enfermedades se han considerado procesos independientes, en la actualidad está demostrado que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos. Las calcificaciones vasculares son un ejemplo de interacción entre los sistemas óseo y vascular. La calcificación aterosclerótica es un proceso celular activo que se origina como consecuencia del microambiente inflamatorio que involucra la transdiferenciación de células vasculares a linaje osteogénico, con una participación activa de células endoteliales (CE), musculares lisas vasculares (CMLV), monocitos y macrófagos. El óxido nítrico (NO) producido por las CE inhibe el proceso de calcificación vascular. En cambio, el stress oxidativo, la migración de CMLV, la adhesión de monocitos y la apoptosis son algunos de los eventos que promueven la calcificación. Se ha propuesto que los bisfosfonatos inhiben la calcificación vascular aunque no está claro aún si actúan en forma directa sobre las células vasculares o indirectamente a través de su acción sobre el sistema óseo. El objetivo del presente trabajo fue investigar la existencia de acciones directas del alendronato (ALN) sobre las células vasculares regulando los procesos celulares que median las calcificaciones vasculares. Se emplearon cultivos de CE o de CMLV obtenidos por la técnica de explante a partir de anillos de aorta de ratas Wistar hembras, tratados *in vitro* con diferentes dosis de ALN. Se trabajó en condiciones basales o de inflamación, empleándose el lipopolisacárido bacteriano (LPS) como agente proinflamatorio. En CE observamos que 15 minutos de tratamiento con ALN 5 μM estimuló significativamente la producción de NO ($28,2\pm 2,9$ vs $46,3\pm 6,0$ nmol NO/mg proteína, control vs ALN, $p<0,01$). Resultados similares se obtuvieron con dosis 10 y 50 μM (38 y 104% s/control, respectivamente). La producción de NO por CMLV es considerada un efecto deletéreo causado por inducción de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa. En CMLV, 24 hs de tratamiento con ALN (0,1, 1, 2,5, 5, 7,5 y 10 μM) inhibió significativamente la producción de NO a todas las dosis ensayadas (47, 54, 48, 49, 56 y 37% por debajo del control, respectivamente, $p<0,01$). En cambio, el LPS estimuló la síntesis muscular de NO (104% s/control, $p<0,05$). Bajo condiciones inflamatorias (en presencia de LPS) el ALN no modificó el estímulo del LPS. En ensayos de migración celular observamos que ALN no indujo

movilidad de CMLV comparado con aquella inducida por norepinefrina (control positivo de migración). Se estudió el efecto de ALN sobre la adhesión de monocitos a CE en cultivo. Las CE fueron tratadas durante 24 hs con diferentes dosis de ALN en presencia y ausencia de LPS. Finalizado el tratamiento se adicionó una cantidad exacta de monocitos por 2 hs y se cuantificó la adhesión por microscopía óptica. El ALN no indujo adhesión monocítica mientras que el LPS la estimuló en un 65% ($p < 0,01$). Si las CE se tratan con ALN 5 hs previo a la injuria inflamatoria, el ALN revierte parcialmente el efecto de LPS. Los resultados presentados muestran una acción directa del ALN sobre las células vasculares, estimulando los procesos inhibitorios e inhibiendo los activadores de las calcificaciones vasculares, sugiriendo una potencial acción favorable del bifosfonato sobre la homeostasis vascular.

2013

***Streptococcus mutans*: inhibición del crecimiento por bifosfonatos**

Montangero V, Roldán E, Canigia L

Universidad Maimónides, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Los bifosfonatos son compuestos ampliamente utilizados para el tratamiento de una variedad de condiciones mórbidas. Mientras que su uso medicinal ha sido relativamente reciente (se sintetizaron por primera vez hace un siglo), es importante destacar su contribución para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades óseas. La primera síntesis fue realizada en 1897 por Von Baeyer; sin embargo, la aplicación comercial de estos compuestos se produjo recién en 1960, cuando Blazer y Works informaron su uso para soluciones de detergentes, como agentes quelantes de calcio y magnesio. A principios de 1960, los investigadores de la compañía Procter & Gamble (P&G) emplearon el etidronato de sodio para estudiar su afinidad sobre la superficie de cristal de hidroxiapatita y las propiedades físicas similares a los polifosfatos pero de efecto más consistente. Estos hallazgos llevaron a P&G a probar estos compuestos en aplicaciones dentales y luego en las médicas. Con el aporte clave de otros investigadores universitarios, estos antecedentes condujeron a la utilización médica del primero de los bifosfonatos, el etidronato de sodio en 1968. Este estudio evaluó la actividad antibacteriana *in vitro* de tres bifosfonatos (olpadronato, pamidronato y etidronato) en dos concentraciones clínicas posibles diferentes (1,5% y 3%) contra dos patógenos orales representativos: *Streptococcus mutans* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. La capacidad inhibidora de estos bifosfonatos se midió por el método de difusión. Las zonas de inhibición alrededor de las seis soluciones bifosfonatos resultantes eran iguales ($6,0 \pm 0,0$ mm) contra *S. mutans*, pero eran diferentes en contra de *A. actinomycetemcomitans*, que muestra olpadronato 3% y 1,5% soluciones de los mayores diámetros ($19,5 \pm 0,7$ mm y $15,5 \pm 0,7$ mm, respectivamente). También se midió la acción antibacteriana de los bifosfonatos, la definición de la actividad bactericida como una $\geq 3 \log_{10}$ UFC/ml disminución y actividad bacteriostática como $\leq 2 \log_{10}$ UFC/ml disminución en el recuento de colonias medidas a las 0, 8 y 24 horas después de la incubación. Todos las soluciones de bifosfonato mostraron actividad bactericida frente a *A. actinomycetemcomitans* después de 8 y 24 horas de incubación, pero solo actividad bacteriostática contra *S. mutans* después de 24 horas de incubación. Por lo tanto, el olpadronato, el pamidronato y el etidronato pueden inhibir el crecimiento de *S. mutans* y el desarrollo, en concentraciones similares a las que se encuentran en la cavidad oral después de cepillado con dentífrico en cuya formulación se encuentre etidronato de sodio, o después de su administración en dosis orales clínicas. Por lo tanto, es posible especular con un efecto antibacteriano transitorio de estos bifosfonatos en esa localización.

Efecto del pamidronato en equinos con osteoartritis: evaluación de biomarcadores inflamatorios en líquido sinovial y score clínico

De Simone E, Perrone G, Caggiano N, Polli M, Rolando J, Marino M, Roldan E*, Chiappe Barbará MA

*Cátedra Fisiología. Laboratorio de Diagnóstico de Metabolismo Óseo y Mineral, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. *Gador S.A.*

Introducción: El pamidronato, es un amino-bifosfonato ampliamente utilizado en seres humanos y también en equinos. Se ha observado que su acción inhibitoria sobre los osteoclastos disminuye la resorción ósea del hueso subcondral, secundaria a la enfermedad articular, y por otra parte estimula la actividad de los osteoblastos. El uso de pamidronato en equinos podría evitar los fenómenos resortivos asociados a la enfermedad articular y disminuiría el proceso inflamatorio y el dolor asociado. **Objetivo:** evaluar el perfil proteico y los biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α , MMP-2 y MMP-9) en líquido sinovial de caballos que presentan enfermedad articular y que fueron tratados con pamidronato. **Materiales y métodos:** Se evaluaron marcadores de inflamación en líquido sinovial de equinos clínicamente sanos (n=5) (score clínico ≤ 4) y enfermos (n=5) (score clínico > 5 a 9), antes del tratamiento y en los días 3, 10 y 21 de tratamiento. El día 0 y el día 2 se aplicaron 90 mg de pamidronato por vía intravenosa a los equinos enfermos. Las citoquinas IL-6 y TNF- α se evaluaron por ELISA y las MMP-2 y MMP-9 por zimografía. Se evaluó la presencia de cambios en el perfil proteico del líquido sinovial antes y después de la administración de bifosfonatos, mediante SDS-PAGE al 12%. También se evaluó la inhibición directa de bifosfonatos sobre la actividad de la MMP-9 in vitro mediante zimografía. **Resultados:** La IL-6 no presentó variaciones significativas durante el tratamiento; el TNF- α se encontró incrementado al día 21 de tratamiento, presentando diferencias significativas respecto de los grupos sanos y "tratados día 3" ($p < 0,001$) y "enfermos no tratados" ($p < 0,01$). Respecto de la MMP-2, esta no presentó diferencias significativas entre los grupos y la MMP-9 presentó diferencias individuales importantes, ya que luego de la segunda dosis disminuyó de forma manifiesta el nivel de actividad de MMP-9. Se realizó también un estudio del perfil de proteínas en el líquido sinovial antes y después del tratamiento; no se observaron variaciones significativas del perfil de proteínas mayoritarias presentes. Asimismo se evaluó si los bifosfonatos presentaban inhibición directa sobre las MMP-9 y se observó que no las inhiben de manera directa. La terapia con pamidronato presentó como efecto beneficioso la reducción de la actividad de la MMP-9, proteasa que participa en los procesos degenerativos e inflamatorios mediante la degradación de la matriz extracelular. Y por otra parte el incremento del TNF- α observado hacia el día 21 de tratamiento podría estar relacionado con una cierta reagudización del proceso inflamatorio, situación que puede considerarse como beneficiosa para la resolución de las artritis crónicas. **Conclusión:** La terapia con pamidronato incrementó el TNF- α como parte de una fase de reagudización y resolución de la artritis crónica. Por otra parte, también resultó beneficiosa para la resolución de la artritis crónica la disminución de la actividad de la MMP-9 que los BP producen de manera indirecta.

Mecanismo de acción del alendronato en sistema vascular

Cutini PH, Rauschemberger MB, Campelo AE, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II. Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CONICET, Argentina.

Los bifosfonatos (BF) constituyen una terapia de uso frecuente para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La acción antirresortiva de los BF es mediada por conexina 43 y la vía de señalización ERKs. El estatus hormonal de la menopausia se caracteriza por una disminución de la producción ovárica de estradiol y progesterona, acompañada de niveles plasmáticos sostenidos del estrógeno estrona (E1) debido a su síntesis extragonadal. La terapia de sustitución hormonal con estrógenos combinada con progestágenos sintéticos es una alternativa terapéutica para contrarrestar los signos y síntomas de la menopausia, aún en uso a pesar de los riesgos que se le atribuyen. Si bien los efectos óseos de los BP son ampliamente conocidos, considerando la importancia del eje óseo-vascular, nos preguntamos cuál es el impacto vascular de los BF en presencia de E1 y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Los objetivos del trabajo

fueron investigar el mecanismo de acción a través del cual el alendronato (ALN) media sus efectos vasculares y realizar un estudio comparativo de la acción del BF en tratamientos conjuntos con E1 y MPA. Se emplearon cultivos primarios de células endoteliales (CE) y células de músculo liso vascular (CMLV) obtenidos a partir de anillos de aorta de ratas Wistar. Los parámetros que se estudiaron fueron: producción endotelial de óxido nítrico (NO) y migración de CMLV, procesos vitales que afectan la salud vascular. Los tiempos cortos de tratamiento (15-30 min.) con ALN (5 μ M) indujeron un estímulo significativo sobre la producción de NO. El mecanismo de acción del BF involucra la participación de la vía ERKs y el influjo de calcio externo. En presencia de un inhibidor de MEK (PD98059), la acción estimuladora del ALN sobre el NO se suprime (220 ± 20 vs. 345 ± 38 , 210 ± 21 vs. 221 ± 18 nmol de NO/mg proteína; C vs. ALN, C+PD vs. ALN+PD; $p < 0,05$). El bloqueo del ingreso del calcio del medio extracelular por verapamil (V), inhibidor de canales de calcio dependiente de voltaje, anuló totalmente la síntesis del vasoactivo inducida por ALN (238 ± 19 vs. 245 ± 16 nmol de NO/mg proteína; C+V vs. ALN+V; $p < 0,05$). Cuando las CMLV se exponen prolongadamente (21 días) a un medio enriquecido en calcio y fósforo (4 mM calcio, 10 mM β -glicerol fosfato), empleando la técnica de tinción con alizarina, observamos que el tratamiento con ALN inhibió parcialmente la formación de nódulos de calcio comparado con células controles. Al analizar el tratamiento conjunto de E1 y ALN determinamos que E1 (10 nM) incrementó significativamente la producción basal de NO luego de 15 minutos de tratamiento hormonal (32% sobre control; $p < 0,02$), y que la exposición simultánea a ALN y E1 potenció el efecto individual de cada uno de ellos (90, 60, 58% sobre control; ALN+E1, ALN, E1; $p < 0,05$). El estudio comparativo con MPA (10 nM) mostró una acción potenciadora de mayor magnitud en el tratamiento conjunto de ALN y MPA sobre el efecto individual en la síntesis endotelial de NO (56, 80, 250% sobre control; ALN, MPA, ALN+MPA; $p < 0,02$). La migración de CMLV es un indicador del deterioro del tono vascular. Empleando ensayos *wound healing* demostramos que 48 horas de exposición a MPA indujo un manifiesto aumento en la migración a todas las dosis ensayadas (340-320% sobre control; MPA 1-100 nM; $p < 0,001$). Por su parte, ALN no afecta la migración basal y a su vez previene parcialmente la movilidad inducida por MPA (344 ± 39 vs. 219 ± 24 células/campo; MPA vs. MPA+ALN; $p < 0,001$). La acción preventiva de ALN sobre la movilidad de CMLV se corroboró con norepinefrina, un inductor natural de migración vascular. En conclusión, el BF impacta positivamente sobre la homeostasis vascular, situación que se potencia favorablemente cuando se simula un entorno hormonal o terapéutico frecuente en el período posmenopáusico.

¿A nivel vascular es lo mismo un SERM que un bifosfonato?

Rauschemberger MB, Cutini P, Cepeda S, Sandoval MJ, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II., Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET. UTN-FRBB

La calcificación vascular (CaV) es la etapa más avanzada de la lesión aterosclerótica, representada por una pérdida de la arquitectura vascular y el reemplazo por estructura de tipo osteogénica. Existen procesos celulares y moleculares que inhiben la CaV entre los que se pueden mencionar: a) a nivel de células endoteliales (CE), mantener la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) e inhibir la interacción monocito-plaqueta-endotelio; b) a nivel de células musculares lisas vasculares (CMLV), inhibir la producción de NO y la proliferación y la migración celular. En trabajos anteriores demostramos que los fármacos raloxifeno (Ral), modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) y el aminofosfonato alendronato (Al), utilizados en el tratamiento de la pérdida de masa ósea, son activos a nivel vascular. El Ral actúa a través de la activación del receptor de estrógenos y la vía mensajera PI3K, mientras que el Al lo hace a través de la cascada MAPK dependiente. Nos preguntamos cuál es el efecto de estos fármacos sobre los eventos que participan en la CaV; por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la acción de Ral y Al sobre los procesos celulares antes mencionados. Como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CE y CMLV o anillos de aorta de rata tratados *in vitro* con Ral 10 nM o Al 5 μ M, en condiciones fisiológicas o de calcificación (1 o 5 mM calcio en el medio extracelular, respectivamente). En CE, los dos fármacos estimularon marcadamente la producción de NO (85 ± 2 ; $142,8 \pm 1,3$; 132 ± 7 nmoles NO/mg prot. C; Ral; Al, respectivamente, $p < 0,01$). Al estudiar la interacción de células sanguíneas y el endotelio vascular, observamos que tratamientos de 24 horas con Al inhibieron la adhesión de monocitos a

CE inducida por el proinflamatorio LPS, cuantificado por microscopia óptica (20 ± 3 ; 42 ± 8 , 28 ± 6 monocitos/cpo, C; LPS; LPS+AL, respectivamente). Usando el método turbidimétrico de Born demostramos que Ral 10 nM inhibe significativamente la agregación plaquetaria (IAP) dependiente de endotelio ($79-55\%$ IAP, Ral 1-10 nM, $p < 0,05$). En CMLV, ambos fármacos inhibieron la producción de NO (144 ± 9 ; $29 \pm 2,3$; $66,2 \pm 3$ nmoles NO/mg prot. C, Ral; Al, $p < 0,05$). En ensayos de migración celular se determinó que 48-72 horas de tratamiento con los fármacos previenen la movilidad de la CMLV. Cuando los ensayos de producción de NO se realizaron en condiciones de CaV (calcio 5 mM), el Al mantuvo su capacidad de estimular e inhibir la síntesis del vasoactivo en CE y CMLV, respectivamente (CE: 160% estímulo s/c; CMLV 48% inhibición vs. C, $p < 0,02$). Bajo estas condiciones, el efecto del Al no depende del influjo de calcio externo ya que la preincubación con nifedipina (antagonista de canales de calcio) no modifica la acción del bifosfonato. En cambio, en condiciones de elevado calcio extracelular, el Ral pierde su acción sobre la síntesis de NO en ambos tipos celulares. En conclusión, los resultados presentados suponen que, si bien ambos fármacos ejercen una acción positiva sobre la homeostasis vascular en condiciones fisiológicas, el alendronato, a diferencia del raloxifeno, mantiene su potencial actividad también en situaciones desfavorables representadas por el aumento de calcio extracelular.

2014

Estudio histomorfométrico del efecto de alendronato y monofluorofosfato en hueso de ratas

Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A

Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Departamento de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba. Argentina.

Introducción: estudios previos han demostrado que los bifosfonatos, como el alendronato de sodio (AL), son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El fluoruro administrado como monofluorofosfato de sodio (MFP) estimula la formación e incrementa el volumen del hueso, efecto específicamente debido a la estimulación de la actividad osteoblástica. Objetivo: estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato vía subcutánea y de MFP vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. Materiales y métodos: se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 5 mM para MFP. Sesenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar 160 ± 20 g de peso, se dividieron en 4 grupos de 16 ratas cada uno. El primer grupo actuó como grupo control (C). Los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. El segundo grupo (AL) recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea profunda en el miembro posterior izquierdo. El tercer grupo (MFP) fue tratado con MFP en el agua de bebida durante el tiempo que duró el experimento y en las áreas de la cirugía los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica como el grupo control. El cuarto grupo (AL+MFP) recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y MFP por vía oral en el agua de bebida. Estos animales tuvieron acceso a agua corriente de red *ad libitum*. En la cirugía se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias y a través del decolado se llegó a exponer el hueso, realizando un defecto circular en la parte plana de cada tibia hasta llegar al hueso medular. Dicho defecto no fue rellenado. Los sacrificios para la toma de muestras fueron a los 15, 30, 60 y 90 días. Los estudios histopatológicos se realizaron previa descalcificación de las tibias con EDTA y su inclusión en parafina. Los cortes fueron teñidos con HE y observados con microscopia óptica (MO). Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). El nivel de significación fue $p < 0,01$. Resultados: el análisis histológico demostró que AL y MFP presentaron mayor actividad osteogénica y se observaron trabéculas más gruesas y anastomosadas, con mayor relevancia en el tiempo 60 y estabilizándose al tiempo 90. La histomorfometría reveló un aumento del porcentaje de hueso trabecular a través del tiempo para AL y MFP; el más evidente fue el tiempo 60. El tratamiento combinado no resultó estadísticamente diferente del control. Conclusiones: el análisis del tratamiento combinado demuestra que no hay sinergia ni de suma, ni de potenciación, ya que los efectos no fueron superiores a los hallados utilizando los fármacos por separado.

Eje óseo-vascular: regulación de la vascularización por fármacos antirresortivos

Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR). CONICET-UNS, Bahía Blanca, Argentina.

La vascularización ósea es indispensable en todas las etapas de la vida del hueso: formación, modelación, remodelación y consolidación de fracturas. La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. Comprende los eventos de migración y proliferación de células endoteliales (CEs), con posterior formación y organización de otros grupos celulares en estructuras tubulares para, finalmente, madurar en vasos sanguíneos estables. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es el regulador principal de la angiogénesis que responde a varios estímulos tales como hipoxia/isquemia, estrógenos y óxido nítrico (NO). A nivel óseo promueve el flujo canalicular, la mineralización del cartílago y el aporte de células progenitoras de medula ósea. El objetivo de este trabajo fue investigar los efectos de fármacos empleados en la patología ósea sobre eventos moleculares y celulares involucrados en la neovascularización: síntesis de VEGF, producción de NO, proliferación y migración de CE. Para tal fin seleccionamos el bifosfonato alendronato (AL) y el modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) raloxifeno (Rx). Como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CEs obtenidos a partir de anillos de aortas de ratas Wistar, tratados *in vitro* con Rx o AL. Primeramente se evaluó la producción de VEGF en CEs. Empleando una técnica de inmunoensayo (ELISA), determinamos la producción de VEGF en sobrenadantes de cultivos de CEs. Demostramos que 24 horas de tratamiento con AL 5 μ M o Rx 10 nM indujo un marcado estímulo sobre la síntesis del factor de crecimiento, siendo mayor el incremento cuando las células recibieron tratamiento con el bifosfonato ($21,03 \pm 0,58$; $33,26 \pm 1,62$; $27,32 \pm 0,12$ pg VEGF/mg proteína, control; AL 5 μ M; Rx 10 nM, respectivamente, $p < 0,05$). Teniendo en cuenta que las acciones del Rx son mediadas por el receptor de estrógenos (RE), empleando la técnica de RT-PCR estudiamos la acción de un activador natural del RE, el estrógeno estrona, sobre la síntesis del ARNm de VEGF. Dos horas de tratamiento de las células con el estrógeno (10 nM) estimuló 2 veces con respecto al control la expresión del ARNm del factor de crecimiento ($p < 0,05$). El estudio de los efectos del AL y Rx sobre la producción de NO endotelial, regulador de la síntesis de VEGF, se realizó empleando el método colorimétrico de Griess. Observamos que ambos fármacos indujeron un estímulo significativo sobre la síntesis del vasoactivo con respecto a la condición control ($31,3 \pm 2,9$; $52,3 \pm 4,6$; $51,2 \pm 3,9$ nmol de NO/mg proteína, control; Rx 10 nM; AL 5 μ M, $p < 0,05$). Para evaluar la acción de los agentes antirresortivos sobre la proliferación se empleó el ensayo colorimétrico de reducción de la sal de tetrazolio MTT. Luego de 24 horas de tratamiento de las CEs con el SERM Rx observamos un acentuado estímulo del crecimiento celular (75 y 94% con respecto al control, Rx 1 y 10 nM, respectivamente, $p < 0,001$). Similares resultados se obtuvieron en tratamientos con Rx en tiempos más prolongados (72 y 96 horas). La migración de CEs se estudió mediante la técnica *wound healing*. El tratamiento durante 72 horas con Rx 10 nM indujo un estímulo significativo sobre la migración celular (304 ± 29 vs. 370 ± 25 células/campo; control vs. Rx 10 nM; $p < 0,05$). En cambio, el tratamiento con el bifosfonato no modificó la proliferación y migración de las CEs. Basándonos en estos resultados concluimos que los fármacos anticatabólicos Rx y AL ejercen efectos potencialmente favorables sobre la formación de nuevos vasos sanguíneos, aunque en forma diferencial. En las condiciones ensayadas, el SERM modula tanto los eventos celulares como moleculares, mientras que el bifosfonato solo lo haría a nivel molecular.

Efecto sobre huesos largos de la administración de ranelato de estroncio en animales ovariectomizados previamente tratados con alendronato: estudio preliminar

Díaz D, Rodas J, Bozzini C, Mandalunis P, Escudero N

Cátedra de Histología y Embriología y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Introducción: en los últimos años se han reportado casos de osteonecrosis de los maxilares y otras patologías asociadas al uso prolongado de bifosfonatos (BF). Por ello, la tendencia actual es reemplazar el tratamiento farmacológico de la osteoporosis con BF por otras drogas como el ranelato de estroncio (RSr). Hasta el momento son escasos los estudios *in vivo* que demuestren el efecto de la administración RSr luego del tratamiento con BF, razón por la cual el objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto de la administración secuencial de un bifosfonato seguido de ranelato de estroncio en huesos largos de animales ovariectomizados. **Materiales y métodos:** se utilizaron 16 ratas Wistar hembras de dos meses de edad divididas en 4 grupos. En el día 0 de la experiencia, todas fueron ovariectomizadas. El día 30 se comenzó con la administración de alendronato (AL) en una dosis de 0,3 mg/kg/semana vía i.p. o vehículo durante un período de 8 semanas. Una semana después de la administración de la última dosis AL o vehículo (semana 9), se inició la administración de RSr en el agua de bebida durante 4 meses en una dosis de 290 mg/kg/día; los grupos control recibieron solo agua corriente. Por lo tanto los grupos experimentales fueron: G1: AL+RSr, G2: AL+AGUA, G3: VEH+RSr y G4: VEH+AGUA. Los animales fueron sacrificados a los 7 meses de experiencia y se les extrajeron la tibia y fémur derechos. La tibia fue fijada en formol *buffer* y procesada para la obtención de cortes longitudinales descalcificados y coloreados con H&E de la epífisis proximal para la medición histomorfométrica del volumen óseo (BV/TV, %). El fémur fue utilizado para la realización del test biomecánico de tres puntos para determinar la rigidez diafisaria (Wydy, N/mm), carga elástica límite (Wy, N) y carga de fractura (Wf, N). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y posttest de Bonferroni de comparaciones múltiples. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. **Resultados:** histomorfometría de tibia: BV/TV (%): G1: 52,2±4,3, G2: 58,3±16,9, G3: 15,2±3,2, G4: 14,2±1,7; $p < 0,001$ (G1 vs. G3 y G4, G2 vs. G3 y G4). Biomecánica de fémur: rigidez diafisaria (N/mm): G1: 420,4±43,2, G2: 415,6±47,2, G3: 370,8±24,5, G4: 288,6±40,78; $p < 0,01$ (G1 vs. G4 y G2 vs. G4); Carga elástica límite (N): G1: 113,8±16,4, G2: 118±35,4, G3: 108,8±13,6, G4: 83,5±15,6; $p > 0,05$; Carga de fractura (N): G1: 192,4±26,4, G2: 202,3±23, G3: 179±12,2, G4: 139,6±17,8; $p < 0,001$ (G2 vs. G4). **Conclusión:** en el presente diseño experimental no se observó un efecto aditivo entre el alendronato combinado con la administración secuencial de ranelato de estroncio; aparentemente, el efecto residual del alendronato persistente en la matriz ósea es igual de eficaz que su combinación con la administración posterior de ranelato de estroncio. Por otra parte, la mayoría de los trabajos atribuyen al ranelato de estroncio un efecto anabólico. Los resultados del presente estudio no muestran dicho efecto en el hueso subcondral, sino que el ranelato de estroncio mejoraría las propiedades biomecánicas estructurales de la diáfisis de los huesos largos mediante un mecanismo diferente. **Agradecimientos:** UBACyT 20020120100190BA, Vet M Lewicki, Prof. Dr. R.L. Macchi, GADOR SA.

Estudio radiográfico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria

Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V

Cátedra de Farmacología. Facultad de Odontología., Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

Introducción: varios estudios previos han demostrado que los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El aceite de oliva (O) es rico en ácidos grasos monoinsaturados relacionados con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. **Objetivo:** estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato (AL) y pamidronato (PA) por vía subcutánea y de O vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades

óseas neoformadas. Materiales y métodos: Se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL, y de 0,6 mg/kg de peso para PA. El O se administró junto con la dieta, 50 g/kg de comida. Cincuenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160 ± 20 g se dividieron en 6 grupos. Grupo control (C): los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. Grupo (AL): recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea. Grupo (PA): recibió de igual manera que el grupo anterior. Grupo (O): fue tratado con aceite de oliva en la alimentación durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica. Grupo (ALO): recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y O por vía oral. Grupo (PAO): recibió de igual manera. Se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias produciendo un defecto circular en la parte plana de cada hueso hasta llegar a la médula. Se tomaron radiografías de cada muestra a 0, 7, 15, 30, 60 y 90 días y fueron analizadas con el software Image Pro Plus 4.1. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). Resultados: los estudios radiográficos demostraron un incremento en la densidad mineral ósea promedio (DMO) conforme avanza el tiempo de todos los grupos problema con respecto al control; fueron más evidentes los tratamientos con PA a los 60 días. No hubo diferencias entre las tibias problema y contralateral. El tratamiento O evidenció eficacia terapéutica en la remodelación ósea, aun siendo administrado por vía sistémica en la dieta: se observó un pico máximo a los 60 días de tratamiento. Conclusiones: esto sugiere que O representa una opción terapéutica prometedora para la prevención y/o tratamiento de las patologías óseas.

Alendronato y AGEs modulan el destino fenotípico de células progenitoras de médula ósea de rata

Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD

Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

La diabetes mellitus se asocia con alteraciones óseas y mayor riesgo de fracturas. Previamente demostramos que la diabetes inhibe el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea (CPMO). Este efecto podría ser mediado por la acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs). Los bifosfonatos, análogos estables del PPI que ejercen efectos directos sobre osteoclastos y osteoblastos, podrían prevenir los efectos deletéreos de los AGEs. En este trabajo se estudió el efecto directo de los AGEs y el alendronato (AL) sobre la capacidad osteogénica, adipogénica y condrogénica de CPMO obtenidas a partir del fémur de ratas Wistar, por lavado del canal diafisario. Las CPMO confluentes fueron incubadas en medios de diferenciación apropiados por 15 y 21 días, en presencia o ausencia de AGEs (200 mg/ml) y/o AL (10^{-8} M). Se evaluó la diferenciación osteoblástica a través de la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL), la producción de colágeno de tipo 1 (Col-1) y la acumulación de nódulos de mineral extracelular (Min). Mediante Western blot se evaluó la activación del factor de transcripción osteogénico Runx2. La diferenciación condrogénica se evaluó mediante la producción de glucosaminoglucanos (GAG). La diferenciación adipogénica se estimó mediante la acumulación intracelular de triglicéridos. Para evaluar posibles mecanismos de acción de los AGEs y/o AL, se determinó la generación de especies reactivas de oxígeno intracelulares (ROS) mediante la técnica de Rodamina 123. Las CPMO diferenciadas en presencia de AGEs mostraron una menor capacidad osteogénica y condrogénica que las CPMO sin AGEs (FAL 70%; Col-1 60%; Min 60%; Runx2 77%; GAG 60%, en todos los casos respecto del control) y una mayor inducción adipogénica (triglicéridos 170% del control), así como un incremento en los niveles de ROS (147% de control). Por otro lado, el AL por sí solo estimuló la FAL (200% del control) y Col-1 (300% del control), sin modificar los niveles de ROS. Adicionalmente, el AL fue capaz de prevenir completamente los efectos antiosteogénico, anticondrogénico y proadipogénico de los AGEs (FAL 150% del control; Col-1 150% del control, Min 95% del control, Runx2 200% del control, GAG 115% del control, triglicéridos 80% del control) así como su inducción de estrés oxidativo intracelular (ROS 70% del control). En conclusión: los AGEs incrementan el estrés oxidativo intracelular de las CPMO generando un estado

antiosteogénico, anticondrogénico y proadipocítico. Todos estos efectos pueden ser prevenidos completamente por coincubación con alendronato, probablemente por disminución de los niveles de ROS intracelulares.

Identificación de factores que influyen en la acción del zoledronato sobre el hueso de ratas en crecimiento

Lupi3n P, Brun LR, Armendariz M, Moreno HS, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología 3sea, Facultad de Ciencias M3dicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

Los bifosfonatos (BF) son f3rmacos antirresortivos que se utilizan ampliamente para tratar la osteoporosis en adultos y son usados cada vez con mayor frecuencia en diversas patologías 3seas en ni3os y adolescentes. Existe todav3a poco consenso en cuanto al tipo de BF, dosis, forma de administraci3n m3s adecuada y duraci3n del tratamiento en ni3os y adolescentes. El zoledronato (Z) es el BF con mayor potencia antirresortiva pero su utilizaci3n pedi3trica es tema de inquietud ya que los estudios con este f3rmaco son insuficientes con respecto a su eficacia y seguridad. El objetivo de este trabajo fue determinar la influencia significativa de distintos factores y sus interacciones en la acci3n del Z sobre las caracter3sticas estructurales y las propiedades mec3nicas de huesos de ratas en crecimiento. Para esto se utiliz3 un dise3o factorial que permite estudiar la influencia de varios factores simult3neamente. Los factores por estudiar y sus niveles fueron: dosis de Z (D: 0-2,5-12,5-25 $\mu\text{g Z/kg}$ de peso corporal/semana v3a subcut3nea), tiempo de tratamiento (T: 15 y 30 d3as) y sexo (S: macho y hembra). Se aplic3 un dise3o factorial completo 4x2x2 y se utilizaron 16 ratas Sprague-Dawley de 21 d3as, las cuales fueron asignadas a una combinaci3n distinta de niveles de cada factor. Al finalizar el experimento, se realiz3 la eutanasia de los animales. Se extrajeron los f3mures, se les midi3 su longitud (L) y se determinaron par3metros estructurales del hueso cortical en im3genes digitales de secciones de 2 mm de espesor: 3rea transversal (AT) y 3rea cortical (AC). Adem3s, se midieron las propiedades mec3nicas de la di3fisis, por test de flexi3n a 3 puntos y de la met3fisis distal femoral, por test de compresi3n. En ambos casos se evaluaron: fuerza m3xima soportada en flexi3n (FMf) y compresi3n (FMc), fuerza de fractura (FFf y FFc) y energ3a absorbida (EAf y EAc). Todas las variables descriptas fueron utilizadas como variables-respuesta y se midieron en ambos f3mures. Los par3metros estad3sticos obtenidos con el t-test de ANOVA y los valores de p fueron utilizados para evaluar los factores e interacciones que resultaron significativos, asumiendo $p < 0,05$. Se utilizaron modelos lineales de ajuste. Los resultados muestran que, como era de esperar, T influy3 significativamente en L y AT ($T_{30} > T_{15}$, $p < 0,05$), al igual que S (machos > hembras, $p < 0,05$). La D tambi3n influy3 significativamente en ambas variables ($p < 0,05$), pero se observ3 interacci3n entre D y T ($D_0 > D_{2,5} > D_{12,5} > D_{25}$ a T_{30} , $p < 0,05$), es decir, que los huesos crecen en largo y en ancho, pero crecen menos a medida que aumenta la dosis de Z. Para el AC solo fueron significativos T y S pero se encontr3 interacci3n D-T (menor AC a T_{30} con $D_{12,5}$ y D_{25}). Respecto de los par3metros biomec3nicos evaluados, el T result3 significativo para FMf y FFf ($T_{30} > T_{15}$, $p < 0,05$), es decir que el hueso a medida que crece soporta mayores cargas independientemente de las dosis de Z utilizadas, mientras que la EAf result3 incrementada significativamente por T y s3 fue dependiente de D ($p < 0,05$) aumentando con ella, con excepci3n de D_{25} que influy3 negativamente en EAf. En el test de compresi3n, la FMc y FFc fueron influidas significativamente por los tres factores estudiados. Estos hallazgos preliminares muestran que el Z no influir3a de manera negativa sobre las propiedades mec3nicas y estructurales del hueso en crecimiento al menos en las dosis bajas. Sin embargo, exponen la necesidad de profundizar los estudios con las dosis m3s altas y as3 avanzar en el conocimiento de los efectos de esta droga cuando se utiliza durante el crecimiento.

Análisis histomorfométrico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria

Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V

Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Departamento de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

Introducción: Algunos estudios previos han demostrado que los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El aceite de oliva (O) es rico en ácidos grasos monoinsaturados relacionados con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. **Objetivo:** Estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato (AL) y pamidronato (PA) por vía subcutánea y de O vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 0,6 mg/kg de peso para PA. El O se administró junto con la dieta, 50 g/kg de comida. Cincuenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160 ± 20 g se dividieron en 6 grupos. Grupo control (C): los animales recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. Grupo (AL): recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea. Grupo (PA): recibió de igual manera que el grupo anterior. Grupo (O): fue tratado con aceite de oliva en la alimentación durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica. Grupo (ALO): recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y O por vía oral. Grupo (PAO): recibió de igual manera. Se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias produciendo un defecto circular en la parte plana de cada hueso hasta llegar a la médula. Los estudios histopatológicos se realizaron previa descalcificación de las tibias con EDTA y su inclusión en parafina. Los cortes fueron teñidos con H&E y observados con microscopía óptica (MO). Los tiempos experimentales fueron 0, 7, 15, 30, 60 y 90 días. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). **Resultados:** en cuanto a la densidad trabecular se observa un incremento de tejido óseo en todos los grupos, en especial en las últimas etapas (60 y 90 días), aunque O registró valores por encima del resto, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Se observó mayor dispersión en los tamaños de lagunas osteocíticas en las primeras etapas. Las dimensiones no variaron significativamente entre etapas. **Conclusiones:** sobre la base de esta investigación se considera al O de acción dual capaz de influir en el remodelado óseo reequilibrándolo hacia la formación de hueso, actúa a nivel de todos y cada uno de los determinantes de la resistencia ósea, mejorando cualitativamente la estructura del hueso trabecular y cortical y preservando la mineralización, el tamaño y la estructura de los cristales minerales incluso en dosis elevadas. De esta manera, el O mejora significativamente las propiedades biomecánicas del hueso. **Palabras clave:** alendronato, pamidronato, aceite de oliva, remodelación ósea.

2015

Estudio comparativo de las acciones de alendronato y genisteína a nivel óseo y vascular.

Cepeda S^{1,2}, Sandoval M¹, Rauschemberger MB^{1,2}, Cutini P^{1,2}, Campelo A^{1,2}, Massheimer V^{1,2}.

1. Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, INBIOSUR, Bahía Blanca. 2. CONICET. Argentina.

Existen evidencias de una estrecha relación entre la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, conformando lo que hoy se conoce como interacción óseo-vascular. La prevención y el tratamiento de estas incluyen cambios de hábitos de vida, dieta saludable y el uso de diversos agentes terapéuticos, sintéticos y naturales. El alendronato (ALN) es un agente antirresortivo ampliamente usado en el tratamiento de la osteoporosis. Los fitoestrógenos (FE) como la genisteína (Gen) son suplementos dietarios cuya ingesta se promueve en la menopausia como protectores de la salud vascular. El objetivo fue evaluar el rol de ALN (5 μ M) y de Gen (10 nM) sobre procesos propios de la diferenciación osteoblástica y los conductos al desarrollo de

calcificaciones vasculares. Las concentraciones de ALN y Gen usadas se seleccionaron de trabajos previos. Se emplearon los siguientes modelos celulares: 1) línea celular osteoblástica murina (MC3T3); 2) cultivos primarios de células a) endoteliales (CE); b) musculares lisas vasculares (CMLV) inducidas a transdiferenciación a linaje óseo (CMLV-OB) y 3) anillos de aorta de rata (RAS). En osteoblastos MC3T3 ambos tratamientos, ALN o Gen (24 h), produjeron aumentos significativos de la actividad de fosfatasa alcalina (FAL), marcador de diferenciación osteoblástica (37% y 131% s/c, respectivamente, $p < 0,02$). La deficitaria producción del vasoactivo óxido nítrico (NO), la adhesión de monocitos (Am ϕ) al endotelio vascular y la transdiferenciación de la CMLV a CMLV-OB son procesos clave en el deterioro de la arquitectura vascular. La producción de NO se estudió empleando RAS, en presencia de ALN o Gen en condiciones de Ca 1 y 5 mM. El tratamiento con ALN mostró un estímulo sostenido en la producción de NO aun en un entorno procalcificante ($\uparrow 45$ s/c, Ca 1 mM, $p < 0,01$ y $\uparrow 40\%$ s/c, Ca 5 mM, $p < 0,02$). Similar comportamiento se observó con Gen ($\uparrow 71$ y 79% s/c, Ca 1 mM y Ca 5 mM respectivamente, $p < 0,05$). La Am ϕ , clave en la respuesta vascular a la injuria inflamatoria, se evaluó tratando monocapas de CE con los agentes mencionados, y además se usó el proinflamatorio lipopolisacárido (LPS, 1 $\mu\text{g/mL}$) como control positivo de adhesión. El LPS aumentó la Am ϕ ($21 \pm 3,1$ vs. $34 \pm 1,7$ cel/cpo, C vs. LPS, $p < 0,01$), ALN no la alteró y Gen la disminuyó (43 %, $p < 0,01$). Sin embargo, frente al tratamiento conjunto de ALN+LPS o Gen+LPS, ambos agentes revirtieron parcialmente la Am ϕ ($\downarrow 25$ y $\downarrow 57\%$ vs. LPS, respectivamente, $p < 0,01$). Se sabe que la progresiva inflamación vascular deriva en calcificación vascular. Se incubaron CMLV en medio de cultivo suplementado con β -glicerolfosfato 5 mM + Ca 4 mM (25 días) y se determinaron los marcadores de diferenciación osteoblástica (FAL y niveles de Ca del medio extracelular). Como control de diferenciación, en CMLV-OB se registraron valores de FAL y Ca significativamente superiores a las CMLV nativas, cultivadas en medio sin suplemento (FAL: 438 ± 35 vs. $34 \pm 1,8$ UI/g prot.; Ca: $71 \pm 8,8$ vs. $28 \pm 1,9$ mg/g prot., $p < 0,001$). Al estimular las CMLV-OB con ALN no se observaron modificaciones en estos marcadores vs. control, en cambio, el tratamiento con Gen produjo disminución de FAL (291 ± 32 vs. 435 ± 31 UI/g prot.) y aumento de Ca ($79 \pm 12,6$ vs. $63 \pm 18,1$ mg/mg prot., $p < 0,05$). Este último dato se correlaciona con la menor cantidad de nódulos de calcificación revelados por tinción con alizarina. Los resultados presentados orientan a pensar que ALN y Gen son activos tanto a nivel óseo como vascular, favoreciendo la diferenciación osteoblástica necesaria para la remodelación ósea saludable y evitando la promoción de la lesión vascular en sus diferentes etapas. Si bien ambos son eficaces, la Gen evidenció un mayor potencial de acción.

Modelo experimental de osteonecrosis maxilar asociada al uso de aminobisfosfonatos (ONMBPs) por el tratamiento crónico con altas dosis de zolendronato en ovejas.

Davison MR¹, Lyardet L¹, Preliasco M¹, Yaful G², Torres P², Pellegrini GG³, Zeni SN³.

1.Facultad de Odontología y 2.Facultad de Veterinaria. Universidad Nacional de Río Negro. 3. Laboratorio de Osteopatías Metabólicas Hospital de Clínicas. INIGEM (CONICET-UBA). Argentina.

Se ha considerado que entre los factores patogénicos más importantes implicados en el desarrollo de ONM se encuentran la intensa reducción tanto del remodelamiento óseo como de la angiogénesis. El tratamiento crónico con los BP's más potentes induce ambos efectos. Contar con un modelo experimental de ONMBPs, permitiría realizar ensayos tendientes a la prevención el tratamiento, o ambos, de dicha patología. Se eligió la oveja debido a que su tamaño permite realizar manipulaciones en la cavidad bucal y presenta características orales y del metabolismo óseo similares a las del ser humano. Objetivo: evaluar los cambios a nivel de la mucosa oral, el remodelamiento óseo y la masa ósea maxilar por el tratamiento crónico con zolendronato (ZOL) en dosis equivalente a la utilizada en neoplasias. Métodos: se utilizaron 12 ovejas hembras adultas (9 OVX y 3 SHAM) de la raza Corriedale; 6 OVX recibieron ZOL, las otras 6 (3 OVX y 3 SHAM) recibieron solución fisiológica. Al año se extrajo el primer molar y se efectuó biopsia de cresta ilíaca. Al 2º año se realizó un implante dental y, contralateralmente, un defecto óseo que fue rellenado con material comercial (Bio-Oss); en el material extraído al realizar el defecto se determinó contenido de Ca y P. Se evaluó microbiológicamente la presencia de levaduras. Al sacrificio se evaluó calcemia (sCa), fosfatemia (sP), *crosslaps* (CTX) y fosfatasa alcalina ósea (FAO) en suero y se evaluó por densitometría el contenido mineral óseo de la hemimandíbula

superior (CMO). Resultados expresados en el siguiente orden SHAM, OVX Y ZOL. sCa (mg/dl): 9,1±0,8; 9,0±0,5; 8,9±0,4; sP (mg/dl): 4,63±0,21; 4,37±0,22; 3,96±0,36; FAO (mg/dl): 50,3±2,5; 58,3±0,6; 54,0±4,3; CTX; 644±8,7a; 826±83b; 271±57c; Ca (g/g tejido): 0,707±0,263a; 0,443±0,049b; 0,537±0,048c; P (g/g tejido): 0,290±0,084; 0,208±0,011; 0,211±0,048; CMO mandíbula (g/cm²): 32,1±9,2a; 24,0±6,1b; 42,3±3,0c. Las letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas (p<0,05). La sobrevivencia de los grupos SHAM y OVX fue del 100%, del grupo ZOL 77% (2 murieron); se observó necrosis de mandíbula por especies de *Actinomyces* spp. en 2 ZOL. El sCa y la FAO no presentaron diferencias entre los grupos; existió tendencia a menor sP en el grupo ZOL respecto de SHAM y OVX, sin diferencias entre ellos. La resorción aumentó en las OVX y disminuyó en las tratadas con ZOL vs. SHAM; el contenido de Ca en la mandíbula disminuyó en OVX y el ZOL previno parcialmente la disminución; a los 2 años, la CMO fue significativamente menor en OVX y mayor en ZOL (p<0,01). Conclusiones: se observó desarrollo de necrosis en el grupo con ZOL cuyo tratamiento durante 2 años redujo notablemente la resorción y aumentó la masa ósea. Tesis de doctorado Odont. R. Davison. Universidades de Río Negro, de Buenos Aires, CONICET y PICTO-2010-0181.

2016

Efecto de los bifosfonatos sobre células progenitoras de pulpa dental de rata.

Fernández JM, Gangoiti MV, Cortizo AM, Molinuevo MS

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Los bifosfonatos ejercen acciones moduladoras sobre la resorción y formación ósea; poseen gran afinidad por la hidroxiapatita y permanecen adheridos a los tejidos mineralizados. La dentina es un tejido conectivo parcialmente mineralizado que posee un gran contenido de hidroxiapatita. Varios estudios recientes han demostrado que el alendronato estimula la capacidad de los odontoblastos de secretar dentina *in vivo*, y se deposita junto con este material de manera similar a lo que ocurriría en la hidroxiapatita ósea. Sin embargo, actualmente existen pocos datos respecto de la acción directa de los bifosfonatos sobre los odontoblastos o sus precursores. Por ello, el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto directo del alendronato (Ale) y el risedronato (Rise), sobre células progenitoras de pulpa dental (CPPD). Para ello, las CPPD fueron obtenidas de ratas Sprague-Dawley macho adultas, sacrificadas bajo anestesia mediante dislocación cervical para disecar los incisivos inferiores. La pulpa dental se extrajo mediante tracción mecánica con un tiranervios introducido por el canal radicular y fue resuspendida en DMEM-10% de FBS e incubada en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37 °C hasta obtener una monocapa celular. Después se evaluó la proliferación luego de 48 horas con dosis crecientes de Ale o Rise (ensayo de cristal violeta). La diferenciación odontoblastica se evaluó incubando las células en medio osteogénico en presencia o ausencia de Ale (10⁻⁷ M) o Rise (10⁻⁷ M). Tras 15 días se determinó la actividad de fosfatasa alcalina (FAL, degradación de p-nitrofenilfosfato [p-NPP] a pH=10,5); colágeno tipo 1 (COL1, tinción con Sirius Red) y luego de 21 días el depósito de mineral (MIN, tinción con rojo de alizarina). Previamente se ha demostrado que, durante el envejecimiento, los odontoblastos desarrollan sistemas lisosomales autofágicos que poseen fosfatasas ácidas, y disminuyen su capacidad secretora. Así, evaluamos la actividad de fosfatasa ácida (FAC, degradación de p-NPP, pH=5) como marcador de envejecimiento luego de 14 días de cultivo en medio osteogénico. Encontramos que tanto Ale como Rise en dosis menores de 10⁻⁶ M estimulan la proliferación de las CPPD (efecto máximo a 10⁻⁷ M: Ale: 140%±10%; Rise: 136%±2% vs. basal), mientras que dosis mayores producen una inhibición de estas. Tal efecto se previno por coincubación con 1 mM PD98059, un inhibidor de la activación de la vía de las ERK. Luego de 14 días de incubación encontramos un incremento en la actividad de FAL (Ale: 181%±15% y Rise: 188%±10% vs. basal) y el COL1 (Ale: 151%±11% y Rise: 160%±9% vs. basal); ambos efectos fueron prevenidos con la coincubación con PD98059. Además, se observó un incremento en la producción de MIN respecto del basal (Ale: 142%±8% y Rise: 162%±9). Finalmente, ambos bifosfonatos reducen la actividad de FAC luego de 14 días de incubación en medio osteogénico (Ale: 56%±3% y Rise: 47%±4% vs. basal). En conclusión, nuestros estudios demuestran que tanto Ale como Rise, estimulan la proliferación y la diferenciación odontoblastica de las CPPD, al mismo

tiempo que previenen su envejecimiento; estos efectos estarían mediados por la activación de la vía de señalización mediada por ERK. Esos estudios indicarían que el tratamiento con bifosfonatos podría ejercer un efecto beneficioso sobre las CPPD, permitiendo una respuesta más eficaz de la pulpa dental frente a agresiones que impliquen la necesidad de producción de dentina.

El alendronato modula favorablemente procesos celulares y moleculares implicados en la calcificación/remodelado vascular

Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), Universidad Nacional del Sur (UNS), CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Bahía Blanca, Argentina

En su inicio, la lesión vascular involucra la interacción de monocitos y plaquetas al endotelio. Con el tiempo, la lesión se calcifica, lo que implica la transdiferenciación de células musculares lisas vasculares (CMLV) a linaje óseo y la mineralización del entorno extracelular. Sabiendo que los bifosfonatos (BP) son fármacos de uso habitual en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y considerando la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la menopausia, el objetivo fue investigar el papel del alendronato (ALN) en procesos celulares y moleculares implicados en el remodelado vascular. Se emplearon cultivos primarios murinos de células endoteliales (CE) y CMLV nativas e inducidas a transdiferenciación a linaje óseo (CMLV-OB) en medio osteogénico (21 días con b-glicerolfostato 5 mM y CaCl_2 4 mM). Se investigó la acción de ALN sobre la adhesión y agregación plaquetaria. Las CE se trataron con ALN durante 24 horas en presencia/ausencia del agente proinflamatorio LPS (1 $\mu\text{g/ml}$). Se cuantificó la adhesión por microscopía óptica. En condiciones basales, ALN redujo parcialmente la adhesión plaquetaria en todo el rango de concentraciones ensayadas ($64 \pm 5,5$, $51 \pm 4,3$, $45 \pm 3,5$, $42 \pm 3,5$ cél/campo; control, ALN 1, 5, 10 μM ; $p < 0,01$). Cuando las CE se incubaron en un entorno proinflamatorio (LPS), la adhesión fue significativamente mayor (36% vs. control, $p < 0,02$), estímulo que se redujo parcialmente en presencia del BP (22-33%; 1-10 μM ALN; $p < 0,02$). Se estudió el efecto de ALN sobre la agregación plaquetaria (AP) empleando el método turbidimétrico de Born. Las CE se incubaron con plasma rico en plaquetas y se trataron con ALN durante 10 min. El ALN inhibió marcadamente la AP en comparación con las células control (39% y 56%; ALN 0,1 y 10 μM ; $p < 0,05$). Estos efectos fueron revertidos significativamente en presencia de L-NAME, un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS). Se descartó una acción directa del BP sobre las plaquetas. Estos resultados sugieren que el ALN modula la adhesión/agregación de plaquetas en forma dependiente de NO. La adhesión de monocitos a CE depende de la expresión de moléculas de adhesión (CAM). Utilizando RT-PCR evaluamos el efecto de ALN sobre la expresión del ARNm de ICAM-1 y VCAM-1 en CE. El tratamiento con ALN disminuyó significativamente el incremento en la expresión de ambas CAM inducidas por LPS. Para evaluar el papel del ALN sobre la calcificación vascular, las CMLV se cultivaron en medio osteogénico. La biomineralización vascular se asocia con la *up-regulation* de genes marcadores de calcificación. Utilizando RT-PCR evaluamos el efecto del BP sobre la regulación de la expresión del ARNm de RUNX2 y TNAP (FAL no específica). Se detectaron ambos marcadores en CMLV-OB pero no en CMLV nativas. Luego de 12 horas de tratamiento de las CMLV-OB con 10 μM ALN, se observó una marcada reducción en la expresión de dichos marcadores. Se determinó la concentración de calcio extracelular y la actividad de fosfatasa alcalina (FAL), marcadores de diferenciación osteoblástica. La estimulación prolongada de CMLV-OB con ALN evidenció una notable reducción en la actividad de FAL (330 ± 31 ; 299 ± 28 ; 261 ± 27 ; $235 \pm 24 \times 10^3$ UI; control, ALN 1, 5, 10 μM ; $p < 0,02$), así como también en los niveles de Ca^{2+} (341 ± 33 vs. $225 \pm 24 \mu\text{g/mg prot.}$; control vs. ALN 5 μM ; $p < 0,05$). En conclusión, los resultados sugieren que ALN sería un fármaco activo a nivel vascular con un potencial efecto beneficioso sobre los procesos que comprometen la arquitectura vascular.

Efecto de diferentes dosis de ácido zoledrónico sobre el hueso de ratas en crecimiento.

Lupión PM, Brun LR, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

Los bifosfonatos (BF) son fármacos antirresortivos que se utilizan cada vez con más frecuencia en niños y adolescentes con patologías óseas como osteoporosis, osteogénesis imperfecta y tumores óseos. El ácido zoledrónico (AZ) es el BF de mayor potencia antirresortiva pero la escasez de información sobre su uso óptimo, eficacia y seguridad en niños plantea algunas inquietudes. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto del AZ sobre variables óseas de ratas en crecimiento. Para ello se utilizó un diseño factorial completo (4x2) para estudiar el efecto de la dosis de AZ (D) y el tiempo de tratamiento (T) en diferentes niveles (D: 0 - 2,5 - 12,5 - 25 μg AZ/kg de peso corporal/semana vía subcutánea; T: 15 y 30 días). Se utilizaron 24 ratas Sprague-Dawley de 21 días. Luego de la eutanasia, se extrajeron los fémures y tibias y se les midió su longitud (L). Se determinaron parámetros estructurales del hueso cortical en imágenes digitales de secciones de 2 mm de espesor: área seccional total (AST), área cortical (AC) y espesor cortical (EC). A partir de ensayos de flexión y compresión se obtuvieron parámetros biomecánicos: fuerza de fractura (FF), rigidez (R) y energía absorbida. Sobre la epífisis de las tibias se realizó histomorfometría ósea y conectividad trabecular, y se obtuvieron el porcentaje de volumen óseo trabecular (%BV/TV) e índices de interconectividad (ICI y NDX). Los datos se expresaron como media $\pm$ DS. Se realizó ANOVA con dos criterios de clasificación y se utilizó el posttest de Bonferroni cuando se encontró interacción significativa entre factores. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$, letras diferentes implican diferencia significativa. Resultados: como era de esperar, las longitudes son mayores de T30 para todas las D, pero para la L del fémur (LF) se halló interacción D-T con menor crecimiento a D25T30 (Tabla). AST, AC y EC se incrementaron con el T pero con menor valor en D25T30 y no llegó a ser significativo. Las variables histomorfométricas aumentaron con la D y se observó incremento significativo en las variables de conectividad con D y T pero no interacción (Tabla). Al evaluar las propiedades biomecánicas del hueso cortical, se observó un aumento en la capacidad de soportar fuerza a mayor T independientemente de la D administrada. En el caso del hueso trabecular, se observó interacción significativa entre los factores en FF y R mostrando mayor efecto con D y T elevados (Tabla):

T	15 días				30 días			
D	0	2,5	12,5	25	0	2,5	12,5	25
LF (mm)	23,7 $\pm$ 0,06	23,6 $\pm$ 0,5 ^a	23,6 $\pm$ 0,6 ^a	23,8 $\pm$ 0,1 ^a	28,4 $\pm$ 0,9 ^b	28,7 $\pm$ 0,3 ^b	28,3 $\pm$ 0,5 ^b	27,6 $\pm$ 0,3 ^c
BV/TV (%)	29,0 $\pm$ 11,7	31,0 $\pm$ 9,6	41,1 $\pm$ 0,6	49,9 $\pm$ 9,5	31,4 $\pm$ 7,1	39,2 $\pm$ 6,3	50,2 $\pm$ 7,4	50,1 $\pm$ 2,0
ICI	0,35 $\pm$ 0,11	0,63 $\pm$ 0,40	0,41 $\pm$ 0,01	1,05 $\pm$ 0,06	0,59 $\pm$ 0,39	0,78 $\pm$ 0,28	1,64 $\pm$ 0,5	2,70 $\pm$ 1,18
NDX (%/mm)	9,0 $\pm$ 10,8	18,7 $\pm$ 22,8	12,6 $\pm$ 5,7	86,9 $\pm$ 40,8	14,3 $\pm$ 16,7	37,5 $\pm$ 20,0	128 $\pm$ 103	207 $\pm$ 91
FF (N)	25,5 $\pm$ 5,9 ^a	37,6 $\pm$ 35,1	53,5 $\pm$ 22,9	37,8 $\pm$ 25,5	35,8 $\pm$ 7,9 ^a	107 $\pm$ 35,1	111 $\pm$ 34,1 ^b	126 $\pm$ 33,6 ^b
R (N/mm)	162 $\pm$ 99 ^a	197 $\pm$ 142 ^a	255 $\pm$ 133 ^a	155 $\pm$ 110 ^a	209 $\pm$ 84 ^a	572 $\pm$ 291 ^a	885 $\pm$ 534 ^{bc}	1085 $\pm$ 813

Al menos una letra diferente entre líneas indica diferencias significativas.

Conclusión: todas las variables analizadas se modificaron de acuerdo con lo esperado según el crecimiento del animal. Las propiedades biomecánicas y la microarquitectura ósea trabecular mejoraron con la D. Solo se observó efecto negativo del AZ en el crecimiento lineal pero con la D más alta, comparable a las utilizadas en modelos de patologías óseas relacionadas con tumores óseos. Por lo tanto, un cuidadoso análisis riesgo/beneficio sugiere que la administración de AZ en ratas no afectaría adversamente las propiedades del hueso en crecimiento.

La formación de osteoclastos gigantes es un efecto temprano del alendronato en animales experimentales

Rodas JA, Mandalunis PM, Escudero ND

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires

Para el tratamiento farmacológico de varias patologías óseas, los fármacos de elección son los bifosfonatos (BF) ya que disminuyen la reabsorción ósea. Sin embargo, está descripto en la bibliografía que la administración prolongada de BF no solo no disminuye el número de osteoclastos como se esperaría, sino que provoca células morfológicamente alteradas, con aumento de tamaño e hipernucleación. Dichas células han sido denominadas “osteoclastos gigantes” por algunos autores, y poco se sabe sobre su ciclo vital. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido determinar *in vivo* si la administración de una dosis única de alendronato produce tempranamente alteraciones en los osteoclastos. Material y métodos: se utilizaron 28 ratas Wistar hembra de 2 meses de edad. Al inicio de la experiencia se administró una única dosis de alendronato (ALN, 0,3 mg/kg) o vehículo (VEH). Un grupo de animales fue eutanasiado a las 48 horas y otro grupo a los 7 días quedando conformados así 4 grupos: ALN 48h, VEH 48h, ALN 7d y VEH 7d. A cada animal se le extrajeron ambas tibias, las cuales fueron fijadas en formol *buffer* por 48 horas, descalcificadas y procesadas histológicamente para la obtención de 2 cortes orientados longitudinalmente a nivel de la epífisis proximal. Un corte se coloreó con hematoxilina y eosina para el estudio histomorfométrico en un área subcondral determinada. Los parámetros histomorfométricos evaluados fueron: número de osteoclastos (Oc.N), número de núcleos por osteoclasto (N.Nu/Oc), volumen celular de los osteoclastos (Oc.Cv) y porcentaje de osteoclastos con morfología apoptótica (% Oc.Ap). En el corte restante se realizó la detección histoquímica de TRAP para evaluar el porcentaje de osteoclastos positivos para la enzima (% Oc TRAP+). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el test de ANOVA de dos vías. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. Resultados: los valores obtenidos en todos los parámetros descriptos se detallan en la Tabla.

	Oc.N	N.Nu/Oc	Oc.Cv	% Oc.Ap	% Oc TRAP+
ALN 48 h	90,00±7,68	9,33±1,09	631,23±93,31	0,31±0,53	89,05±16,11
VEH 48 h	59,89±12,50	3,83±0,45	254,98±99,55	0±0	81,70±9,71
ALN 7 d	92,29±23,73	9,67±0,75	660,61±114,72	2,28±2,34	92,09±7,84
VEH 7 d	49,57±4,47	4,17±0,35	218,18±32,06	0±0	95,74±4,39
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	
p	(ALN 48 h vs VEH 48 h y ALN 7 d vs. VEH 7d)	(ALN 48 h vs. VEH 48 h y ALN 7 d vs. VEH 7d)	(ALN 48 h vs VEH 48 h y ALN 7 d vs. VEH 7d)	(ALN 7 d vs. VEH 7 d)	ns

Oc.N: el factor determinante del incremento fue la administración del ALN independientemente del tiempo transcurrido; lo mismo fue observado en relación con el N.Nu/Oc y el Oc.Cv. %Oc.Ap: la aparición de formas apoptóticas necesitó la combinación de ambas variables (ALN y tiempo). %Oc.TRAP+: la expresión de TRAP no se encontró alterada por la administración de ALN en ninguno de los tiempos experimentales. Conclusión: las alteraciones en los osteoclastos luego de la administración de alendronato son un efecto temprano de este y no son solo resultado de una administración repetida y crónica de dicha droga. Agradecimientos: Dra. Kaplan y Dra. Garrofé por el análisis estadístico y UBACyT 20020120100190BA

[Volver a índice](#)

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

2006

Niveles de la fosfatasa alcalina intestinal de rata en experimentos de sacos evertidos a diferentes concentraciones de calcio lumbinales.

Brun LRM, Brance ML, de Candia L, Traverso A, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

La fosfatasa alcalina intestinal (IAP) es una fosfomonoesterasa del borde en cepillo del enterocito que modifica su expresión de acuerdo a los niveles de vitamina D, desconociéndose su papel en el mecanismo de absorción del calcio (Ca^{2+}). Hemos demostrado *in vitro* que esta enzima liga iones Ca^{2+} , modificando en forma bifásica su actividad de acuerdo a la concentración del catión. Con concentraciones menores a 10 mM, su actividad se incrementa mientras que si la concentración de Ca^{2+} supera 20 mM su actividad disminuye. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de diferentes concentraciones lumbinales de Ca^{2+} sobre la concentración de IAP soluble luminal y plasmática. Se realizaron experimentos de sacos intestinales evertidos utilizando tres segmentos intestinales de 3 cm (a partir del píloro) de ratas hembras línea IIM/FcM sublínea "m" ayunadas peso de 180-200 g. Las mucosas fueron expuestas a una solución (Smucosa) Tris 1mM, MgCl_2 1mM, glucosa 160mM, Ca^{2+} 1 mM, 10 mM o 100 mM y la serosa a la misma solución sin Ca^{2+} (Sserosa). Se tomaron muestras de Smucosa a tiempo inicial y a los 10, 20, 30, 50, 65 y 80 min y de Sserosa al finalizar el experimento. Se determinó la concentración de IAP por Dot blot a los diferentes tiempos en Smucosa y por Western blot en Sserosa. Los valores se expresan como densidad óptica integrada (IOD). En ambos casos se utilizaron anticuerpos anti-IAP de rata producidos en cobayos, anticuerpos secundarios anti-IgG de cobayo conjugado con peroxidasa y 3-amino-9-etil carbazole como sustrato. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM. La concentración de IAP en Smucosa aumentó significativamente a lo largo de los experimentos (Ca^{2+} =1mM 4.3 $\pm$ 0.6, Ca^{2+} =10mM 3.8 $\pm$ 0.7, Ca^{2+} =100mM 1.0 $\pm$ 0.2 Unidades IOD/min p <0.0001). Este aumento fue diferente en las concentraciones de Ca^{2+} investigadas (p <0.0001) siguiendo una relación inversa a la concentración luminal de Ca^{2+} . La concentración de IAP en Sserosa estuvo en relación directa a la concentración de Ca^{2+} luminal (Ca^{2+} =1mM 39.2 $\pm$ 3.5, Ca^{2+} =10mM 66.7 $\pm$ 7.5, Ca^{2+} =100mM 88.7 $\pm$ 8.2 Unidades IOD/min p <0.0001). Se concluye que la concentración de Ca^{2+} luminal influye negativamente sobre la liberación de IAP hacia la luz y positivamente sobre el pasaje mucosa-serosa de IAP. Experimentos en curso intentarán explicar la relación entre la absorción de Ca^{2+} y esta variación en el pasaje mucosa-luz y mucosa-serosa de IAP.

Actividad de fosfatasa alcalina tejido no-específica y tamaño de la tibia, en ratones de una población segregante F2

Hinrichsen LI^{1,2}, Silva PS¹, Di Masso RJ^{1,2}, Font MT^{1,2}

1.Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, 2.Consejo de Investigaciones, CIC-UNR, Universidad Nacional de Rosario, Rosario. Argentina.

Los osteoblastos mineralizan la matriz ósea promoviendo la formación y crecimiento de cristales de hidroxiapatita y propagando los cristales en la matriz extracelular osteoide. La fosfatasa alcalina tejido no-específica (TNAP) está implicada en la mineralización del tejido óseo y su actividad en extractos de hueso y en suero se toma como índice presuntivo del número y/o actividad de osteoblastos formadores de hueso y se correlaciona con la capacidad de adquisición de masa ósea en los animales en crecimiento o de remodelación ósea en los animales adultos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre la actividad TNAP y caracteres morfométricos de la tibia en ratones adultos de una población segregante F2 y determinar si diferencias en los niveles de actividad TNAP explican, en parte, diferencias en el tamaño del hueso. El análisis se realizó en ratones adultos de la población F2 derivada de la cruce entre dos líneas seleccionadas en forma divergente por conformación corporal, CBi/C y CBi/L, cuyos huesos largos difieren en peso seco, longitud e índice de espesor cortical. Se utilizaron ratones machos (m) y hembras (h), de 150 días

de edad, que se sacrificaron por sobre-exposición a éter; inmediatamente después se extirparon ambas tibias. La actividad de TNAP se midió en extractos de tibia con un método espectrofotométrico (ALP 405 cinética optimizada, Wiener Lab.), una vez removido el tejido muscular y extraído el contenido medular y restos de suero contaminantes. Se determinaron el peso corporal (PC, g), el peso seco absoluto (PT, mg) y la longitud promedio de las tibias (LT, mm), y la actividad TNAP absoluta (TNAPa, mU) y relativa al peso seco de la tibia (TNAPr, mU/mg) de los extractos de tibia. Los animales estudiados se seleccionaron de cada uno de los dos extremos de la distribución de frecuencias de la variable peso seco de tibia (Grupo I extremo la tibias de alto peso, extremo lb tibias de bajo peso; n=25 por extremo y por sexo) o de la distribución de frecuencias de la variable longitud de la tibia (Grupo II extremo la tibias de mayor longitud, extremo llb tibias de menor longitud; n=25 por extremo y por sexo). Las comparaciones en cada experimento se hicieron entre extremos, dentro de sexo, con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera. Los resultados de los grupos I y II fueron similares, por lo que se muestran sólo los de I. En ambos grupos, tanto los machos como las hembras del extremo alto tuvieron valores de PC, PT o LT mayores que los del extremo bajo (0 + ES; m, la, PC 47±0.5 g, PT 58±0.4 mg, LT 18.4±0.06 mm, lb, 42±0.7, 43±0.3, 17.7±0.08; h, la, 41±0.8 g, 58±0.3 mg, 18.8±0.06 mm, lb, 38±1.0, 42±0.3, 18.4±0.07) ($p<0.01$). No se observó dimorfismo sexual en PT, mientras que LT fue significativamente mayor en hembras. TNAPa y TNAPr no difirieron entre extremos, dentro de sexo, en ninguno de los grupos pero sí fueron significativamente mayores en las hembras que en los machos, en ambos grupos y extremos (mediana [rango], m, la, TNAPr 211 [18-536], lb, 264 [72-655]; h, la, 506.[76-1195], lb, 505 [65-1371]) ($p<0.01$). En este modelo experimental el nivel de TNAP de la tibia no se correlaciona con la adquisición de masa ósea ya que no se observaron diferencias en la actividad de la enzima, que sólo sería indicador de remodelación ósea. Las hembras tuvieron tibias más largas y actividad TNAPa y TNAPr mayor que los machos, por lo que el medio ambiente hormonal podría ser un determinante importante del grado de remodelación ósea. Este contraste reflejaría un patrón diferente para cada sexo en la regulación de esta variable.

2007

Modificación del punto isoelectrico de la fosfatasa alcalina intestinal de rata en presencia de calcio.

Brun LR, Traverso A, Rigalli A.

Laboratorio Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Rosario. Argentina.

Hemos demostrado que el calcio (Ca) interactúa con la fosfatasa alcalina intestinal (IAP) de la rata, aumentando su actividad en relación directa con la concentración de Ca en el medio de incubación, cuando dicha concentración no supera 10 mM. En tales condiciones fija 8 iones Ca por molécula con una constante de afinidad de $K=18 \text{ mM}^{-1}$. A concentraciones de Ca mayores a 20 mM la actividad decrece como función de la concentración del catión, produciendo inhibición no competitiva, con agregación molecular, compatible con la formación de trímeros. Ambas formas moleculares existen en ausencia de Ca, aumentando la concentración de la forma agregada y disminuyendo la del monómero a concentración de Ca 50 mM (Brun LR, J Enzyme Inhib Med Chem 2006). Si bien los experimentos detallados fueron realizados con enzima purificada no es posible asegurar que las formas agregadas estén formadas por un sólo tipo de monómero. Se desconoce el impacto de estos cambios en el mecanismo intestinal de absorción de Ca. El objetivo de este trabajo fue calcular el valor del punto isoelectrico (pI) de la IAP y sus formas moleculares agregadas obtenidas por interacción con Ca así como evaluar la estabilidad de la interacción a un pH donde la carga neta de la IAP es cero. Se utilizó electroforesis bidimensional, que permite evaluar simultáneamente el pI y el peso molecular de proteínas. Se utilizó IAP purificada del intestino de ratas adultas normales con dieta normocálcica. El isoelectroenfoque (IEF) de la proteína se realizó en geles de poliacrilamida 5% con gradiente de pH de 3.5 a 9.5. Como patrones de pI se utilizaron rojo de metilo (pI 3,8), inhibidor de tripsina (pI 4,5), albúmina sérica bovina (pI 5), anhidrasa carbónica (pI 6). Se realizó el IEF (n=4) de IAP con las concentraciones de Ca indicadas en tabla y por Western blot se determinó el pI. A las calles con 0 y 50 mM se les realizó una

electroforesis en geles de agarosa (1%) en dirección transversal a la migración del IEF. Como patrones de peso molecular se utilizaron fibrinógeno (341 kDa), gamaglobulina bovina (160 kDa), albúmina sérica bovina (60 kDa), inhibidor de tripsina (21 kDa). Luego de la electroforesis en agarosa se transfirieron las proteínas a una membrana de nitrocelulosa. La ubicación de los patrones de peso molecular fue determinada por tinción con Rojo Ponceau. Posteriormente se realizó el revelado con anticuerpo primario anti-IAP de rata, anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa y DAB como sustrato. El pI de IAP fue significativamente mayor en presencia de Ca (Tabla, ANOVA, $p < 0,05$)

Ca mM	pI
0	4.35±0.02
0.1	4.59±0.02
1	4.68±0.03
5	4.78±0.02
10	4.80±0.06
50	4.82±0.06
100	4.85±0.04

No se halló diferencia entre las masas molecular de las formas agregadas (B1) y entre los monómeros (B2), pero si en el porcentaje de proteína (%) de cada una de ellas en ausencia o presencia de Ca 50 mM. Ca 0 mM B1=469±33 KDa (cantidad de proteína en la banda: 62%) y B2=162±13 (38%), con Ca 50 mM B1=441±62 (87%) y B2=168±39 (13%). Si bien la presencia de Ca modificó la proporción monómero dímero, ambas formas tuvieron el mismo pI con Ca 0 mM (4.35±0.02) y con Ca 50 mM (4.85±0.06). Conclusiones: La presencia de Ca aumenta el proceso de agregación de la IAP y produce un aumento del pI posiblemente por neutralización de sus cargas siendo este fenómeno concentración dependiente. El enfoque de la IAP a esos valores de pH indica que el cambio de la carga de la proteína no es consecuencia de la unión de Ca a grupos que pudieran modificar su grado de ionización por el cambio de pH. El mismo pI para la enzima y su forma agregada a las concentraciones de Ca investigadas, aporta evidencia a favor que estas formas agregadas estarían constituidas solamente por IAP y que la misma no sufriría cambios estructurales importantes.

2008

Efecto de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrh) en el tratamiento de la artritis inducida por antígeno a nivel de estudios de resonancia magnética. Correlato con evidencias clínicas.

Sarrió L, Fracalossi NM, Jamín A, Feldman S.

Cátedra de Química Biológica, Laboratorio de Biología Oseo-articular y Terapias Emergentes. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

La artritis reumatoidea (AR) es una patología auto-inmune de etiopatogenia multifactorial, en la que los pacientes pueden desarrollar desde un 40% a un 60 % anemia, caracterizada por inflamación de las articulaciones, proliferación de membranas sinoviales, erosión de cartílagos y huesos yuxta-articulares. A nivel de membrana sinovial se observan infiltrados de células mononucleares, las que producen una alta cantidad de estas citokinas pro-inflamatorias como IL-1 y TNF, y se sabe se producirían desbalances en los niveles de óxido nítrico (ON). Evidencias preliminares han permitido convalidar el modelo de artritis inducida por antígeno en conejos, AIA, homologando aspectos que acontecen en la progresión de AR. Por el otro lado, ya se obtuvieron evidencias descriptivas de que el tratamiento con EPO a conejos con AIA afectaría la progresión de la patología. Este trabajo se propuso profundizar en estudios que permitan evaluar los potenciales efectos del mencionado tratamiento. Se estudiaron las rodillas de conejos hembras New Zeland de 3 meses de edad, divididos en grupos controles (C) y AIA, tratados (EPO) o no (p) con EPOrh durante 30 días, (n= 4/grupo, 1.000 U. EPOrh en buffer fosfato/Kg/24 hs): a) clínicamente, b) anatomopatológicamente, c) resonancia magnética (RM) con software específico para huesos pequeños, bobina dedicada en plano coronal a conejos anestesiados con la secuencia: Inversion Recovery TR 2000, TE 60, NEX

3, tiempo de adquisición 6 minutos y d) NO sérico (Se midió ON total: nitrato reducido sumado al nitrito ya presente en la muestra; la reducción del nitrato a nitrito se realizó enzimáticamente, llevada a cabo por la actividad nitrato reductasa presente en bacterias *Pseudomonas oleovorans* (cepa ATCC 8062). No hubo diferencias para ninguno de los estudios realizados entre grupos controles C-EPO y Cp. El incremento de los diámetros transversos de las articulaciones femorotibiorotuliana (FTR) fue AIAp > AIA-EPO > C ($p < 0.01$). Estudios de RM se scorizaron: AIAp mostró hipertintensidades óseas de nivel III a V, con alteraciones partes blandas (de + a +++). Grupo AIA-EPO presentó hipertintensidades óseas de nivel II a III, con muy leves alteraciones de partes blandas (+). Para NO los resultados fueron AIAp > AIA-EPO > C ($p < 0.01$). Estudios anatomopatológicos mostraron mayor hiperplasia del sinoviotelio en el grupo AIAp, con un grado de infiltrado plasmolinfocitario significativamente mayor para este grupo que para AIA-EPO ($p < 0.01$). La EPO estaría relacionada a acciones modulatorias frente a daños oxidativos. Estos resultados unidos a otros que aportan evidencias de que, a nivel molecular la expresión de mRNA para EPO estaría suprimida por IL-1, ya que a nivel genómico, EPO posee una secuencia GATA, al que se puede unir un factor inhibidor de la transcripción génica NF-KB, el que a su vez es activado por las citocinas pro-inflamatorias IL-1, amplían la necesidad de profundizar en los mecanismos de acción de esta hormona pleiotrópica, y considerar su accionar en propuestas terapéuticas frente a AR y sus posteriores consecuencias a nivel de resorción ósea. El proyecto bajo el cual se realizó este trabajo se encuentra enmarcado en el planteo general de nuestro laboratorio que profundiza en terapias consideradas emergentes, tendientes a encontrar nuevas propuestas que inhiban la progresión de procesos patológicos, promoviendo el restablecimiento del balance interno del/los individuo/s afectados, evitando, quizás, la necesidad de utilizar terapias crónicas prolongadas con conocidos e indeseables efectos secundarios, como por ej. con corticoides.

Marcadores de resorción ósea en saliva. Estudio experimental longitudinal.

Pellegrini GG^{1,2}, Gonzales Chaves MMS^{1,2,3}, Somoza J^{2,3}, Friedman SM¹, Zeni SN^{1,2,3}

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

2.Sección de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.CONICET. Argentina.

En estudios previos pudimos determinar niveles de telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I (CTX) en saliva. El presente estudio longitudinal tuvo por objetivo determinar si las concentraciones salivales de CTX presentan el mismo patrón de respuesta que las muestras séricas frente a diferentes condiciones de remodelamiento óseo: normal, aumentado o reducido. Para ello 30 ratas fueron ovariectomizadas (OVX) y 10 sometidas a una operación simulada (SHAM). Las ratas se dividieron en 4 grupos (G) que recibieron el siguiente esquema durante 45 días: G1= SHAM+vehículo; G2= OVX + 8 ug olpadronato (OPD)/100 g peso corporal (PC); G3= OVX + 4 ug OPD/100 g PC; G4 = OVX+vehículo. Se determinó el CTX (ng/ml) en saliva y suero por ELISA (Rat Laps. Osteometer BioTech, Denmark) a tiempo basal (t=0), a los t=10, t=20 y t=45 días de la experiencia. Resultados (media±DS) (tabla 1): En ambas muestras los 4 grupos no presentaron diferencias significativas en los niveles de CTX a tiempo basal. El análisis al mismo tiempo para los 4 grupos demostró que: G4 presentó los mayores niveles de CTX en suero y saliva comparados con los otros 3 grupos a lo largo de la experiencia ($p < 0.05$); G1 y G2 mostraron niveles similares mientras que G3 presentó concentraciones significativamente menores ($p < 0.05$). Dentro del mismo grupo se observó que: G4 aumentó significativamente los niveles de CTX en saliva y suero a t=10 y luego permanecieron elevados ($p < 0.05$); en G1 y G2 permanecieron sin cambios y disminuyeron significativamente en G3 respecto del nivel basal a partir de t=20. Conclusiones: las determinaciones en saliva detectarían los cambios en el remodelamiento óseo tan efectivamente como en las evaluaciones séricas BASAL T= 10ds T= 20ds T= 45ds saliva Suero saliva Suero saliva Suero G1 media 3,40 39,3 3,93 34,9 3,10 34,4 3,10 33,3 DS 0,95a 3,1a 1,70a 11,3a 0,82a 3,2a 1,17a 7,4a G2 media 3,31 30,1 3,59 42,5 3,17 38,8 3,21 37,6 DS 0,96a 9,5a 0,88a 2,2b 1,13a 5,7a 1,19a 8,5a G3 media 3,56 38,7 3,44 31,8 2,80* 33,4* 2,77* 24,1* DS 0,73 2,4 0,59b 5,3a 0,40a 7,8c 0,66c 7,9c G4 media 3,30 34,9 4,40* 42,6* 4,46* 43,8* 3,93* 40,2* DS 0,96a 8,5a 0,59b 8,1b 1,08b 10,8b 0,85b 5,9b Diferentes letras indican un $p < 0.05$ entre los grupos. * Indica $p < 0.05$ dentro del mismo grupo

2010

Participación de la fosfatasa alcalina intestinal en la absorción de calcio.

Brun LR, Arias L, Alonso M, Guglielmi C, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad nacional de Rosario (UNR). Rosario. Argentina.

La asociación de la fosfatasa alcalina intestinal (FAi) con el proceso de absorción de calcio (Ca^{2+}) es parcialmente conocida pero indiscutible. Experimentos previos indicaron que el Ca^{2+} se fija a la FAi produciendo modificaciones en su actividad y estructura. Con la enzima purificada se demostró que el Ca^{2+} modifica la actividad de manera bifásica y participaría en el mantenimiento de la estructura dimérica activa. In vivo, la actividad de la FAi ligada a la membrana aumentó siguiendo una función directa de la concentración de Ca^{2+} luminal. Existe evidencia de que la disminución del pH del lumen intestinal modificaría la actividad de los canales TRPV6 encargados del pasaje de Ca^{2+} a través de la membrana apical del enterocito y es conocido que la FAi hidroliza éster fosfóricos generando fosfato y descenso del pH. El aumento de actividad de FAi podría generar fosfato y precipitar el Ca^{2+} como fosfato de calcio y el descenso del pH podría disminuir la actividad del canal TRPV6; en ambos casos se asociaría una disminución de la absorción de Ca^{2+} . El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del pH generado por la acción de la FAi expuesta a diferentes concentraciones de Ca^{2+} luminal sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} . Se realizaron experimentos de sacos duodenales evertidos con el objetivo de evaluar el efecto del pH y el fosfato sobre la absorción de Ca^{2+} y su relación con la actividad de la FAi. La mucosa intestinal fue expuesta a una solución Tris 1 mM, MgCl_2 1 mM, glucosa 160 mM, Ca^{2+} 1, 10, 50 o 100 mM, pH 9 y la serosa a la misma solución pero sin Ca^{2+} ($n=4$ por grupo), bajo agitación constante y temperatura de 37 °C. Se tomaron muestras de la solución en contacto con la mucosa a tiempo inicial, 10 y 20 minutos en las que se determinó calcio, fósforo y pH. El porcentaje de Ca^{2+} absorbido se calculó a través de la diferencia entre la concentración de Ca^{2+} inicial y a los 20 minutos con un kit comercial (Ca Color, Wiener Lab, Rosario, Argentina). La concentración de fósforo total se determinó con un kit comercial (Fosfatemia UV, Wiener Lab, Rosario, Argentina) al inicio, 10 y 20 minutos y el pH con un pHmetro HANNA HI 9017. Con la concentración de fósforo, el pH y la concentración de Ca^{2+} se estimó la cantidad de fosfato de calcio formado, no disponible para el proceso de absorción. Los experimentos detallados también fueron llevados a cabo en presencia de L-fenilalanina, inhibidor de la FAi. Se observó un descenso significativo del porcentaje de Ca^{2+} absorbido al aumentar la concentración de Ca^{2+} (Ca^{2+} 1 mM = 45 ± 4 ; Ca^{2+} 10 mM = 42 ± 11 ; Ca^{2+} 50 mM = 38 ± 11 ; Ca^{2+} 100 mM = 30 ± 11). Simultáneamente se observó un descenso significativo del pH en la solución en contacto con la mucosa (Ca^{2+} 1mM = $7,81 \pm 0,12$; Ca^{2+} 10mM = $7,35 \pm 0,05$; Ca^{2+} 50 mM = $6,90 \pm 0,15$; Ca^{2+} 100 mM = $6,86 \pm 0,09$). En todos los experimentos, la formación de fosfato de calcio fue despreciable, no pudiendo atribuirse a la misma la disminución de la fracción de absorción de Ca^{2+} . Cuando los experimentos fueron llevados a cabo en presencia de L-fenilalanina no se observó un descenso de pH tan marcado (Ca^{2+} 1 mM = $8,33 \pm 0,15$; Ca^{2+} 10 mM = $8,05 \pm 0,18$; Ca^{2+} 50 mM = $8,17 \pm 0,17$; Ca^{2+} 100 mM = $8,28 \pm 0,21$) y se obtuvo un incremento en la fracción de absorción de Ca^{2+} (Ca^{2+} 1 mM = 53 ± 5 ; Ca^{2+} 10 mM = 56 ± 6 ; Ca^{2+} 50 mM = 42 ± 10 ; Ca^{2+} 100 mM = 40 ± 6) en todas las concentraciones de Ca^{2+} investigadas. Estos resultados fortalecerían la hipótesis que el pH regularía la entrada de Ca^{2+} al enterocito y la FAi actuaría como sensor de las concentraciones de Ca^{2+} luminal e impediría el ingreso de cantidades tóxicas del catión al enterocito. Están siendo llevados a cabo experimentos *in vivo* a fin de observar el impacto biológico de estos hallazgos.

Resultados preliminares de una metodología para la determinación de las isoenzimas de fosfatasa alcalina circulantes en plasma.

Guglielmi C, Brun LR, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas (UNR) Rosario. Argentina.

La fosfatasa alcalina (FA) se encuentra como diferentes isoenzimas en el plasma, siendo las más importantes las isoenzimas ósea (FAo), hepática (FAh) e intestinal (FAi). La actividad de FAo interesa

particularmente porque es una medida de formación del proceso de remodelación ósea. Existen diferentes técnicas para su determinación, como el ELISA en el que la simplicidad compite con su alto costo. La medición de actividad pre y post precipitación con lectina también es utilizada. La búsqueda de una técnica rápida y económica, requerimientos de un laboratorio de investigación, motivaron este trabajo. Por lo tanto, los objetivos fueron caracterizar las isoenzimas séricas de FA de rata en función de la sensibilidad de su actividad a la temperatura (T), el pH y la concentración de fenilalanina (Phe), plantear un modelo matemático y desarrollar una metodología para medir las actividades individuales de las isoenzimas en una mezcla. Para ello se aislaron FAo, FAh y FAi a partir de sus respectivos órganos en ratas Sprague-Dawley. En cada caso se obtuvo la enzima con los siguientes factores de purificación: FAo 21, FAh 68, FAi 95. Se planteó un modelo que tiene como base un sistema de ecuaciones algebraicas lineales, donde las actividades de FAo, FAh y FAi en plasma son las incógnitas, la actividad total de FA constituye los términos independientes; y los coeficientes son los porcentajes de actividad de cada isoenzima a un dado valor de T, pH y Phe. Se determinó la actividad de cada isoenzima a pH= 8, T= 37°C, Phe= 0mM y variando en el medio de incubación: a) pH de 6 a 10; b) T de 10 a 45 °C; c) Phe de 0 a 16 mM. En cada caso se mantuvieron valores constantes de las otras dos variables. Se asignó el valor 100% a la actividad a pH= 8, T= 37°C y Phe= 0 mM y se calculó el % de actividad para los rangos de pH, T, Phe analizado. Se seleccionó un valor de cada variable investigada donde los % de actividad de cada isoenzima conduzca a una solución única del sistema de ecuaciones: T*= 25 °C, pH*= 9, Phe*= 8 mM. En una mezcla de las tres isoenzimas a un dado valor de la variable fisicoquímica, la actividad total de la FA (Act) será la suma algebraica de las actividades de cada isoenzima multiplicada por su porcentaje de actividad, pudiéndose escribir:

$$\begin{cases} Act(pH^*) = Act\ FAo \times_{pH} + Act\ FAh \times_{pH} + Act\ FAi \times_{pH} \\ Act(T^*) = Act\ FAo \times_T + Act\ FAh \times_T + Act\ FAi \times_T \\ Act(Phe^*) = Act\ FAo \times_{Phe} + Act\ FAh \times_{Phe} + Act\ FAi \times_{Phe} \end{cases}$$

La solución de este sistema son los valores de actividad de FAo, FAi y FAh en plasma.

Se realizó la medición de la actividad de cada isoenzima en una mezcla artificial de las tres isoenzimas purificadas (90% FAi, 5% FAo, 5% FAh) utilizando la metodología descrita. Los valores de actividad total de FA (expresados en pNFF pmol/L.seg) en las diferentes situaciones fueron: T*(25 °C)= 2,14; pH*(9)= 9,93; Phe*(8 mM)= 3,25. Se aplicó la metodología desarrollada para obtener la actividad de las isoenzimas de la mezcla obteniéndose: FAi: 3,15 pNFF pmol/L.seg (68,12%); FAo: 0,75 (16,18%) y FAh: 0,73 (15,70%). Si bien son resultados preliminares la metodología planteada ha dado valores aceptables. Las ventajas de esta metodología son bajo costo, rapidez, permite distinguir las tres isoenzimas, pudiendo ser ampliado a la medición de otras isoenzimas como la placentaria y renal, con el solo agregado de una nueva variable. Se están llevando a cabo mediciones en plasma en modelos animales con valores modificados de cada isoenzima para perfeccionar la metodología.

[Volver a índice](#)

METABOLISMO MINERAL

2006

Alteraciones metabólicas y óseas en ratas diabéticas eSS.

Daniele SM, Cointry GR, Capozza RF, Martínez SM, Morisoli L, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

Algunas osteoporosis metabólicas implican alteraciones específicas de las propiedades materiales óseas, que trascienden el concepto de osteopenia (masa ósea reducida de calidad normal). Pretendiendo descifrar su patogenia, este trabajo describe cambios óseos tomográficos (pQCT mediodiafisaria) y biomecánicos (tests de flexión) de esa clase en 9 ratas hembra eSS, genéticamente diabéticas tipo II, y 10 controles e no afectadas, todas de 390-440g, en correlación con indicadores metabólicos. Las diáfisis femorales eSS mostraron indicadores de masa o geométricos reducidos perímetros perióstico y endóstico, área y CMO cortical, momento de inercia seccional (MI) (-20, -40, -23, -20 y -34%, $p < 0.001$ todo), e indicadores de "calidad" material aumentados vDMO cortical (vCtD), módulo elástico E del material (rigidez intrínseca) (+5 y +158%, $p < 0.001$ ambas) respecto de las e, con impacto positivo sobre la rigidez estructural (relación carga/deformación, +44%, $p < 0.001$) y negativo sobre la resistencia a la formación de microcracks (resiliencia), al progreso de los microcracks en el seno del material (tenacidad), y a la fractura (-12, -40 y -28%, $p < 0.001$ todo). La tenacidad diafisaria se redujo (huesos "quebradizos") en función del aumento de la rigidez del material óseo (E, vCtD). Las curvas de "distribución/masa" entre MI (y) y CMO cortical (x), positivas y paralelas en ambos grupos, mostraron menor MI a igual CMO para eSS que para e (ANCOVA, $p < 0.001$). Las curvas negativas de "distribución/calidad" entre MI (y) y vCtD (x) mostraron menor MI para igual vCtD en eSS que en e (ANCOVA, $p < 0.001$). El indicador tomográfico de resistencia Bone Strength Index ($BSI = MI.vCtD$, que no captura los factores microestructurales de calidad del material) subestimó la carga de fractura de las diáfisis. En las ratas eSS se observó hipercalciuria, y la PTH sérica varió directamente con la glucosa, la fructosamina y el P, e inversamente con el Ca y el Mg ($p < 0.01$ a $p < 0.001$). Dentro de los bajos valores observados para eSS, los indicadores óseos de masa y el MI diafisario aumentaron con la PTH, la glucosa y la fructosamina séricas ($p < 0.01$ a $p < 0.001$), y no con el Ca o P. Los indicadores de calidad material y de resistencia diafisaria no correlacionaron con los indicadores metabólicos en las ratas eSS aisladas, pero sí lo hicieron, positivamente, con la PTH, la glucosa, la fructosamina y el P séricos (no con el Ca) cuando se analizaron ambos grupos en conjunto. El estado eSS 1. retrasaría el crecimiento esquelético respecto del peso corporal; 2. aumentaría la mineralización y alteraría también la microestructura del material duro; 3. rigidizaría excesivamente el material óseo y la estructura cortical debido a (2), reduciendo su resiliencia y su tenacidad; 4. dificultaría la compensación geométrica de las alteraciones en la calidad del material (el mecanostato óseo no sería adecuadamente estimulado por las escasas deformaciones cotidianas de un material demasiado rígido debido a (3)), y 5. tendería a reducir la resistencia ósea a la fractura, probablemente por combinación de los efectos (3) y (4). Metabólicamente, el estado eSS induciría un hiperparatiroidismo secundario a una pérdida urinaria exagerada de Ca, y probablemente a una hiperfosfatemia primaria, que, aparte de reducir el Mg sérico, actuaría anabólicamente sobre la formación ósea, tendiendo incompletamente a compensar el déficit inducido por la enfermedad de base. La asociación aparentemente anabólica de los indicadores del estado diabético con los del estado estructural óseo podría ser directa o indirecta, via PTH. Esta descripción complementa en forma inédita la escasa información disponible sobre la patogenia del impacto biomecánico esquelético de la diabetes

Evaluación del efecto del monofluorofosfato de sodio (MFP) y el fluoruro de sodio (NaF) sobre el crecimiento óseo y la mineralización en la rata

Brun LR, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El fluoruro tienen efecto inhibitorio de una fosfatasa ácida del osteoblasto, involucrada en la señalización de efectos mediados por factores de crecimiento. De esta manera aumenta la diferenciación y proliferación de osteoblastos, y como consecuencia aumenta la masa ósea. Se produce un aumento de formación de matriz orgánica, siendo la calidad del hueso formado motivo de discusión. El fluoruro de sodio (NaF) y el monofluorofosfato de sodio (MFP) son utilizados como fuente de fluoruro. Mientras el NaF actuaría por el mecanismo descrito, el MFP utilizaría ese mecanismo y posiblemente las vías de señalización que participan en la diferenciación del osteoblasto (Wnt). El MFP se une a la $\alpha 2M$, proteína que es captada por receptores LRP. El receptor LRP junto con el receptor Frizzled participa en señalización iniciada por Wnt. Si bien en dosis equivalentes ambas drogas inducen incremento similar de la masa ósea, el MFP mantiene la masa ósea alcanzada aun luego de la suspensión del tratamiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de ambas drogas sobre la masa ósea y la mineralización del tejido óseo en ratas. Se utilizaron ratas línea m hembras de 21 días que recibieron agua de bebida 5 mM NaF (n=40) o 5 mM MFP (n=40). Los controles (n=40) tomaron agua destilada durante 100 días. Se determinó la eficiencia de crecimiento (delta peso/consumo alimento) y masa ósea por digestión de las carcasas con papaina, eliminación del tejido blando y separación del esqueleto por tamizado y control de la integridad del esqueleto por recuento de las piezas ósea. Se desgrasó con acetona, se seco a 60° C y se peso (peso seco). Se calcinó el esqueleto a 600°C y se obtuvo el peso de ceniza. Se evaluó la mineralización por la relación peso ceniza/peso matriz. El tratamiento con MFP y NaF no modificó la eficiencia de los animales respecto de controles. El tratamiento con ambas sales aumento la masa ósea asintótica (gramos) a los 100 días. (C=9.24±0.3160, MFP= 10.56±0.4529, NaF=10.75±0.5341, ANOVA). La mineralización del esqueleto en el grupo control aumento significativamente a lo largo del experimento. El mismo resultado se obtuvo en el grupo tratado con MFP. Los animales tratados con NaF no mostraron incremento en la mineralización a lo largo del experimento. Conclusión: el MFP producen incremento en la masa ósea pero no presenta el defecto de mineralización observado en el tratamiento con NaF.

Metabolismo óseo durante la restricción lipídica en ratas en crecimiento.

Gonzales Chaves MM¹, Suárez CG¹, Pellegrini GG¹, Compagnucci G², Rodriguez PN¹, Mandalunis P³, Zeni SN¹, Friedman SM¹.

Cátedras de: 1.Bioquímica General y Bucal, 2.Fisiología y 3.Histología. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

En estudios experimentales previos, demostramos que el consumo de dietas restrictivas en lípidos (50%), producían una disminución en la grasa corporal y en la leptina sérica, una tendencia a disminuir la IGF1 sérica sin afectar la longitud corporal. Objetivo comparar en el mismo modelo experimental, los hallazgos bioquímicos, densitométricos e histológicos evaluados mediante marcadores del remodelamiento óseo, contenido mineral corporal (CMO) y volumen óseo (VO). Ratas Wistar hembras (n=28), al destete, fueron divididas en 2 grupos (n=14) y alimentadas con una de 2 dietas experimentales (AIN-93G), pero con una relación carbohidratos lípidos (CH/L) de 1:1 ó 3:1; Ca=0.6 %; P=0.4% y vitamina D=200UI%. A t=35 días de edad a) se extrajo sangre para fosfatasa alcalina ósea (FAO) (colorimetría, previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de trigo) y α -CTX (ELISA); b) se realizó una densitometría (DEXA, Lunar DPX) de cuerpo entero para determinar CMO (mg) y c) se les extra jeron las tibias para determinar el % de cartílago hipertrófico y el Volumen óseo (VO). Resultados (media + DE) Tabla 1. ANOVA, Dunnett test * p< 0.05; **p< 0.01. El consumo de dietas restrictivas en lípidos, produjo una disminución significativa en el CMO, asociada a un aumento significativo en los niveles de α -CTX y una franca tendencia a la disminución en los niveles de FAO. Histológicamente, se observó un incremento significativo en el % de cartílago hipertrófico con una tendencia a la disminución del VO. Conclusión estos resultados

sugieren que durante el crecimiento la restricción del consumo de lípidos actuaría como factor de riesgo en el remodelamiento óseo, interfiriendo en la adquisición de masa ósea. UBACyT O 003 y O004.

Dieta	CMO(mg)	FAO(UI/L)	α -CTX (ng/ml)	%Cartílago Hipertrófico	Volumen óseo
1:1	495 $\pm$ 77	176 $\pm$ 84	58.2 $\pm$ 13.1	48.1 $\pm$ 4.2	31.7 $\pm$ 6.7
3:1	297 $\pm$ 97*	90 $\pm$ 34	70.7 $\pm$ 10.3*	58.0 $\pm$ 3.5**	27.1 $\pm$ 5.5

Evaluación histomorfométrica y densitométrica del consumo de dietas normograsas sobre el hueso axial y apendicular de la rata

Macri EV¹, Gonzales Chaves MM¹, Compagnucci G², Boyer P², Mandalunis P³, Rodriguez PN¹, Friedman SM¹.

1.Cátedra de Bioquímica. 2.Cátedra de Fisiología. 3.Cátedra de Histología. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Teniendo en cuenta el rol de los ácidos grasos esenciales (AGE) en la histología y velocidad de crecimiento del hueso; el propósito de este estudio fue evaluar el efecto del consumo de dietas normograsas con diferentes relación n-6/n-3 PUFA sobre el crecimiento del hueso apendicular y axial de la rata. Ratas Wistar macho al destete(n=24) fueron divididas en 4 grupos, c/u recibió una dieta ad libitum durante 4 semanas soja, maíz, lino y grasa saturada (S, M, L y GS) como fuente de grasa. Los % de grasa (según AIN-93) y de calcio fueron similares en todos los grupos; con n6/n3, S=8, M=44, L=4, V=GS. Se pesaron (P) y midieron (L) semanalmente. A t=final se determinaron por DXA densidad mineral ósea total (DMO mg/cm²) y DMO de columna, tibia y tibia proximal; contenido mineral óseo total (CMO mg)/P (g) e histología de tibia. Resultados media + DE (ANOVA-SNK) P, L, DMO total y DMO columna, NS (p=0.05). Histomorfométricamente, L mostró un aumento del 24% en hueso cortical (p<0.05), sin DS en ancho de cartílago (p=0.05). Tabla letras distintas indican DS (p<0.05). En dietas normograsas, el hueso apendicular mostró mayor sensibilidad que el axial a la restricción de AGE. Histomorfométricamente, el hueso en crecimiento se beneficiaría con la menor relación n-6/n-3 PUFA. La calidad ósea dependerá tanto de la cantidad como de la relación de los AGE. Subsidiado por UBACyT 004.

Grupo	S	M	L	GS
CMO/P	7.87 $\pm$ 0.63 a	6.08 $\pm$ 0.40 b	8.42 $\pm$ 0.69 a	5.71 $\pm$ 0.43 c
DMO columna	176.7 $\pm$ 6.2 a	173.5 $\pm$ 15.0 a	185.6 $\pm$ 7.9 a	177.3 $\pm$ 8.4 a
DMO tibia	181.3 $\pm$ 7.8 a	181.3 $\pm$ 7.5 a	185.4 $\pm$ 8.7 a	165.3 $\pm$ 11.4 b
DMO tibia p	176.2 $\pm$ 16.1a	184.7 $\pm$ 13.5 a	190.7 $\pm$ 4.7 a	159.5 $\pm$ 11.1 b

Estrés oxidativo causado por deoxicolato de sodio inhibe la absorción intestinal de calcio

Rivoira MA, Marchionatti AM, Peralta ME, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

El ácido deoxicólico es un ácido biliar secundario que se sintetiza por la flora bacteriana en intestino a partir de ácidos biliares primarios sintetizados en hígado. Debido a sus propiedades anfipáticas, es importante como detergente en la solubilización y facilitación de la absorción de las grasas provenientes de la dieta. Existen evidencias de que tiene propiedades carcinogénicas a nivel intestinal tanto en animales como en humanos. Aunque su mecanismo no está totalmente esclarecido, aparentemente tiene acciones directas e indirectas sobre el ADN. El mecanismo indirecto involucra inducción de estrés oxidativo y producción de especies reactivas del oxígeno

con daño consiguiente en el ADN. Dado que en trabajos anteriores de este laboratorio se demostró que el estrés oxidativo afecta la absorción intestinal de Ca, y que los ácidos biliares tienen efectos oxidantes, es posible que el deoxicolato de sodio, sal del ácido deoxicólico, altere la absorción del catión mediante el desencadenamiento de estrés oxidativo intestinal. Para comprobar esta hipótesis, se utilizaron pollos normales de 4 semanas de edad que se dividieron en dos grupos 1) controles y 2) tratados con diferentes dosis de deoxicolato de sodio (DCNa), el cual se colocó en el lumen intestinal 15, 30 ó 60 minutos. En ellos se midió la transferencia de Ca^{2+} desde el lumen al plasma sanguíneo utilizando un buffer con Cl_2Ca 1mM marcado con 5 microCi de ^{45}Ca . En otra serie de experimentos, luego del tiempo de administración de la droga, se obtuvo la mucosa duodenal por raspado y se realizaron las siguientes determinaciones contenido de glutatión (GSH) por técnica enzimática, actividad de fosfatasa alcalina (FA) y de enzimas del sistema antioxidante como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX)) mediante técnicas espectrofotométricas. Los resultados se analizaron mediante ANOVA y prueba de Bonferroni como test "post hoc". Las diferencias con un valor de $p < 0.05$ se consideraron significativas. Los datos revelaron que la absorción intestinal de Ca disminuyó significativamente después del tratamiento con DCNa en función del tiempo y de la dosis, siendo el efecto mayor a la concentración de 100 mM a los 60 min. El contenido de GSH intestinal disminuyó significativamente a los 15 min., efecto que se normalizó a los 60 min. La actividad enzimática de FA disminuyó a los 30 minutos retornando a sus valores normales a los 60 min. Las enzimas del sistema antioxidante tales como SOD, CAT y GPx incrementaron transitoriamente su actividad a partir de los 15 min., permaneciendo alta la actividad de GPX hasta los 60 min. En conclusión, el DCNa inhibe la absorción intestinal de Ca por alteración del sistema redox intestinal que involucra disminución del GSH e incremento de la actividad del sistema enzimático antioxidante. Es probable que las dietas ricas en grasas, que estimulan la producción de ácidos biliares, o patologías que transcurren con excesiva producción de DCNA alteren la absorción intestinal de Ca por injuria intestinal desencadenada por incremento del estrés oxidativo.

2007

Efecto del ranelato de estroncio sobre el metabolismo óseo en ratas osteopénicas

Gonzales Chaves Macarena^{1,2,4}, Marotte Clarisa¹, Pellegrini Gretel^{1,2}, Orzuza Ricardo², Friedman Silvia², Parisi Muriel S¹, Mandalunis Patricia M³, Zeni Susana N^{1,2,4}.

1.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Catedra de Bioquímica General y Bucal 3.Catedra de Histología. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 4.CONICET.Argentina.

El estroncio (Sr) es un mineral que pertenece a la familia del Ca relacionándose químicamente. Desde largo tiempo se conoce que el Sr presenta efectos farmacológicos en hueso cuando se lo administra en dosis mayores a las requeridas para la fisiología celular normal. El ranelato de Sr (RaSr) es utilizado oralmente para el tratamiento de la osteoporosis. Estudios preclínicos demostraron que reduce en forma dosis dependiente la resorción osteoclástica y aparentemente induce la formación de hueso. En ratas OVX la administración de RaSr en forma preventiva, evitó la pérdida de hueso trabecular, reduciendo la resorción, sin efecto sobre la formación de hueso (JBMR 8 607, 1993). En ratas luego de 3 meses postOVX redujo el remodelamiento óseo y restituyó el CMO, pero estos estudios sólo fueron publicados en forma de resumen (Bone 13 A1,1992). Su incorporación a hueso sería bifásico una fase muy rápida dependiente de la formación osteoblástica y una más lenta de intercambio dentro de la estructura cristalina de hidroxiapatita por Ca. Estudios cristalográficos determinaron que el mineral óseo toma al Sr en forma dosis dependiente, se distribuye heterogéneamente en hueso trabecular y cortical, con mayor avidez por hueso de alta actividad y de reciente formación. Luego de analizar datos de literatura y sobre la base de que un gran número de estudios se realizaron en animales intactos, nuestro objetivo fue observar que ocurría en ratas OVX con osteopenia establecida luego de suministrar una dosis, que de acuerdo a la bibliografía, aumenta la densidad mineral, el contenido mineral óseo y el volumen total de hueso. Para ello se estudiaron 10 animales SHAM y 40 OVX, estos últimos sin tratamiento alguno por 60 días para desarrollar osteopenia. Luego de dicho período, los OVX se subdividieron en dos grupos uno recibió vehículo (Vh) y el otro RaSr en la

dieta (900 mg/kg/d) durante un período adicional de 45 días. A los tiempos 0, 60 y 105 días se realizó densitometría de esqueleto total evaluando DMO y CMO de esqueleto total (DMOet, CMOet) y subáreas. Asimismo, por la variación de peso (P) que se sabe produce por OVX, se calculó el CMO/P para normalizar los resultados y se calculó la ganancia de CMO/P entre el final de la experiencia (105 días) y el inicio del tratamiento (60 días) [CMOet/P (105-60)]. A los 105 días se sacrificó el animal y se analizó histomorfométricamente el volumen óseo total (BV/TV %) en el hueso subcondral de tibias. Resultados: Letras distintas corresponden a un $p < 0.001$

	SHAM	OVX+RaSr	OVX+Vh
CMOet (105d) (mg)	6,68±0.55 a	8.29±1.32 b	7.09±1.3 a
CMOet/P (105-60)	-1.72±1.08a	1.06±1.44b	-1.24±3.7a
DMO fémur distal (mg/cm²)	300±21a	325±27b	302±31a
BV/TV (%)	24.0±10.2 a	5.0±3.2 b	2.6±1.0c

No se observaron cambios a nivel de la DMO del esqueleto total, tibia entera y proximal y columna lumbar. Descontando la diferencia del 10% que se sugiere en la literatura aún permanece la significación estadística en el CMO, no así en la DMO del fémur distal. El Volumen Óseo aumentó un 50% respecto de la rata no tratada lo que corresponde a alcanzar un 10% del que se observa en la rata normal. Conclusiones: Si bien los estudios deben ser ampliados, estos resultados sugieren que el Sr se incorporaría preferentemente al hueso ya formado, con un efecto positivo menor a nivel de la osteoformación el cual podría aumentar si se extiende el tiempo de tratamiento. Subsidio del CONICET PIP 6483

Efecto de melatonina sobre la absorción intestinal de calcio.

Carpentieri AR^{1,2}, Marchionatti AM¹, Perez A¹, Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, 2.Química y Física Biológicas, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

El aparato gastrointestinal de los vertebrados es una abundante fuente de melatonina (MEL) extrapineal. La hormona es producida en la mucosa intestinal por las células enterocromafines ricas en serotonina, que están en estrecha relación con el sistema nervioso autónomo. Hasta el momento poco se conoce acerca del rol funcional de MEL en intestino. Recientemente, Sjöblom y col (J Pineal Res. 2003, 34:288-93) encontraron que MEL incrementa la concentración de Ca^{2+} intracelular en enterocitos duodenales aislados de rata y humanos, demostrando por primera vez que MEL tiene un efecto directo sobre la mucosa intestinal. Por otro lado, existen evidencias del papel antioxidante que MEL tiene en distintos tejidos. En el presente trabajo nos propusimos estudiar el posible efecto antioxidante de MEL en intestino en presencia de menadiona (MEN), agente que se conoce produce disminución de la absorción intestinal de Ca^{2+} mediante mecanismos de estrés oxidativo. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos: 1) Controles, 2) Tratados (ip) con MEN (2,5 $\mu\text{mol/kg}$ de peso), 3) Tratados (il) con MEL (10 mg/kg de peso) y 4) Tratados con MEL (il) 30 minutos después de la administración (ip) de MEN. Para medir la absorción intestinal de Ca^{2+} se utilizó la técnica del asa intestinal ligada in situ, con administración intraluminal de ^{45}Ca como radiotrazador. El contenido de glutatión total (GSH) y la actividad de fosfatasa alcalina (FAL) se midieron por procedimientos espectrofotométricos. Se encontró que, similarmente a experimentos previos, MEN produjo una disminución de la absorción intestinal de Ca^{2+} a los 30 minutos posteriores a su administración, pero que esa disminución era contrarrestada con MEL. También se observó que tanto la concentración de GSH como la actividad de FAL, que se inhibieron con el tratamiento de MEN, retornaron a los valores controles después de la administración de MEL. En conclusión, los resultados sugieren que el efecto inhibitorio de la absorción intestinal de Ca^{2+} producido por MEN es contrarrestado por MEL. Aunque los mecanismos de este efecto permanecen por dilucidarse, los resultados obtenidos sobre la actividad de FAL sugieren que el mecanismo afectado sería la vía transcelular de Ca^{2+} . La restauración de los niveles de GSH por MEL indican que esta hormona

desencadenaría mecanismos antioxidantes que llevan a los enterocitos a un apropiado estado redox para que la absorción intestinal de Ca^{2+} retorne a los valores controles.

Hipercolesterolemia y metabolismo óseo.

Macri EIV¹, Zago V², Schreier L², Rodriguez P¹, Zeni SN¹, Friedman S¹.

1.Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. 2.Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Últimamente, en pacientes adultos hipercolesterolémicos, es creciente el consumo de alimentos que contienen como ingrediente aceite de girasol alto oleico (a- ω 9). Estos alimentos han sido recientemente desarrollados por la industria con el objeto de disminuir el consumo de grasas saturadas y trans. Sin embargo, el efecto de dichas dietas sobre el metabolismo en niños, constituye un interrogante. Objetivo estudiar el efecto metabólico de una dieta rica en ácido oleico en ratas en crecimiento con hipercolesterolemia nutricional. Al destete, ratas Wistar macho (n=24) fueron divididas al azar en 3 grupos. Control (C), alto colesterol (a-COL= pellets, COL, manteca y sales biliares) y 2 grupos experimentales a- ω 9 y ω 6, dietas preparadas reemplazando la manteca por aceite a- ω 9 o por girasol (ω 6). Los animales se alimentaron por 6 semanas (SEM). El grupo C recibió durante todo el período la dieta a-COL, mientras que los otros 2 grupos recibieron la dieta a-COL durante 3 SEM y luego a- ω 9 y ω 6 hasta completar la sexta SEM. Se registró el peso corporal (P) y la ingesta de dieta (kcal/100 g rata), dos veces por SEM. A la SEM=6, se extrajo sangre para el perfil lipídico, y se determinaron por DXA (Lunar DPX) densidad mineral ósea total (DMO mg/cm^2) y contenido mineral óseo total (CMO (mg)/P (g)). Resultados (media+DS) C, a- ω 9 y ω 6 mostraron SEM=3 COL sérico 287,0 $\pm$ 89,1; 203,9 $\pm$ 28,3; 234,3 $\pm$ 47,9; mg/dl (p=0.069), respectivamente. SEM=6 COL 231,4 $\pm$ 35,7; 314,8 $\pm$ 32,5; 189,4 $\pm$ 22,9 mg/dl (p<0.0001) y CMO/P 8,7 $\pm$ 0,8; 7,0 $\pm$ 0,8; 8,9 $\pm$ 0,8 mg/g respectivamente. P, ingesta, triglicéridos y DMO resultaron similares. En a- ω 9, COL sérico y CMO/P resultaron mayor y menor, respectivamente comparado con los otros grupos. En base a estos resultados controvertidos, el reemplazo de dietas con grasa saturada por aquellas con a- ω 9 necesita ser más estudiada. Esto es relevante tanto en el manejo de pacientes como en la industria alimentaria. Subsidio UBACyT O 004.

Flavonoide inhibe el efecto de menadiona sobre la absorción intestinal de calcio.

Díaz de Barboza G¹, Marchionatti A¹, Pérez A¹, Pacciaroni A², Pereira M¹, Tolosa de Talamoni N¹.

1.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina, 2.Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

En un trabajo anterior se demostró que MEN inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} . Este efecto es mediado, al menos en parte, por el desencadenamiento de mecanismos de apoptosis a nivel intestinal. En el presente trabajo nos propusimos dos objetivos: 1) analizar la participación de la mitocondria intestinal en el mecanismo de apoptosis desencadenado por MEN, 2) determinar si el flavonoide quercetina (QT) podría revertir el efecto de MEN sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} . Para ello se utilizaron pollos normales de 4 semanas como animales de experimentación, los cuales fueron divididos en 3 grupos: 1) Controles, 2) Tratados a diferentes tiempos con una dosis i.p. de 2.5 μmol de MEN/kg de peso y 3) Tratados con 25 o 50 μM de QT en la luz intestinal, durante 30 minutos, después de media hora de la inyección de MEN. La absorción intestinal de Ca^{2+} se midió con la técnica del asa intestinal ligada in situ usando ^{45}Ca como marcador. En algunos experimentos se aislaron enterocitos, los cuales se trataron con 500 μM de MEN durante 30 minutos o con 50 μM de QT durante 30 minutos o con ambas drogas, aplicadas de manera consecutiva en el orden mencionado. El contenido de GSH total y el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) se midieron en células mediante procedimientos enzimático y de citometría de flujo, respectivamente. En cortes histológicos de intestino se midió la fragmentación del ADN con la técnica de TUNEL y se determinó la localización del citocromo c mediante inmunocitoquímica. Como ya se observara oportunamente, MEN disminuyó en 30 minutos la absorción intestinal de

Ca^{2+} , retornando a valores controles al cabo de 10 horas. $\Delta\Psi_m$ disminuyó después de 30 minutos de tratamiento con MEN, tiempo en que la liberación del citocromo c desde la mitocondria fue máximo. La fragmentación del ADN fue mayor entre los 30 y 60 min de administración con MEN. A las 15 horas, la fragmentación del ADN y la localización del citocromo c eran similares a las de los controles. La permanencia de 25 o 50 μM de QT por media hora en el lumen intestinal, produjo reversión del efecto inhibitorio de MEN sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} . Además, los niveles de GSH total que fueron disminuidos por el tratamiento con MEN fueron restituidos con el tratamiento con QT, alcanzándose valores que fueron incluso superiores a los de los controles. En conclusión, MEN inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} mediante disfunción mitocondrial como lo revela la disminución de $\Delta\Psi_m$ y la liberación de citocromo c desde la mitocondria. Estos eventos, seguidos de incremento de la fragmentación del ADN, son indicadores de la estimulación de los mecanismos de apoptosis a través de la vía mitocondrial. QT revierte el efecto inhibitorio de MEN sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} , quizás por restauración del estado redox de la célula a juzgar por el incremento en el contenido de GSH.

Osteoconducción ante partículas de vidrio bioactivo modificado por estroncio. Estudio histomorfométrico.

Gorustovich A^{1,2}, Steimetz T³, Cabrini RL³, Porto López JM^{2,4,1}

1.Laboratorio de Investigación, Comisión Nacional de Energía Atómica. CNEA Reg. Noroeste, Salta. 2.CONICET. 3.Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires 4.División Cerámicos, Instituto de Investigaciones en Ciencia y Técnica de Materiales (INTEMA, CONICET- Universidad Nacional de Mar del Plata). Argentina.

En estudios previos hemos desarrollado y caracterizado un vidrio bioactivo base tipo 45S5 conteniendo 45% SiO_2 , 24.5% Na_2O , 24.5% CaO , 6% P_2O_5 , en el cual se realizó la sustitución parcial de CaO por 6% de SrO (45S5.6Sr). El objetivo del presente trabajo fue evaluar histomorfométricamente la capacidad osteoconductiva de partículas de vidrio bioactivo 45S5 y 45S5.6Sr. Se utilizaron ratas Wistar macho (n:20) de 100 ± 20 g de peso corporal. Bajo anestesia, se implantaron en el canal medular de una tibia 15 mg de partículas (300-350 μm) de vidrio bioactivo 45S5 (C, control), y en la tibia contralateral partículas de vidrio 45S5.6Sr (E, experimental). Los animales fueron sacrificados por sobredosis de éter a los 30 días post-implantación. Se resecaron las tibias, fijaron en formol, radiografiaron y procesaron para su inclusión en metacrilato de metilo y obtención de cortes por desgaste. Los cortes fueron coloreados con azul de toluidina para su posterior estudio histológico e histomorfométrico. Se evaluó el porcentaje de interfase oseointegrada. El estudio histológico evidenció la neoformación de tejido óseo laminar alrededor de ambos biomateriales. El análisis histomorfométrico reveló que, a los 30 días post-implantación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de interfase oseointegrada entre ambos grupos (C: 88 ± 7 vs. E: 87 ± 9 ; $p>0.05$). Los resultados del presente estudio evidencian la capacidad osteoconductiva de partículas de vidrio bioactivo modificado por Sr (45S5.6Sr) en médula ósea de tibia de rata. Subsidio: CONICET PIP 6042

Caracterización microquímica del tejido óseo neoformado alrededor de partículas de vidrio bioactivo modificado por estroncio.

Gorustovich Alejandro^{1,2}, Steimetz Tammy³, Porto López José M^{2,4}.

1.Laboratorio de Investigación, Comisión Nacional de Energía Atómica. CNEA Reg. Noroeste, Salta. 2.CONICET. 3.Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. 4.División Cerámicos, Instituto de Investigaciones en Ciencia y Técnica de Materiales (INTEMA, CONICET-Universidad Nacional de Mar del Plata). Argentina.

Los efectos del estroncio (Sr) en la mineralización ósea son controversiales. El objetivo del presente estudio fue la caracterización microquímica del tejido óseo neoformado alrededor de partículas de vidrios bioactivos del sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ desarrollados en nuestro

laboratorio 45S5 y 45S5.6Sr. Este último se preparó a partir de un vidrio bioactivo base tipo 45S5 conteniendo 45% SiO₂, 24.5% Na₂O, 24.5% CaO, 6% P₂O₅, en el cual se realizó la sustitución parcial de CaO por 6% de SrO. Se utilizaron ratas Wistar macho (n:30) de 100±20 g de peso corporal. Bajo anestesia, se implantó en el canal medular de una tibia 15 mg de partículas (300-350 mm) de vidrio bioactivo 45S5 (grupo control), y en la tibia contralateral partículas de 45S5.6Sr (grupo experimental). Los animales fueron sacrificados por sobredosis de éter, en grupos de 10, a los 15, 30 y 60 días post-implantación. Se resecaron las tibias, fijaron en formol, radiografiaron y procesaron para su inclusión en metacrilato de metilo y obtención de cortes por desgaste. Los cortes se metalizaron con plata (20 nm) para su estudio por microscopía electrónica de barrido y espectrometría por dispersión de rayos X (EDX). El procedimiento fue realizado en la Unidad de Actividad de Química, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica. En cada muestra se determinó el porcentaje atómico relativo (at %) de Sr, Ca y P en el tejido óseo peri-partículas, y se estimó la relación Ca/P de dicho tejido siguiendo la metodología previamente descrita (Gorustovich et al. Int J Oral Maxillofac Implants 2002; 17 (5) 644-650). La caracterización microquímica no evidenció la presencia de Sr en el tejido óseo neoformado alrededor de las partículas 45S5.6Sr.

La relación Ca/P en el grupo experimental no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) con respecto al grupo control para cada uno de los tiempos evaluados (Tabla).

	15d	30d	60d
45S5	1.44±0.08	1.51±0.06	1.53±0.04
45S5.6Sr	1.44±0.09	1.51±0.04	0.53±0.03

Estos resultados sugieren que la utilización de partículas de vidrio bioactivo modificado por estroncio no altera la mineralización ósea. Subsidio CONICET PIP 6042.

2008

Participación de la fosfatasa alcalina intestinal de rata en la regulación de la absorción de calcio.

Brun LR, Brance ML, de Candia LF, Traverso A, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

La fosfatasa alcalina intestinal (IAP) es una enzima del borde en cepillo del enterocito que modifica su expresión de acuerdo a los niveles de vitamina D, de rol desconocido en el mecanismo de absorción del calcio (Ca²⁺). La IAP hidroliza éster monofosfóricos generando fosfato y protones. Hemos demostrado in vitro que esta enzima liga iones Ca²⁺, modificando su actividad de acuerdo a la concentración del catión. Existe evidencia de que la disminución del pH del lumen intestinal modificaría la actividad de los canales de calcio CaT1 de la membrana apical del enterocito. El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre la actividad de la IAP de la membrana apical, la variación de pH luminal producida por la hidrólisis de ésteres fosfóricos por la IAP y la fracción de absorción de Ca²⁺. Se realizaron experimentos de sacos duodenales evertidos utilizando, a partir del píloro, segmentos intestinales de 3 cm, obtenidos de ratas hembras línea IIM/Fm sublínea "m" con 12 horas de ayuno y 180-200 g de peso corporal. Las mucosas fueron expuestas a una solución (SoluciónM) Tris 1 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 160 mM, β-glicerofosfato 100 mM y diferentes concentraciones de Ca²⁺ 1, 10, 50 o 100 mM dentro de las cuales se consideran en el intestino de la rata como: concentraciones bajas (1 y 10 mM), concentraciones habituales (50 mM) y concentraciones altas (100 mM) en situación postprandial considerando la cantidad de calcio presente en el alimento (0.9-1.2 g%) (Considerando 1 g%, una rata de este peso consume 20 g de alimento, es decir 0.2 g Ca/día. Simultáneamente toma agua aproximadamente 30 ml/día, sumando las secreciones digestivas se puede considerar un volumen líquido aproximado a los 80 ml. La concentración de calcio estaría comprendida entre 56-75 mM). Se emplearon 24 sacos duodenales con cada concentración de Ca²⁺. La serosa se expuso a la misma solución (SoluciónS) sin Ca²⁺ ni betaglicerofosfato. Las incubaciones se realizaron durante 50 min. A lo

largo del experimento en SoluciónM se determinó el pH empleando un pHmetro HANNA HI 9017 y la concentración de Ca^{2+} utilizando 45 Ca^{2+} y un contador de centelleo líquido Beckman LS 100C para determinar su la fracción de absorción de Ca^{2+} . Se determinó la actividad de la IAP (densidad óptica integrada, IOD) en la membrana apical por histoquímica, empleando 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato como sustrato y la expresión de IAP por inmunohistoquímica empleando 3-amino-9-etil carbazole (AEC) como sustrato de peroxidasa. Los resultados se expresaron como media $\pm$ SD y las comparaciones se realizaron por ANOVA (post test de Bonferroni). Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Se observó un aumento significativo de la actividad de la enzima en la membrana a partir de 10 mM Ca^{2+} (IOD = 0mM: 0.38 ± 0.09 ; 1 mM: 0.38 ± 0.11 ; 10 mM: 0.52 ± 0.12 ; 50mM: 0.48 ± 0.15 ; 100 mM: 0.50 ± 0.09). Los resultados de expresión de IAP en la membrana no mostraron diferencias significativas entre los grupos afirmando que las diferencias de la actividad observadas por histoquímica no se deben a un cambio de expresión. Se observó un descenso significativo del pH en soluciónM de los grupos con 10, 50 y 100 mM (pH= 1 mM: 7.33 ± 0.05 ; 10 mM: 7.10 ± 0.03 ; 50mM: 6.64 ± 0.09 ; 100 mM: 6.59 ± 0.06). La fracción de absorción disminuyó a medida que se incrementó la concentración de Ca^{2+} (porcentaje de absorción = 1 mM: 81.67 ± 5.15 ; 10 mM: 48.66 ± 4.11 ; 50mM: 26.96 ± 4.27 ; 100 mM: 19.08 ± 9.27). Se concluye que la fracción de absorción de Ca^{2+} disminuye paralelamente al descenso de pH. Estos resultados fortalecerían la hipótesis que el pH regularía la entrada de Ca^{2+} por vía transcelular y la IAP sería sensora de las concentraciones de Ca^{2+} luminal e impediría el ingreso de cantidades tóxicas del catión al enterocito.

Mecanismos moleculares desencadenados por el deoxicolato de sodio en intestino. Implicancias en la absorción del calcio.

Rivoira MA, Marchionatti AM, Centeno VA, Díaz de Barboza G, Peralta López ME, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

El ácido deoxicólico o su sal sódica (DXCS) producen efectos oxidantes que alteran el epitelio intestinal. En este trabajo, se analizó el efecto del DXCS sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} y los mecanismos moleculares involucrados. Se usaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en dos grupos: controles y tratados con DXCS en la luz intestinal, a diferentes tiempos y dosis. La absorción de Ca^{2+} se midió por la técnica del asa intestinal ligada in situ. La expresión de genes involucrados en el transporte transcelular del catión se determinó por RT-PCR, el contenido de glutatión (GSH) y de enzimas del sistema antioxidante mediante espectrofotometría. Los radicales libres hidroxilo ($\text{OH}^\cdot$) se midieron por espectrofotometría de resonancia de spin. En mitocondrias aisladas de enterocitos de pollo, se estudiaron los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial, mediante la técnica de swelling. En cortes histológicos intestinales se estudió, por inmunohistoquímica, la expresión de la proteína calbindina D28K (CB), utilizando un anticuerpo policlonal de conejo anti CB de intestino de pollo. Como indicadores de apoptosis, se analizó la localización del citocromo c por inmunocitoquímica y la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL. La absorción intestinal de Ca^{2+} disminuyó 15 min después del tratamiento con DXCS, efecto que fue dependiente de la dosis. La expresión del gen de la bomba Ca^{2+} -ATPasa disminuyó a los 30 y 60 minutos post tratamiento, mientras que la del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y la de CB no se modificó. La expresión de la proteína CB disminuyó con el tratamiento, observándose una disminución en la inmunotinción a los 30 min de tratamiento. Además, DXCS desencadenó estrés oxidativo, lo cual se evidenció por aparición de radicales libres $\text{OH}^\cdot$ y disminución transitoria del contenido de GSH. La actividad de las enzimas del sistema antioxidante incrementó. La permeabilidad de la membrana interna mitocondrial se alteró por el DXCS, efecto que fue dependiente de la dosis. La apoptosis vía liberación de citocromo c y fragmentación de ADN también aumentó con el tratamiento. En conclusión, DXCS inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} . El mecanismo inhibitorio es mediado por estrés oxidativo, el cual afecta la integridad de la membrana interna mitocondrial, el movimiento transcelular del catión y la supervivencia celular. Pese a que el sistema antioxidante incrementa su actividad, no logra compensar el estrés oxidativo producido por DXCS. Estos resultados sugieren que dietas ricas en grasas o patologías que transcurren con

excesiva producción de DXCS alterarían la absorción intestinal de Ca^{2+} , favoreciéndose el desarrollo de osteoporosis u otras patologías óseas.

2009

Propiedades antioxidantes y antiapoptóticas de quercetina previenen el estrés oxidativo causado por menadiona en intestino.

Marchionatti AM, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

En un trabajo previo hemos demostrado que menadiona (MEN) inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} por disfunción mitocondrial, como consecuencia del estrés oxidativo generado vía depleción del glutatión (GSH) y alteración de la permeabilidad de membrana interna mitocondrial, desencadenando liberación de citocromo c y fragmentación de ADN (Marchionatti y col., *Biochim et Biophys Acta* 2008). Posteriormente, se observó que el flavonoide quercetina (QT) protegía al enterocito del estrés oxidativo ocasionado por MEN, ya que mantenía intacto el contenido de glutatión (GSH) y la actividad de enzimas del sistema antioxidante como glutatión peroxidasa (GPX) (Marchionatti y col., *Bone* 2008). El objetivo de este trabajo fue valorar los mecanismos moleculares apoptóticos, por los cuales QT restaura la función intestinal alterada por MEN. Para ello, se utilizaron pollos de cuatro semanas de edad alimentados con una dieta comercial normal. Se aislaron enterocitos maduros del ápice de la vellosidad intestinal, los cuales fueron tratados con MEN 500 μM ó QT 50 μM o con ambas drogas a la vez durante 30 minutos. En ellos se estudió la actividad de caspasa-3 mediante método espectrofotométrico y la expresión de FAS en forma semicuantitativa mediante el análisis de Western blot. Tanto la actividad de la caspasa-3 como la expresión de proteína FAS se incrementaron con MEN, pero no con QT o con el tratamiento combinado de ambas drogas. Estos resultados sugieren que QT tiene roles antioxidante y antiapoptótico por los cuales se previenen la inducción de proteínas involucradas en las vías apoptóticas extrínseca e intrínseca ocasionadas por MEN. Este efecto protector puede ser debido al mantenimiento del contenido de GSH y a la actividad de enzimas antioxidantes, que eliminarían las especies reactivas del oxígeno generadas por MEN, restaurando el estado redox tiólico del enterocito y, en consecuencia, la función intestinal.

Influencia del contenido de calcio de la dieta durante el crecimiento.

Weisstaub A¹, Hernández E², González Chaves MMS^{2,3}, Pellegrini GG^{2,3}, Marotte C^{2,3}, Olguin M⁴, Labourdette V⁴, Portela ML¹, Zeni SN^{1,2,3}.

1.Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. 2.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, 3.CONICET. 4.Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Se ha descripto correlación genética y fenotípica entre dos enfermedades complejas como obesidad y osteoporosis, sugiriendo alguna relación fisiopatológica común. Se ha postulado que la ingesta de Ca jugaría un rol fundamental, existiendo una relación inversa entre la ingesta de Ca y aumento de peso corporal, ya que el peso corporal afectaría la secreción de hormonas por el tejido graso que, a su vez, alteraría los metabolismos óseo-mineral y lipídico-glucídico. Objetivo: estudiar el impacto del contenido de calcio de la dieta sobre el crecimiento, composición corporal y metabolismo óseo, en ratas macho genéticamente obesas (b) alimentadas con dietas conteniendo 3 diferentes niveles de Ca (alto, normal y bajo) en relación a ratas Wistar alimentadas con dietas preparadas según AIN'93. Metodología: ratas adultas, genéticamente obesas (IIMbb), se alimentaron desde la preñez con dietas preparadas según AIN 93 para ratas en crecimiento, variando el contenido de Ca: 0.9 g % (GbA), 0.5% (GbN) o 0.2% (GbB). Las crías (n = 5-8 por grupo) recibieron "ad libitum", desde el destete, las mismas dietas que sus madres hasta los 50 días de edad (Tf). Un grupo de ratas Wistar se alimentó con la dieta AIN 93 para ser tomado como control (GCW). Se registró consumo de dieta y peso corporal (PC), 3 veces/semana durante 30 días. A Tf se determinó: lípidos y contenido mineral (según métodos de AOAC); en suero: fosfatasa

alcalina ósea (FAO) por colorimetría; osteocalcina (BGP) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX), por ELISA. Los resultados ($\bar{X} \pm \text{DS}$) fueron:

	GbB	GbN	GbA	GCW
Peso corporal (g)	217.7 $\pm$ 30.7	220.7 $\pm$ 37.4	161.6 $\pm$ 17.6	192.1 $\pm$ 18.6
Cenizas (g/100 g)	1.26 $\pm$ 0.42	2.04 $\pm$ 0.25	2.51 $\pm$ 0.17	2.9 $\pm$ 0.4
Lípidos (g/100 g)	14.7 $\pm$ 1.3	13.6 $\pm$ 2.7	12.6 $\pm$ 2.2	10.9 $\pm$ 2.6
FAO (UI/L)	186 $\pm$ 27	193 $\pm$ 39	184 $\pm$ 30	67.8 $\pm$ 10.0
BGP (UI/L)	477 $\pm$ 45	375 $\pm$ 46	279 $\pm$ 73	825 $\pm$ 106
SCTX	70 $\pm$ 3	69 $\pm$ 12	87 $\pm$ 4	88 $\pm$ 16
Relación BGP/CTX	6.0 $\pm$ 1.0	5.1 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 0.6	7.2 $\pm$ 3.6

No existieron diferencias en el consumo de dieta entre los 4 grupos. El peso corporal de GbA fue menor al de los otros 3 grupos ($p < 0.01$). El % de cenizas se incrementó significativamente con el aumento del % de Ca de la dieta ($p < 0.01$), sin alcanzar a{un en GbA el valor de GCW. El % de lípidos de GbB fue mayor a GbA y a GCW ($p < 0.05$): FAO no mostró diferencias significativas entre los grupos Gb, sin embargo en todos los casos fue superior a GCW. Los niveles de BGP en Gb guardaron una relación inversa con el nivel de Ca de la dieta y fueron, en todos los casos, menores que en GCW ($p < 0.01$). El CTX no presentó diferencias entre GCW y GbA, siendo en ambos grupos significativamente superior a GbN y GbB ($p < 0.01$). La relación BGP/CTX fue más elevada ($p < 0.01$) en GCW que en los 3 grupos de ratas obesas. Conclusiones: Estos resultados sugieren que, en estas ratas genéticamente obesas, el incremento del Ca de la dieta produce disminución del incremento del peso corporal y del contenido de lípidos corporales durante el crecimiento, acompañado de alteraciones en el proceso de mineralización. Por otra parte, los resultados de los marcadores óseos indican la interrelación entre remodelamiento óseo y la actividad del tejido adiposo. UBACYT (2008-10) B 091.

Efecto del contenido lipídico de la dieta sobre la composición corporal y contenido mineral óseo. Modelo experimental en ratas a lo largo de dos generaciones.

Hernández E¹, Suarez C¹, Ferreira Monteiro A¹, Rodriguez P¹, Gonzáles-Chaves M^{1,2,3}, Pellegrini G^{1,2,3}, Orzuza R¹, Zeni S^{1,2,3}, Friedman S¹.

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.CONICET. Argentina.

Obesidad y osteoporosis tienen graves consecuencias para la salud humana. Estas patologías afectan a una célula progenitora común y recientemente se ha demostrado que el número elevado de adipocitos en la médula ósea está relacionado directamente con una pérdida de masa ósea debido, probablemente, al reemplazo de osteoblastos por adipocitos. El objetivo de este estudio experimental fue determinar el efecto del consumo a largo plazo de dietas adecuadas en calcio (Ca) pero con diferente contenido de grasa, sobre la composición corporal y el contenido mineral óseo. Ratas Wistar hembra ($n = 30$) fueron divididas al destete (21 días de edad) en 3 grupos, uno fue sacrificado para obtener valores basales (C_0); los restantes recibieron *ad libitum* y durante todo el período experimental, una de 2 dietas isocalóricas (A, grasa = 7% p/p ó B, grasa = 15% p/p). A los 70 días de edad, se aparearon (M_{1A} y M_{1B}); sus crías se evaluaron al destete (C_{1A} y C_{1B}). A los 70 días, 20 de ellas se aparearon (M_{2A} y M_{2B}); las crías (C_{2A} y C_{2B}) se analizaron al destete. El número de crías por hembra se ajustó a 10. Se evaluó: peso corporal (P), porcentaje de grasa corporal (%G) por método químico (AOAC), contenido mineral (CMO) por DXA (Lunar DPX-L) en madres y crías, y densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto total por DXA (Lunar DPX-L) en las madres. Resultados (Media $\pm$ ES): P(g) se incrementó a través de los ciclos reproductivos alcanzando significación en las crías que consumieron dieta B (C_{2B} : 53.6 $\pm$ 1.2 > C_{1B} : 40.7 $\pm$ 0.6 > C_0 : 37.4 $\pm$ 0.5; $p < 0.01$). El P de las crías aumentó a expensas de un incremento en el %G (C_{2B} : 14.9 $\pm$ 0.5 > C_{1B} : 11.6 $\pm$ 0.7 > C_0 : 7.7 $\pm$ 0.3; $p < 0.01$). El CMO disminuyó significativamente en la segunda generación (C_{2B} : 2.27 $\pm$ 0.08 > C_0 : 3.97 $\pm$ 0.24; $p < 0.01$). CMO y DMO de las madres no fue significativo. Conclusión: el consumo crónico de dietas de contenido lipídico superior al

requerimiento de grasa sería responsable de un cambio progresivo en la composición corporal de la progenie que se manifiesta en el aumento del depósito de grasa corporal acompañado de la disminución en CMO. UBACyT O 008.

Diferencias histológicas del tejido óseo de ratas tratadas con fluoruro de sodio (NaF) y monofluorofosfato de sodio (MFP).

Brun LR, Roma SM, Pérez F, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El fluoruro aumenta la diferenciación y proliferación de precursores de osteoblastos, y de esta manera aumenta la masa ósea. El MFP, al producir fluoruro por hidrólisis, comparte con el NaF esta propiedad. Además, el MFP se une a las alfa-macroglobulinas, las cuales son captadas por el tejido óseo, entre otros. Se ha demostrado el doble de biodisponibilidad de flúor para el MFP respecto de NaF y la presencia de proteínas con flúor ligado luego del tratamiento con MFP. Por otra parte los tratamientos con MFP y NaF han demostrado efectividad en aumentar la masa ósea en ratas durante 30 días de tratamiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar la calidad del hueso formado bajo el tratamiento con MFP y NaF. Se utilizaron ratas IIM/Fm hembras de 21 días las que se trataron durante 30 días con 1 ml de agua conteniendo 80 mmol de flúor, como NaF (n=8) o MFP (n=8). El grupo control (n=8) recibió el mismo volumen agua por sonda orogástrica. A los 30 días se realizó la eutanasia, se extrajeron la tibia y el fémur derecho. La tibia se fijó en formol, descalcificó con EDTA y procesó para obtener cortes histológicos de 5 μ m, en los que se realizaron estudios histomorfométricos e histopatológicos del hueso trabecular de la epífisis. Histomorfométricamente se determinó volumen óseo, número de trabéculas, ancho de trabéculas y separación de las mismas. En el fémur se midió el diámetro endóstico y perióstico y el área cortical de la diáfisis. En el análisis histopatológico se evaluó el estímulo de la proliferación celular, el ordenamiento del tejido óseo formado y la presencia de inflamación. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM, los grupos se compararon con ANOVA y post test de Newman Keuls y las diferencias se consideraron significativas si $p < 0.05$ (* indica diferencia respecto del grupo control).

Variables histomorfométricas de hueso trabecular de la tibia de los grupos experimentales.

Medida hueso trabecular	Controles	NaF	MFP
Volumen óseo (%)	22.06 $\pm$ 2.65	35.15 $\pm$ 8.15 *	33.33 $\pm$ 7.08 *
Ancho trabecular (μm)	24.88 $\pm$ 1.87	30.33 $\pm$ 4.77 *	29.05 $\pm$ 2.94 *
Número de trabéculas (1/mm)	8.86 $\pm$ 0.82	11.63 $\pm$ 2.16 *	11.66 $\pm$ 1.95 *
Separación trabecular (μm)	88.79 $\pm$ 11.29	58.67 $\pm$ 19.58 *	60.13 $\pm$ 20.51 *
Medidas hueso cortical			
Área Cortical (mm²)	4.66 $\pm$ 0.18	4.86 $\pm$ 0.34	5.04 $\pm$ 0.07
Perímetro perióstico (mm)	11.14 $\pm$ 0.12	11.46 $\pm$ 0.34	11.80 $\pm$ 0.04 *
Perímetro endóstico (mm)	7.40 $\pm$ 0.09	7.83 $\pm$ 0.30	8.18 $\pm$ 0.05 *
Ancho cortical (mm)	0.56 $\pm$ 0.11	0.54 $\pm$ 0.08	0.53 $\pm$ 0.06

El hueso de ratas tratadas con NaF mostró un aumento de la celularidad de la medula ósea y el tejido óseo. A nivel óseo se observaron trabéculas ósea irregulares, desorganización de osteocitos, osteoblastos activos distribuidos en dos o tres líneas y osteoclastos abundantes, indicando un tejido óseo inmaduro y desorganizado. Un rasgo destacable fue la presencia de múltiples focos de inflamación aguda y bandas de fibrosis peritrabecular. Los animales tratados con MFP mostraron características de hueso en formación, con un patrón más organizado, con osteoblastos dispuestos en capas continuas de una célula de espesor. La falta de inflamación y fibrosis fue una característica distintiva respecto de ratas tratadas con NaF. A nivel de la diáfisis femoral, el MFP aumento el área seccional, con aumento de los perímetro endóstico y perióstico y mantenimiento del ancho cortical. Conclusiones: Si bien NaF y MFP producen aumento del hueso trabecular, en el caso de tratamientos con NaF se observó inflamación y fibrosis. A nivel cortical el MFP tiene efecto aumentando el área seccional. Estudios biomecánicos en curso permitirán determinar el impacto de la inflamación y el aumento del área cortical sobre la resistencia a la fractura.

El efecto antiapoptótico de melatonina revierte la inhibición de la absorción intestinal de calcio provocada por menadiona.

Carpentieri AR^{1,2}, Marchionatti AM¹, Perez A del V¹, Centeno VA¹, Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas. 2.Química y Física Biológicas, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

En este laboratorio se demostró que menadiona (MEN) inhibe la absorción intestinal de calcio (Ca^{+2}) mediante el desencadenamiento de mecanismos apoptóticos mitocondriales (BBA, 2008). Posteriormente se observó que la inhibición podía ser revertida mediante la administración de melatonina (MEL). El presente trabajo tiene como objetivo dilucidar los mecanismos moleculares que median el efecto protector de MEL. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos: 1) controles, 2) tratados i.p. con MEN (2,5 mmol/kg de peso), 3) tratados i.p. con MEL (10 mg/kg de peso) y 4) tratados con MEL i.p. después de la administración i.p. de MEN. Se midió el contenido de glutatión total (GSH) y las actividades de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y caspasa 3 por métodos espectrofotométricos. En cortes de mucosa intestinal, se evaluó la muerte por apoptosis empleando la técnica de TUNEL y la liberación de citocromo C por inmunocitoquímica. Los resultados indican que la depleción de GSH producida por MEN se revierte completamente con el posterior tratamiento de MEL. Las repuestas antioxidante del intestino provocadas por MEN tales como el aumento de la actividad de las enzimas SOD y CAT se suprimieron con la administración de MEL. La liberación de citocromo C de las mitocondrias y el aumento de la actividad de caspasa 3, ambos desencadenados por MEN, también retornaron a sus valores controles tras el tratamiento con MEL. En conclusión, MEL revierte la alteración de la absorción intestinal de Ca^{+2} producida por MEN contrarrestando el estrés oxidativo y la activación de la vía mitocondrial de la apoptosis. Es decir, MEL tiene propiedades antiapoptóticas que protegen al intestino de la apoptosis producida por MEN y quizás por otros oxidantes, lo cual sugiere que MEL podría ser una potencial droga de elección para la reversión de la alteración de la absorción intestinal de Ca^{+2} producida por estrés oxidativo. Trabajo subsidiado por SECYT (UNC), FONCYT (PICT2005-32464) y CONICET (PIP 2005-2006) (Dr. N. T. de T.). La Dras. Tolosa de Talamoni y Carpentieri son miembros de Carrera del Investigador Científico del CONICET.

2010

Efecto del ejercicio moderado sobre el metabolismo óseo en ratas Wistar adultas.

Pietrelli A^{1,2}, Bryk G³, Paglia N^{1,4}, Orzuza R^{1,3}, Zeni S^{3,5}, Basso N^{1,5}

1.Departamento de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES). 2.Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. De Robertis", Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. CONICET. 3.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. CONICET. 4.Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Alberto C. Taquini", Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. CONICET. 5.Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. CONICET.

Es conocido que la actividad física es un factor importante para alcanzar una óptima densidad mineral ósea (DMO) durante la juventud y reducir la tasa de resorción ósea en la adultez. El tejido óseo responde iniciando osteogénesis cuando se lo somete a procesos dinámicos de carga (actividad física). Sin embargo, se sugiere que para que dicha actividad tenga un efecto osteogénico, los procesos mecánicos de carga aplicados a huesos deben ser mayores a los realizados comúnmente en la vida diaria. En este sentido, varios reportes recientes demuestran una relación significativa entre el ejercicio de resistencia aeróbica y la DMO. Además diversos ensayos clínicos han demostrado la relevancia de su impacto en distintos aspectos como por ejemplo: reducción en los niveles de glucosa (Glu), colesterol total (Col. T), LDL-colesterol, triglicéridos (TGL) y aumento en los de HDL-colesterol, considerándolo uno de los mejores medios no-farmacológicos para reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. En los últimos años se ha señalado la correlación negativa entre masa ósea y tejido graso ya que este último libera citoquinas proinflamatorias responsables de favorecer la osteoclastogénesis. Objetivo:

En el marco de un amplio proyecto experimental, evaluar los cambios en la DMO y el contenido mineral (CMO) del esqueleto total y subáreas por efecto de entrenamiento aeróbico crónico en ratas macho Wistar desde el período pre-puberal hasta la adultez. **Materiales y Métodos:** Un total de 16 ratas Wistar machos (200-300 g) fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: entrenamiento aeróbico (EA) (n=8) ó controles sedentarios (CS) (n=8). La metodología empleada trata de reproducir las adaptaciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y a nivel de SNC que ocurren en humanos expuestos al ejercicio realizado, sin fines competitivos ni de alto rendimiento, practicado de manera moderada y regular a lo largo de la vida. Los animales fueron entrenados desde los 2 meses de edad (pre-puberal) hasta los 12 meses (adultez o mediana edad), en un "treadmill" motorizado siguiendo una rutina de características aeróbicas: baja a moderada intensidad que representa el 65-70% del consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_2 \text{ max}$), con una frecuencia de 3 veces/semana y, con un progresivo ajuste de la carga total (frecuencia, duración y pendiente) en función del rendimiento y la edad. Todos los procesos experimentales fueron realizados durante el período de oscuridad (actividad). En suero se evaluaron calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina ósea (FAO), Col-T, Glu y TGL. Al sacrificio se evaluó la composición corporal, CMO (g) y DMO (mg/cm^2) del esqueleto total (et) por DXA (Small Animal Software, Lunar DPX). Resultados ($\bar{X} \pm \text{SD}$):

Ratas	CMO (g)	Área (cm^2)	DMO (mg/cm^2)	Grasa (%)	Tejido (g)	Grasa (g)	Magro (g)
CS	13,4 $\pm$ 1,4	39,2 $\pm$ 3,2	342 $\pm$ 80	28,3 $\pm$ 3,9	581 $\pm$ 46	165,5 $\pm$ 32,2	415 $\pm$ 26
EA	16,6 $\pm$ 0,8*	46,6 $\pm$ 1,7*	356 $\pm$ 50	11,8 $\pm$ 3,5*	562 $\pm$ 41	66,7 $\pm$ 23,2	495 $\pm$ 31*

Ratas	CaS (mg/dL)	PS (mg/dL)	FAO (UI/L)	Col.T(mg/dL)	Glu (mg/dL)	TGL (mg/dL)
CS	9,6 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 0,5	29 $\pm$ 5	121 $\pm$ 6,8	182 $\pm$ 28	135 $\pm$ 13
EA	9,3 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,8	27 $\pm$ 2	115 $\pm$ 7,8*	191 $\pm$ 12	130 $\pm$ 38

(*) $p < 0,01$ EA vs. CS

Conclusiones: Bajo las presentes condiciones experimentales, el ejercicio aeróbico da lugar a una mayor masa ósea que junto con una marcada disminución de tejido graso y aumento de tejido magro, para un mismo peso corporal, sugiere la existencia de una interrelación negativa entre contenido de masa grasa y hueso. Subsidio: Asociación de Fomento a la Investigación Científica (AFIC).

Determinación de la velocidad de captación del fluoruro por el tejido óseo.

Lupo M, García B, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

El fluoruro (F) es una droga con potencial terapéutico para prevenir la pérdida de masa ósea y con aplicación diagnóstica para la medida del estado de la remodelación ósea. Se ha desarrollado un modelo matemático para medir la formación y la resorción ósea en ratas a partir de la velocidad de captación de fluoruro por el tejido óseo. La metodología utiliza datos de fluoremia y fluoruria luego de una dosis intravenosa no tóxica de fluoruro de sodio (NaF). Este método ha sido validado en diferentes modelos animales con remodelación ósea modificada en forma farmacológica, quirúrgica y nutricional. Sin embargo, existen valores no esperados como consecuencia de los supuestos del modelo que no se cumplirían en todos los animales. Una de las incongruencias detectadas es que cuando se calcula la constante de incorporación de fluoruro al hueso (k_o), en el 33% de los animales se obtiene un valor negativo, no coherente con el planteo del modelo y sus supuestos. Una de las posibles causas de estos valores no esperados sería el proceso de distribución de fluoruro que no ha podido aun ser completamente caracterizado y afectaría el cálculo de las constantes de eliminación plasmática (k_e) y de depuración urinaria (k_u) necesarias para el cálculo de k_o . Una desventaja adicional es que la determinación de F plasmática no posee alta precisión y requiere una semana para la obtención de los valores. El modelo farmacocinético permitiría

obtener las constantes farmacocinéticas exclusivamente a partir de datos de fluoruria utilizando sencillas manipulaciones de los animales. El objetivo de este trabajo fue obtener las constantes farmacocinéticas del F en la rata a partir de datos de fluoruria luego de una dosis intravenosa de NaF. Se emplearon ratas Sprague Dawley adultas bajo el efecto de anestesia general y con hidratación rectal (flujo 8 ml/hora). Se obtuvieron muestras de orina cada 15 minutos a través de cateterismo uretral durante un tiempo t_0 (60 min). A continuación se inyectó 1 μmol F/100 g peso corporal por vía intravenosa (D_0). Se continuó la recolección de orina durante 240 min. Se determinó la cantidad de F en orina y se calculó la excreción de F (U , μmoles) antes de la dosis de NaF, la que se ajustó por la ecuación: $U=a.t$, donde a es la velocidad de excreción urinaria basal de F. También se calculó la excreción urinaria luego de D_0 , la que se ajustó con la ecuación:

$$U = (k_u.D_0/k_e).(1-e^{-k_e.(t-t_0)})+a.(t-t_0)$$

Los datos de fluoruria se ajustaron con las ecuaciones mencionadas utilizando ajuste no lineales por el método de los mínimos cuadrados y se obtuvieron los valores de las constantes farmacocinéticas: k_e y k_u . Por diferencia entre ambas se obtuvo el valor de k_o . Los valores de las constantes calculadas se expresan en min^{-1} y los resultados se muestran como media $\pm$ sem, de 8 ratas: $K_e= 0,0129\pm0,0025$; $K_u= 0,0013\pm0,0006$; $K_o= 0,0116\pm0,0031$. En el 100% de los casos se obtuvieron valores de k_o compatibles con el modelo subyacente, permitiendo una valoración mas adecuada de la captación del F por el hueso facilitando la estimación de la remodelación ósea. Además, el método propuesto tiene las ventajas de permitir la obtención de los valores de las constantes farmacocinéticas en el día y que la precisión de la técnica de medición de F en orina es superior a la determinación plasmática. Desde el punto de vista de la invasividad, si bien no requiere la obtención de muestras de sangre requiere anestesia general, cateterismo vesical y sondaje rectal, todas intervenciones de baja complejidad.

Efecto del fluoruro sobre el consumo de oxígeno por diferentes tejidos de la rata. Estudio con concentraciones comparables a las halladas *in vivo* en tratamientos habituales con fluoruro.

Fina BL, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

El fluoruro ingresa al organismo a través de alimentos, durante tratamientos contra pérdida de masa ósea o como prevención de la aparición de caries dentales. Tiene efecto osteoformador, pero se ha demostrado que puede afectar el estrés oxidativo, la cadena respiratoria y enzimas de la glucólisis. La información es contradictoria y no siempre las concentraciones utilizadas son comparables a las halladas *in vivo*. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del fluoruro sobre el consumo de oxígeno en tejidos animales, cuando el fluoruro se encuentra en concentraciones semejantes a las halladas en plasma luego de una dosis para tratamiento de osteoporosis o luego del consumo de agua con concentración de flúor utilizada en la prevención de caries. Se midió el consumo de oxígeno de cortes de hígado, riñón y músculo con concentraciones de fluoruro 0-100 μM con un electrodo de Clark. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley que se dividieron en tres grupos experimentales: controles; tratadas con F^- que recibieron agua de bebida con NaF 15 ppm durante 30 días y OVX+MFP: ratas ovariectomizadas que recibieron monofluorofosfato de sodio 80 $\mu\text{mol/día}$ durante 60 días. Los dos tratamientos aplicados son coincidentes con prácticas farmacológicas en la prevención de caries dentales y la osteoporosis postmenopáusica, respectivamente. Los animales no recibieron tratamiento las 12 hs previas a las determinaciones y se obtuvieron los tejidos mencionados luego de practicar la eutanasia de los animales. Se prepararon cortes de 1x1x1 mm y se incubaron sucesivamente con concentraciones de fluoruro 0, 10, 50 y 100 $\mu\text{mol/l}$ a 37 °C. Se observó que la presencia de fluoruro en el buffer de incubación disminuye el consumo de oxígeno en el tejido hepático y muscular de los tres grupos experimentales. Lo contrario sucedió con el tejido renal. La tabla muestra los valores de consumo de oxígeno ($\text{nmol/min mg proteínas}$) como media $\pm$ SEM de los tres grupos experimentales. * indica diferencia significativa respecto de 0 μM . No se compararon consumos entre tejidos.

	Grupo	0 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Hígado	Control	15,67 $\pm$ 2,53	13,07 $\pm$ 2,64	11,45 $\pm$ 2,72*	10,47 $\pm$ 2,22*
	Tratadas con F	14,86 $\pm$ 1,45	10,66 $\pm$ 0,95	10,49 $\pm$ 1,57*	9,38 $\pm$ 1,07*
	OVX+MFP	13,05 $\pm$ 0,90	11,60 $\pm$ 0,84	11,20 $\pm$ 0,83*	10,24 $\pm$ 0,75*
Riñón	Control	18,20 $\pm$ 1,23	19,34 $\pm$ 1,36	24,10 $\pm$ 1,89	31,93 $\pm$ 2,53*
	Tratadas con F	13,96 $\pm$ 1,83	15,70 $\pm$ 1,96	22,45 $\pm$ 3,00	29,04 $\pm$ 5,18*
	OVX+MFP	18,63 $\pm$ 2,01	30,10 $\pm$ 5,54	37,08 $\pm$ 7,14*	32,03 $\pm$ 2,99*
Músculo	Control	9,55 $\pm$ 1,05	5,43 $\pm$ 0,75	5,27 $\pm$ 1,03	4,57 $\pm$ 0,93*
	Tratadas con F	11,58 $\pm$ 4,21	8,03 $\pm$ 3,19	6,62 $\pm$ 3,69	5,48 $\pm$ 2,59*
	OVX+MFP	9,38 $\pm$ 2,11	6,78 $\pm$ 1,33	5,62 $\pm$ 2,07	3,98 $\pm$ 1,44*

Se determinó actividad de transaminasas, creatina kinasa y clearance de creatinina en los animales a los que se les determinó consumo de oxígeno. Se realizó estudio anatomopatológico de los tejidos utilizados. Las variables mencionadas indicaron que los tejidos no presentaban alteraciones al inicio de las mediciones. En conclusión, el fluoruro produce modificaciones del consumo de oxígeno con concentraciones comparables a las halladas *in vivo* luego de la ingestión de fluoruro en forma terapéutica. Estos resultados estarían indicando que la modificación del estrés oxidativo podría deberse a cambios en la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel de la cadena respiratoria. Experimentos adicionales para determinar el efecto del fluoruro sobre las enzimas antioxidantes con estas mismas dosis están siendo realizados.

Estimación de la resorción ósea en ratas por medidas de deoxipiridinolina urinaria. Comparación de equipos comerciales.

Lupo M, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

El conocimiento del estado de la remodelación ósea es de importancia a la hora de instrumentar tratamientos orientados a la conservación de la masa ósea o de evaluar el deterioro de la misma en situaciones patológicas. Existen diferentes métodos que permiten estimar el estado de la remodelación ósea: histomorfometría, uso de isótopos radioactivos, modelos matemáticos aplicados a trazadores no radiactivos y marcadores bioquímicos como la deoxipiridinolina (Dpd), CTX, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea. La practicidad de los últimos compite con su elevado costo, los trazadores, radiactivos o no, presentan la dificultad de que no siempre se cumplen los supuestos del modelo matemático subyacente. A su vez, la histomorfometría da una visión exacta pero de un sector muy reducido del esqueleto y es operador dependiente. La resorción y formación ósea se encuentran acopladas en una gran variedad de situaciones fisiológicas o patológicas, por esta razón es posible obtener medidas de remodelación con la determinación de un marcador de uno de los dos procesos. La Dpd aparece como el más indicado por la posibilidad de ser medido en orina, el menor costo y la disponibilidad de dos metodologías: ELISA y RIA. Los primeros tienen la desventaja de un mayor precio pero requieren equipo menos costoso y personal con menor calificación. Por el contrario el segundo requiere laboratorios y personal autorizados por entidades regulatorias, pero son de menor costo. Independientemente de estas diferencias no hay estudios previos comparativos de sensibilidad y especificidad de estos dos métodos. El objetivo de este trabajo fue comparar equipos de medición de Dpd urinaria con distinta metodología: ELISA y RIA y validarlos en modelos con remodelación ósea modificada. Se realizaron mediciones de Dpd con ambos métodos en orina de ratas con remodelación ósea predecible de acuerdo a su edad, por las modificaciones inducidas quirúrgicamente o por modificaciones dietarias. Las comparaciones se realizaron utilizando muestras de ratas de diferente edad (21-150 días), ratas con resorción ósea aumentada (por ovariectomía, por dieta hipocalcica y por nefrectomía parcial) y con resorción ósea disminuida (por tratamiento con zoledronato y por paratiroidectomía). Los estados de remodelación fueron confirmados por captación ósea de fluoruro y por histomorfometría estática. Se calcularon los valores de Dpd con las dos metodologías (nmol dpd/mmol creatinina) para cada uno de los modelos estudiados. Los valores de Dpd medidos por RIA fueron coincidentes con los valores esperados para cada modelo. Se halló una regresión lineal significativa entre los valores obtenidos por ELISA en función de los obtenidos por RIA: $r^2=0,60$, pendiente= $0,59\pm0,06$, $p<0,005$. Sin

embargo, la medida de Dpd por ELISA, en el caso de ratas paratiroidectomizadas y con dieta hipocálcica no coincidió con los valores esperados para dichos modelos biológicos. Conclusiones: 1- Los valores medidos por RIA son coincidentes con los esperados para cada modelo biológico. 2- Los valores obtenidos por ELISA, en el caso de los modelos de ratas ovariectomizadas con dieta hipocálcica y paratiroidectomizadas, no son acordes a lo esperado para esos modelos biológicos. 3- A partir de las comparaciones entre las dos metodologías se observa una sub-estimación de la medición por ELISA. 4- La medición de la resorción ósea utilizando la metodología RIA para la detección de Dpd permite una mayor discriminación entre grupos con distinto tratamiento y menor costo que el ELISA. 5- Los resultados indican que no sería aconsejable comparar valores obtenidos por ambas metodologías.

Estudio comparativo de la respuesta tisular frente a la colocación de dos sustitutos óseos en tejido celular subcutáneo.

Fontana S¹, Carpentieri AR², Plavnik LM¹.

Grupo interdisciplinario de Biología ósea. Cátedras de: 1.Histología y 2.Química Biológica. Facultades de 1.2.Odontología y 2.Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

Los rellenos óseos se utilizan con la finalidad de aumentar rebordes óseos reabsorbidos, regenerar pérdidas óseas periodontales y realizar procedimientos implantológicos. En las últimas décadas se han intensificado las investigaciones sobre sustitutos para lograr un adecuado volumen y calidad ósea. Los tratamientos clínicos con nuevos biomateriales necesitan de estudios básicos en modelos experimentales que permitan establecer la biocompatibilidad de los mismos. Por otro lado, cuando se caracteriza un material de relleno óseo es necesario determinar qué mecanismos biológicos de formación ósea se activan. El objetivo del presente trabajo es comparar estructuralmente la biocompatibilidad y el efecto osteoinductivo de dos sustitutos óseos producidos en el Laboratorio de Hemoderivados de la UNC en el tejido celular subcutáneo. Como sustitutos óseos se utilizaron: matriz ósea en polvo (MOP-UNC) y Lámina Ósea desmineralizada (LOD-UNC). El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Se utilizaron ratas Wistar que fueron anestesiadas intraperitonealmente con ketamina/xilazina. En la región dorsal superior de todos los animales se realizaron dos incisiones hasta abordar el tejido celular subcutáneo. En todos los casos, la incisión del lado izquierdo se trató como Control y la derecha, como caso Experimental. Los animales se separaron en dos grupos: Grupo MOP, donde se implantaron tubos de silicona estériles con partículas de MOP-UNC y Grupo LOD, donde los tubos contenían LOD-UNC. A los 30 días se sacrificaron los animales, se disecaron muestras de los sitios de implante, que fueron fijadas en formol al 10%, se procesaron con la técnica de inclusión en parafina y se colorearon con Hematoxilina-Eosina. Se realizó un análisis descriptivo para determinar la biocompatibilidad del material implantado y la neoformación ósea alrededor de los materiales experimentales (osteoinducción). En los Controles se observaron los tubos de silicona en el tejido celular subcutáneo rodeados por una fina capa de tejido conectivo fibroso. En los casos experimentales no se identificaron signos ni fenómenos inflamatorios. En el grupo MOP, se analizaron los extremos y el interior de los tubos de silicona donde se apreciaron las partículas de MOP-UNC rodeadas por tejido conectivo moderadamente laxo, sin hallarse signos de inflamación aguda o crónica, sin embargo tampoco se encontró tejido óseo neoformado. En el grupo LOD tampoco se observó que el producto implantado desencadenara fenómenos inflamatorios y además se observó que la lámina ósea desmineralizada se encontraba rodeada por tejido óseo neoformado. Podemos concluir que tanto LOD-UNC como MOP-UNC, se comportan como materiales biocompatibles, pero solamente LOD-UNC fue capaz de desencadenar procesos osteoinductivos, en las condiciones experimentales utilizadas en este trabajo. Se necesitan realizar más estudios para determinar los mecanismos moleculares implicados en estos procesos osteoinductivos. Aval Académico Facultad de Odontología y SECyT-UNC. Trabajo subsidiado por el Laboratorio de Hemoderivados-UNC.

El deoxicolato de sodio altera la vía transcelular de la absorción intestinal de calcio.

Rivoira MA, Marchionatti AM, Centeno V, Díaz de Barboza G, Peralta López ME, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

La bilis es una secreción esencial para la digestión y absorción de lípidos. Los ácidos biliares o sus derivados, son componentes importantes de dicha secreción. El ácido deoxicólico, o su sal sódica (DXCS) se producen en el intestino a partir del ácido cólico. Este ácido biliar, el DXCS, es uno de los que se forman en mayor proporción y produce efectos oxidantes que alteran el epitelio intestinal. Sin embargo, poco se sabe acerca del papel de los ácidos biliares sobre el transporte transcelular del catión y menos aún sobre el efecto del DXCS, presente en gran cantidad en el agua fecal del intestino. En este trabajo, se analizó el efecto del DXCS sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} y los mecanismos moleculares involucrados. Se usaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en dos grupos: controles y tratados con DXCS en la luz intestinal, a diferentes tiempos y concentraciones. La absorción de Ca^{2+} se midió por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*. La expresión de genes involucrados en el transporte transcelular del catión se determinó por RT-PCR, el contenido de glutatión (GSH) y de enzimas del sistema antioxidante mediante espectrofotometría. Los radicales libres hidroxilo ($\text{OH}^{\cdot}$) se midieron por espectrofotometría de resonancia de spin. En mitocondrias aisladas de enterocitos de pollo, se estudiaron los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial, mediante la técnica de *swelling*. En cortes histológicos intestinales se estudió por inmunohistoquímica la expresión de la proteína calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$ (CB). En homogeneizados de enterocitos aislados del ápice de la vellosidad intestinal, se analizó la expresión de proteínas que participan en la absorción intestinal del calcio por la técnica de Western-Blot. Como indicadores de apoptosis, se analizó la localización del citocromo c por inmunocitoquímica y la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL. La absorción intestinal de Ca^{2+} disminuyó 15 min después del tratamiento con DXCS, efecto que fue dependiente de la concentración. La expresión del gen de la bomba Ca^{2+} -ATPasa disminuyó a los 30 y 60 minutos post tratamiento, mientras que la del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y de CB no se modificó. La expresión de la proteína CB como la de la bomba Ca^{2+} -ATPasa disminuyó con el tratamiento, mientras que la del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ no cambió. Además, DXCS desencadenó estrés oxidativo, lo cual se evidenció por aparición de radicales libres $\text{OH}^{\cdot}$ y disminución transitoria del contenido de GSH. La actividad de las enzimas del sistema antioxidante incrementó. La permeabilidad de la membrana interna mitocondrial se alteró por el DXCS, efecto que fue dependiente de la concentración. La apoptosis vía liberación de citocromo c y fragmentación de ADN también aumentó con el tratamiento. En conclusión, DXCS inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} . El mecanismo inhibitorio es mediado por estrés oxidativo, el cual afecta la integridad de la membrana interna mitocondrial, el movimiento transcelular del catión y la supervivencia celular. Pese a que el sistema antioxidante incrementa su actividad, no logra compensar el estrés oxidativo producido por DXCS. Las dietas occidentales, ricas en grasas y pobres en fibras, y el incremento de las expectativas de vida hacen que el DXCS circule mayor número de veces por el circuito enterohepático aumentando, en consecuencia, sus efectos citotóxicos, produciéndose una disminución de la capacidad de transporte del catión, con lo cual se podría favorecer el desarrollo de patologías asociadas a alteraciones en el metabolismo óseo.

Alteración de la absorción intestinal de calcio en un modelo experimental de diabetes mellitus.

Rodríguez VA, Peralta López ME, Rivoira MA, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

La Diabetes mellitus (DM) tipo I es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia producida por falta de secreción de insulina. Como consecuencia de la hiperglucemia crónica, se observa disfunción y lesión en diversos órganos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la absorción intestinal de calcio, la actividad de fosfatasa alcalina duodenal y la expresión de genes

relacionados con la absorción intestinal de calcio, en un modelo experimental de inducción de DM. Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad ($208,25 \pm 8,85$ gr), asignadas aleatoriamente en dos grupos, control ($n=5$) y experimental ($n=5$). A este último grupo se le indujo DM mediante la administración intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) (60 mg/kg de peso) disuelta en buffer citrato 100 mM (pH $4,5$), después de 12 horas de ayuno. Los controles se inyectaron sólo con el vehículo. Se determinó la glucemia en suero y orina antes de la inducción y 5 días después de la misma. Las ratas se consideraron diabéticas con valores de glucemia superiores a 250 mg/dl. Se evaluó la absorción de Ca^{2+} por la técnica del asa intestinal ligada *in situ* y la actividad de fosfatasa alcalina (FA) en mucosa duodenal por espectrofotometría. La expresión de genes involucrados en el transporte transcelular de calcio (bomba Ca^{+2} -ATPasa y calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$) se determinó por RT-PCR. El peso de las ratas tratadas con STZ disminuyó significativamente a los 5 días comparado con el de los controles ($196,7 \pm 12,2$ gr. vs 238 ± 6 gr, $p < 0,05$) y las glucemias fueron significativamente más elevadas que las del grupo control (406 ± 13 mg/dL vs 142 ± 17 mg/dL, $p < 0,001$). Las ratas diabéticas presentaron poliuria y glucosuria. La absorción intestinal de Ca^{+2} fue menor en las ratas diabéticas en comparación con la de las ratas controles ($0,26 \pm 0,01$ nmol/ml Ca^{+2} plasma vs $0,65 \pm 0,05$ nmol Ca^{+2} /ml plasma, $p < 0,001$). La actividad enzimática de FA fue significativamente más baja en las ratas diabéticas que en las controles ($0,31 \pm 0,06$ UI/mg proteína vs $0,59 \pm 0,10$ UI/mg proteína, $p < 0,05$). Determinaciones preliminares indican que la expresión de los genes de la bomba Ca^{+2} -ATPasa y calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$ sería similar. En conclusión, la alteración metabólica producida en la diabetes alteraría la absorción intestinal de calcio y la actividad de FA intestinal. Los mecanismos involucrados responsables de estos efectos están bajo investigación.

Melatonina. ¿Hormona protectora de la absorción intestinal de calcio?

Carpentieri AR^{1,2}, Marchionatti AM¹, Perez A del V¹, Centeno VA¹, Areco VA¹, Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Prof. Dr. Fernando Cañas". Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Córdoba. Argentina. 2.Química y Física Biológicas, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba. Argentina.

En un trabajo previo, se observó que en pollos normales la melatonina (MEL) revierte el efecto inhibitorio de menadiona (MEN) sobre la absorción intestinal de calcio. El presente trabajo tuvo como objetivo dilucidar los mecanismos moleculares que median el efecto protector de MEL. Para ello se utilizaron pollos de 4 semanas de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos: 1) controles, 2) tratados i.p. con MEN ($2,5$ $\mu\text{mol/kg}$ de peso), 3) tratados i.p. con MEL (10 mg/kg de peso) y 4) tratados con MEL i.p. 30 minutos después de la administración i.p. de MEN. Se estudió la expresión de los genes y proteínas involucrados en el transporte transcelular de Ca^{2+} en intestino mediante RT-PCR y western blot, respectivamente. Se analizaron las expresiones del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1), la bomba Ca -ATPasa (PMCA1) y la calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$ (CB). El estrés oxidativo se evaluó mediante las determinaciones del contenido de glutatión (GSH) y la actividad de las enzimas del sistema antioxidante por espectrofotometría, mientras que la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna se evaluó mediante la técnica de "swelling". La apoptosis se determinó en base a la fragmentación del ADN (técnica de TUNEL), expresión inmunocitoquímica del citocromo c y actividad de caspasa-3 por ELISA. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con ANOVA seguido del test de Bonferroni. Los resultados indican que NCX1, gen involucrado en la salida de calcio de las células, y el de CB, gen que participa en la difusión del calcio intracelular desde el polo apical hacia la membrana basolateral del enterocito, no se afectaron por los tratamientos. Sin embargo, la expresión génica de la PMCA1 disminuyó ante el tratamiento con MEN, efecto que se revirtió completamente con el posterior tratamiento con MEL. Estos resultados se correlacionaron con la expresión proteica de PMCA1. Por otro lado, el incremento en el estrés oxidativo, reflejado por la disminución en el contenido GSH intracelular intestinal y el aumento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna de los enterocitos, observados tras el tratamiento con MEN, se contrarrestó por administración de MEL, siendo la reversión dependiente de la dosis de la hormona. Las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, cuyas actividades habían incrementado con el tratamiento con MEN, retornaron a los valores

controles después del tratamiento con MEL. La apoptosis desencadenada por MEN en las vellosidades intestinales se contrarrestó con el tratamiento con MEL, a juzgar por la normalización en la actividad de caspasa-3 y en la inmunexpresión de citocromo c como así también en el índice apoptótico calculado de las tinciones de TUNEL. De por sí, MEL no altera la absorción intestinal de calcio ni otras variables estudiadas a excepción de la expresión génica de la PMCA1, la cual es estimulada por la sola administración de la hormona. En base a los datos obtenidos, se puede concluir que MEL revierte la alteración de la absorción intestinal de Ca^{+2} producida por MEN contrarrestando el estrés oxidativo y la apoptosis mitocondrial pero a su vez estimulando directamente la expresión de la bomba de calcio, principal molécula que participa en la salida del catión desde el enterocito. Estos hallazgos sugieren que MEL podría ser una potencial droga de elección para la reversión de la alteración de la absorción intestinal de Ca^{+2} producida por estrés oxidativo. Las Dras. Tolosa de Talamoni y Carpentieri son miembros de la Carrera del Investigador Científico del CONICET. Subsidiado por FONCyT, CONICET y SeCyT-UNC.

La deficiencia nutricional de calcio como factor de riesgo, no sólo para la salud ósea sino también para el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Estudio experimental.

Marotte C^{1,5}, Weisstaub A², Gonzales Chaves MMS^{1,5}, Pellegrini GG^{1,5}, Olguin M³, Lucero DM⁴, Schreier L⁴, Portela ML², Zeni SN^{1,5}

1.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. 2.Cátedra de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina. 4.Laboratorio de lípidos y lipoproteínas. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 5.CONICET. Argentina.

La alta deficiencia nutricional de calcio (Ca) en Argentina ha quedado reflejada en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud realizada durante 2004-2006. A través de análisis posteriores de la misma (Zeni SN y col) se observó una relación inversa entre ingesta de Ca e incidencia de sobrepeso y obesidad, datos que concuerdan con el estudio NHANES III de USA. Estos hallazgos epidemiológicos se enmarcan en los postulados fundamentales de la teoría propuesta por MB Zemel en 2004 que sugieren que “*las elevadas ingestas de Ca serían un factor de prevención para el padecimiento de sobrepeso y obesidad*”. Objetivo: sobre estas bases se evaluó si el contenido de Ca dietario influye no sólo sobre el metabolismo óseo sino también sobre la composición corporal y parámetros lipídicos y glucosídicos en ratas macho genéticamente obesas (IIMbb). Metodología: Hembras adultas se alimentaron desde el inicio de la preñez con dietas isocalóricas según AIN’93, variando sólo en el contenido de Ca: 0,9 g % (GA), 0,5% (GN) ó 0,3% (GB). Como control se utilizó un grupo de ratas Wistar (GW) alimentado con una dieta AIN’93 (0,5% Ca). Al destete las crías macho continuaron recibiendo *ad libitum* las mismas dietas experimentales que sus madres hasta los 50 días de edad (Tf). El consumo de dieta y peso corporal (PC) se determinó tres veces por semana. A Tf se sacrificaron y se determinó contenido corporal de: agua (en estufa a 100±2°C), grasa (%G) (Soxhlet), nitrógeno (Kjeldhal) (%proteínas = %N x 6,25), cenizas (550°C), Ca (absorción atómica) y fósforo (P) (Gomori); en suero: osteocalcina (BGP) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) por ELISA, insulina (RIA); glucosa, colesterol total y triglicéridos (TGL) por los métodos habituales. Resultados (X±ES):

	GA	GN	GB	GW
Peso Corporal final (g)	195±9a	227± 13b	262±7c	192±6a
Cenizas totales (g/100 g PC)	2,4±0,1a	2,2±0,1a	1,5±0,1b	3,2±0,0c
Ca corporal (mg/100 g PC)	720±34a	640±22b	394±40c	850±26a
P corporal (mg/100 g PC)	532±22a	520±31a	882±15b	728±32c
%Grasa corporal	14,2±0,9a	13,7±0,9a	15,9±0,6b	9,7±0,7c
BGP (ng/dl)	271±39a	381±40b	478±32c	841±38d
sCTX (ng/dl)	31,1±0,3a	57,0±3,7b	69,7±2,3c	88,3±5,7d
Col T (mg/dl)	67,4±8,0a	78,2±5,4b	64,5±3,1a	30,1±3,3c
TGL (mg/dl)	272,6±39,9a	205,0±35,2b	216,4±26,8b	69,7±9,2c
Glucosa (mg/dl)	111,8±25,5a	151,9±21,9b	207,0±11,0c	98,7±14,6a
Insulina (ng/ml)	1,92±0,75a	4,07±0,93b	6,87±2,24c	0,13±0,01d

Letras diferentes indican una $p < 0,05$

El PC, el %G, los niveles de insulina y glucosa fueron significativamente mayores y el porcentaje de cenizas y el contenido de Ca corporal menores en GB. Los marcadores óseos fueron mayores que en el resto de las ratas obesas pero menores que en las ratas controles. Conclusiones: Como se esperaba también en ratas espontáneamente obesas el bajo contenido de Ca de la dieta afecta negativamente el contenido de Ca corporal total con modificaciones en el remodelamiento del hueso. Un hallazgo importante es que la baja ingesta de Ca induce un aumento en el depósito de grasa corporal con alteración en la resistencia a la insulina. UBACYT (2008-10) B 091.

Construcción de una base de datos actualizada del contenido de calcio en lácteos de consumo en la provincia de Santa Fe.

Vicente D, Brun LR, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

La suplementación con calcio (Ca) al aporte normal producido por la dieta es necesaria en ciertas etapas de la vida, estados metabólicos o enfermedades, en los cuales la contribución de este elemento es insuficiente. La utilización de comprimidos con Ca trae una solución al problema pero como toda medicación tiene inconvenientes tales como el costo y la adhesión del paciente. La falta de información sobre el real contenido de Ca de los alimentos o la disponibilidad de datos provenientes de otros países hace difícil la utilización racional de los productos lácteos como fuente de Ca. Sin embargo, no el contenido de Ca influirán en el aprovechamiento del catión por el organismo sino que también influye su biodisponibilidad. Si bien algunos productos contienen una tabla de composición o la misma puede ser obtenida a partir de información de las firmas comerciales, algunos productos lácteos carecen de dicha información. El Gobierno de la provincia de Santa Fe ha financiado un proyecto para evaluar el contenido de Ca y vitamina D y su biodisponibilidad en los lácteos de comercialización en la provincia, datos que son extensibles al resto del país debido que los productos son en realidad de consumo nacional. El primer objetivo de este proyecto fue evaluar el contenido de Ca de lácteos de consumo habitual en la provincia de Santa Fe. Se recolectaron muestras en días diferentes y de sitios de venta disímiles en locales comerciales en la provincia de Santa Fe. En ningún caso el producto fue provisto por empresas fabricantes. Una alícuota de cada producto fue calcinada a 550 °C durante 4 hs, la ceniza se disolvió en medio ácido (HCl 0,5N) y se ajustó a volumen final de 2 ml. Se realizaron las diluciones adecuadas y se determinó Ca por espectroscopía de absorción atómica (Arolab MK II). Paralelamente se procesaron muestras como standard con contenido de Ca conocido (0, 5, 10, 25, 50, 75 y 100 µg/ml). Se procesaron las muestras que se detallan en la tabla, se clasificaron por tipo prescindiendo de la marca ya que no hubo diferencias significativas en los valores entre ellas. Los valores se expresan en mg Ca/100 ml en caso de productos líquidos (leches) y en mg Ca/100 g de producto sólido o semisólido (quesos, yogurt, crema, dulce de leche). Los resultados de los valores medidos (VM) se compararon con los valores teóricos (VT) expresados por la empresa fabricante con la prueba T de student para una sola muestra de datos. Se consideraron diferencias significativas (**) si $p < 0,01$. LE: Leche entera. LD: Leche descremada. LP: Leche en polvo.

Producto	n	VT	VM	Producto	n	VT	VM
LE	7	110	134±5 **	Queso crema	10	270	181±143
LE + Ca	13	140	150±43	Queso untable	18	347	342±104
LD	8	110	150±25 **	Queso cremoso	22	633	702±111
LD + Ca	8	140	155±36	Queso por salut	12	650	581±129
LP entera	3	888	1002±52	Queso fynbo	3	700	936±37 **
LP descremada	9	1227	1232±186	Provolone	3	900	926±42
LP desc + Ca	3	1850	1437±57 **	Queso pategrás	10	961	944±95
Yogurt	18	98.60	113±39	Queso sardo	5	818	855±65
Yogurt + Ca	3	400	499±58	Reggianito	24	1267	1312±88
Crema de leche	19	64	66±17	Dulce de leche	19	193	212±57

Se concluye que: 1. Los valores de Ca medidos no discrepan entre diferentes marcas para un dado producto. 2. En la mayoría de los casos los valores medidos no fueron diferentes de los valores teóricos expresados en los envases o en la información provista por fabricantes en medios de difusión. 3. En tres de los cuatro casos que no coincidió el VM, el contenido de Ca fue mayor que el VT. Se están realizando estudios de biodisponibilidad en animales de los productos descriptos en este trabajo.

2011

Rol de los ácidos biliares sobre la absorción intestinal de calcio y el metabolismo energético.

Marchionatti AM, Pérez A, Rivoira MA, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Introducción: Dentro de los componentes de la bilis se encuentran los ácidos biliares o sus derivados, las sales biliares. Los ácidos deoxicólico y litocólico (ALC), ácidos biliares secundarios, son sintetizados por la flora intestinal a partir de los primarios provenientes del hígado. En un trabajo previo de nuestro laboratorio, se demostró que el deoxicolato de Na, sal sódica del ácido deoxicólico (DXCS) inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} por un mecanismo mediado por estrés oxidativo (Rivoira y col. Bone 48, 2011). Algunos trabajos han demostrado que el ALC sustituye a la vitamina D en el incremento del Ca^{2+} sérico, pero no se conoce su participación en la absorción del catión por las células intestinales. Objetivos: estudiar el efecto agudo de dosis altas de ALC sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} y analizar el efecto de DXCS y ALC sobre la actividad de oxidorreductasas del ciclo de Krebs. Materiales y métodos: pollos de 4 semanas de edad se dividieron en dos grupos controles y tratados con 1, 10 ó 20 mM de DXCS o ALC durante 30 min en asa intestinal *ligada in situ*. En una serie de experimentos se estudió la transferencia de Ca^{2+} desde el lumen plasma sanguíneo mientras que en otros se aislaron mitocondrias a partir de homogeneizados de mucosa intestinal, en los que se determinó por espectrofotometría las actividades de las oxidorreductasas del ciclo de Krebs, malato deshidrogenasa (MDH) y α -cetoglutarato deshidrogenasa (α -KGDH) y la expresión génica y proteica de las enzimas mencionadas por la técnica de RT-PCR y western blot, respectivamente. Resultados: El ALC incrementó la absorción intestinal de Ca^{2+} con la dosis de 20 mM, no observándose diferencias significativas a dosis menores. Las actividades de las enzimas MDH y α -KGDH incrementaron su actividad con la mayor dosis empleada, en comparación con las del grupo control. Por el contrario, todas las dosis empleadas de DXCS, produjeron disminución en las actividades de MDH y α -KGDH en comparación con las del grupo control. No se observó diferencia en la expresión génica de las enzimas MDH y α -KGDH, así como en la expresión proteica de la enzima MDH, a las diferentes dosis de DXCS. Conclusiones: estos resultados indican que el DXCS disminuye la absorción intestinal de Ca^{2+} a través de estrés oxidativo y alteración del

metabolismo energético, mientras que el ALC estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} , al menos en parte, por incremento del funcionamiento del ciclo de Krebs en el enterocito.

Biodisponibilidad de calcio a partir de diferentes tipos de quesos en la rata.

Vicente D, Brun LR, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. (UNR). Rosario. Argentina.

El aporte de calcio (Ca) con la dieta es variable a lo largo de la vida, pero en todas las etapas se requieren cantidades que con dificultad pueden ser alcanzadas si no se realiza una nutrición balanceada. Además puede variar aun más en diferentes estados metabólicos o enfermedades, en los cuales el aporte de este elemento es insuficiente. La utilización de comprimidos con Ca es una solución parcial al problema por los inconvenientes derivados del costo y la adhesión al tratamiento. Los lácteos son por el momento la mejor solución ya que además de aportar nutrientes con actividad energética y plástica proveen una gran cantidad de Ca. Se ha realizado una base de datos del contenido de Ca en los lácteos de circulación en la República Argentina encontrándose que la gran mayoría de ellos las determinaciones realizadas coinciden con el contenido informado por la firma comercializadora. No existe información sobre la biodisponibilidad de Ca a partir de los diferentes lácteos a nivel experimental con animales y en humanos, por lo cual el objetivo de este trabajo fue evaluar la biodisponibilidad de Ca a partir de quesos, en ratas *in vivo*. Se utilizaron ratas Sprague Dawley hembras de 100 días a las que se les administró una dieta controlada y se determinó el porcentaje de absorción de Ca (%Ca). Utilizando Ba^{133} se determinó la velocidad de tránsito intestinal de los animales. Este dato permitió determinar la cantidad de Ca excretado en heces luego de una ingesta realizada a las 24 y 48 hs. Se estimó que un 18% del Ca ingerido no ha sido excretado aun dentro de las 48 hs. Por esta razón se realizaron balances de Ca (a través de la medida de Ca ingerido y excretado por heces) durante 6 días. En el día 1 se mantuvo a los animales en balance con dieta normocálcica para conocer la cantidad de Ca ingerido en condiciones normales. Luego por 48 hs los animales se mantuvieron con una dieta libre de Ca. A las 72 hs se administró una cantidad conocida de diferentes tipos de quesos y se recolectó heces por 48 hs, tiempo durante el cual los animales recibieron agua *ad libitum* y dieta libre de Ca. Se determinó la cantidad de Ca ingerido con el queso (CaQ) y la cantidad de calcio excretada en las 48 hs (Ca48). Se realizaron las correcciones correspondientes debido al 18% no excretado dentro del período. Con los datos de CaQ y Ca48 se calculó el $\% \text{Ca} = (\text{CaQ} - \text{Ca48}) \times 100 / \text{CaQ}$ y la cantidad de Ca absorbido (Ca abs, mg) luego de la administración de cada muestra de queso. Se evaluaron queso rallado (900 mg%), reggianito en trozo (760 mg%), queso cremoso (500 mg%) y untable (270 mg%). Se utilizaron 4 ratas por cada tipo de queso investigado. Se administraron 3,1 g de queso rallado, 1,4 g de reggianito en trozos, 3,2 g de queso cremoso y 5,0 g de queso untable. La variabilidad de los datos hizo imposible la comparación entre los cuatro tipos de quesos, razón por la cual se agruparon en quesos duros (reggianito en trozos y rayado) y quesos blandos (cremoso y untable). Se determinó que el %Ca (media $\pm$ SD) con queso blandos (56 $\pm$ 9%) es mayor que para quesos duros (39 $\pm$ 2%). Cuando se compararon las cantidades absorbidas se encontró mayor absorción de Ca con los quesos blandos (8,5 $\pm$ 4,1 mg) que en los quesos duros (7,6 $\pm$ 1,6 mg). Si bien la variabilidad de los datos es importante aun realizando el trabajo con animales controlados en peso y edad, se puede observar que no hay diferencias en la incorporación de Ca a partir de quesos duros o blandos. Se concluye que desde el punto de vista nutricional sería conveniente la suplementación de Ca utilizando quesos de bajo contenido cálcico, favorecido además por el menor contenido de sodio y de grasa.

Efecto del fluoruro sobre el consumo de oxígeno *in vitro* e *in vivo* en la rata.

Fina BL, Da Ros ER, Rigalli N, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

El fluoruro (F) ingresa al organismo a través del agua de bebida, alimentos o como prevención de caries dentales. En ratas el F tiene efecto osteoformador, sin embargo se han observado focos inflamatorios óseos, que podrían ser la causa de la falta de efectividad del F. La inflamación puede ser consecuencia de aumento del estrés oxidativo, ya sea por aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) o disminución de enzimas antioxidantes. La cadena respiratoria es la principal fuente de ROS. Trabajos previos han demostrado que el F puede modificar la funcionalidad de la cadena respiratoria, aumentar la producción de ROS y producir estrés oxidativo. Estos trabajos han sido realizados con concentraciones elevadas y en bacterias, siendo escasa la información sobre los efectos que el F ejerce sobre la función de la cadena respiratoria con concentraciones halladas en tratamientos destinados a aumentar la masa ósea. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del F sobre la velocidad de consumo de oxígeno (VO_2) *in vitro* e *in vivo* en animales, con concentraciones semejantes a las halladas en plasma luego de dosis terapéuticas. Se midió la VO_2 de tejidos y mitocondrias *in vitro* y de ratas *in vivo*, con un electrodo de Clark. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley que se dividieron en 4 grupos experimentales de 4 ratas cada uno: NaF20: recibieron 20 $\mu\text{mol NaF}/100\text{g}$ de peso corporal (pc) por día, por sonda orogástrica, durante 30 días, NaF40: 40 $\mu\text{mol NaF}/100\text{g}$ pc, NaF80: 80 $\mu\text{mol NaF}/100\text{g}$ pc. El grupo Control sólo recibió vehículo. Se midió la VO_2 ($\mu\text{mol O}_2/\text{min}.100\text{g pc}$) *in vivo* y la fluoremia ($\mu\text{mol/l}$) luego de una dosis de NaF, y al finalizar el tratamiento se midió la VO_2 ($\text{nmolO}_2/\text{min.mg prot}$) de hígado y riñón a las 24 hs de la última dosis de NaF. En plasma se evaluó la concentración de glutatión peroxidasa (GPx) como medida de estrés oxidativo. De los animales controles se aislaron riñón, hígado y mitocondrias hepáticas. En hígado se evaluó el efecto del agregado de F 0-100 μM y en mitocondrias se determinó la VO_2 en estado 3 y 4, con las mismas concentraciones de F. Los resultados se muestran como media $\pm$ SEM y las diferencias se consideraron significativas cuando $p<0,05$ (*). Se observó una disminución de la VO_2 *in vivo* luego de los 90 minutos de administrar NaF ($113\pm1^* \text{ t Student}$ datos apareados) con respecto a la VO_2 basal (138 ± 8), registrándose además un aumento en el F plasmático. A las 24 hs de la última dosis de NaF no se observaron diferencias en la VO_2 en riñón (Control: 71 ± 14 , NaF20: 65 ± 11 , NaF40: 67 ± 19 , NaF80: 64 ± 15) e hígado (Control: 47 ± 10 , NaF20: 56 ± 25 , NaF40: 55 ± 31 , NaF80: 60 ± 31), ni un aumento en las fluoremias de los grupos tratados. La GPx plasmática ($\mu\text{mol}/\text{min.dl}$) se incrementó significativamente a lo largo del tiempo en los grupos tratados con fluoruro en forma dosis dependiente: Control: $1,1\pm0,5$, NaF20: $1,2\pm0,5^*$, NaF40: $1,3\pm0,5^*$, NaF80: $1,4\pm0,4^*$, regresión lineal. El agregado de F a cortes de hígado control produjo un descenso significativo de la VO_2 , concentración dependiente. Con mitocondrias aisladas se demostró una inhibición significativa de la VO_2 en estado 3 (Control: 157 ± 13 , con agregado de NaF: $79\pm40^*$). Conclusiones: 1. El F produce descenso significativo de la VO_2 *in vivo* luego de la administración de una dosis terapéutica e *in vitro* con concentraciones similares a las halladas *in vivo*. 2. Este descenso no se observa cuando las concentraciones de F retornan a valores basales. 3. El F disminuye el funcionamiento de la cadena respiratoria en mitocondrias aisladas. 4. La GPx aumentó significativamente a lo largo del tiempo en ratas tratadas con NaF. Estos resultados indican que el F disminuiría la VO_2 luego de una dosis oral mientras las concentraciones permanecen elevadas. Esto podría aumentar las ROS y el estrés oxidativo y ser la causa de los focos inflamatorios observados. Se están realizando medidas del sistema antioxidante GPx, GSH y SOD y marcadores de peroxidación lipídica para confirmar este hallazgo.

Efecto del monofluorofosfato (MFP) y fluoruro de sodio (NaF) sobre el proceso de reparación de defectos no críticos óseos en ratas.

Mejía S, Lupo M, Moreno H, Vicente D, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El fluoruro (F) ya sea como MFP o NaF tiene efecto osteogénico. La reparación de un defecto óseo es un proceso que ocurre normalmente sin la adición de drogas o matrices de relleno. No existe información del efecto del NaF o MFP sobre la velocidad de reparación de defectos óseos no críticos y la calidad del hueso formado. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento con NaF y MFP sobre la velocidad de reparación de un defecto no crítico en ratas y sus características histológicas y minerales. Se realizó un defecto óseo de 2 mm de diámetro en el hueso compacto de la diáfisis proximal de la tibia en ratas hembras IIM/FM adultas, bajo anestesia general y en condiciones de esterilidad. Luego fueron tratados con antibiótico y analgésico y fueron divididos en tres grupos: el grupo MFP recibió por vía oral 80 μmol MFP/día en 1 ml de agua; el grupo NaF 80 μmol NaF/día y el grupo control 1 ml de agua. Se tomaron muestras de sangre y densidad mineral ósea (DMO) en imágenes radiológicas de la zona del defecto y del hueso sano a 0, 10, 20 y 30 días de la intervención quirúrgica. La DMO se calculó por interpolación de la densidad radiológica ósea con los valores obtenidos con un patrón de densidad mineral conocida, sobre imágenes digitalizadas de las radiografías, utilizando un software específico. Se determinó espectrofotométricamente la calcemia, fosfemia y fosfatasa alcalina (FAL). A los 30 días se determinó la potenciométricamente la fluoremia y la fluoruria, y por espectroscopía de absorción atómica la excreción fecal de calcio ($\text{mgCa}/24\text{h}$). Se realizó la eutanasia, se disecaron ambas tibias las que se sometieron a estudio histológico de la zona de hueso del defecto y en zonas adyacentes de hueso sano. Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM y las diferencias se consideraron significativas (*) si $p < 0,05$. Los tratamientos aplicados no modificaron el crecimiento de los animales ni la DMO del hueso sano. No se halló diferencias significativas entre grupos y a lo largo del tiempo en fosfemia, calcemia, fluoruria y fluoremia. La DMO (mgCa/cm^2) del defecto fue significativamente mayor en el grupo MFP a los 10 días de tratamiento: MFP: $29 \pm 2^*$; NaF: 25 ± 2 ; Control: 22 ± 3 . Por su parte la FAL (U/l.día) se incrementó significativamente en los grupos tratados a lo largo del tratamiento, MFP: $4,0 \pm 1,2^*$; NaF: $3,4 \pm 0,9^*$; Control: $1,1 \pm 1,8$. La excreción fecal de calcio ($\text{mgCa}/\text{día}$) fue significativamente menor en el grupo MFP, MFP: $246 \pm 12^*$; NaF: 290 ± 10 , Control: 320 ± 13 . A los 30 días de tratamiento la densidad mineral del defecto no difirió en los grupos experimentales. El estudio histológico de la zona del defecto indica que el hueso formado en presencia de MFP presenta sistemas haversianos organizados, con escaso cartílago, laminillas óseas organizadas e importante proliferación de osteoblastos. El hueso tratado con NaF presenta una mayor mineralización, aunque muestra signos de osificación anormal (presencia de cartílago y trabéculas irregulares). El hueso control tiene aún, zona de cartílago. Se concluye que la reparación ósea de un defecto no crítico es acelerada por la presencia de NaF o MFP y que la mineralización del defecto es más rápida en presencia de MFP. El tratamiento con MFP favorece el establecimiento de un balance de calcio positivo que se refleja en el aumento de DMO del defecto a los 10 días de tratamiento y la disminución de la excreción de calcio fecal. El estímulo osteogénico de NaF y MFP se refleja en valores de fluoremia que no discrepan de los controles y el aumento de FAL.

Medida de la resorción y formación ósea en ratas a partir de la farmacocinética del fluoruro estudiada por vía urinaria.

Lupo M, García B, Moreno H, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

El fluoruro ha sido utilizado para tratamientos de la osteoporosis y otras afecciones relacionadas a los tejidos calcificados. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un método para la medición de la remodelación ósea que involucra al fluoruro como trazador. Esta técnica se validó en distintos modelos biológicos pero presentaba algunos resultados inconsistentes con los modelos estudiados. El objetivo de este trabajo fue desarrollar una metodología a partir de datos de fluoruria, con mayor

precisión que la anterior y validarla en ratas con remodelación ósea modificada. El modelo farmacocinético utilizado cuenta con tres parámetros: k_e : parámetro de eliminación plasmática de fluoruro, k_u : de excreción urinaria de fluoruro, k_{o+} : incorporación ósea de fluoruro. Se desarrolló el modelo matemático de manera que dichos parámetros pudieran ser calculados a partir de datos de fluoruria. De esta manera se logran determinaciones más precisas y se independiza el cálculo del proceso de distribución de fluoruro, que no ha podido ser caracterizado completamente. La velocidad de excreción urinaria de fluoruro en condiciones basales se asume igual a la diferencia entre la resorción (R_o) y la formación ósea (F_o). La velocidad de excreción urinaria inmediatamente después de la dosis permite obtener el volumen de distribución y la función de ajuste de la cantidad de fluoruro excretado a lo largo del tiempo permite el cálculo de k_e . Por diferencia entre k_e y k_u se obtiene k_{o+} , que al multiplicarla por la concentración plasmática basal de fluoruro se obtiene el valor de F_o . Por diferencia se determina el valor de R_o . La metodología planteada requiere la obtención de muestras de orina durante una hora. A partir de ese momento se realiza una inyección endovenosa de 1 μmol fluoruro/100 g peso corporal y se continúa con el muestreo continuo de orina mediante un catéter intrauretral. La recolección se extiende durante 4 horas bajo el efecto de anestésico general (ketamina y xilazina). Se determina la concentración de fluoruro en las muestras de orina y con los volúmenes se obtienen la cantidad de fluoruro excretada. A partir de la excreción de fluoruro en orina previa y posterior a la dosis de fluoruro se obtuvieron los parámetros k_u y k_e , respectivamente. Por diferencia entre ambos se determina el valor de k_{o+} . Para validar esta nueva metodología se utilizaron ratas hembras Sprague-Dawley de 200 días, con diversos tratamientos para modificar la remodelación ósea ($n=5$): controles (c), con ovariectomía (ovx), con ovariectomía tratadas con dieta hipercálcica (ovx+hiper), con ovariectomía tratadas con dieta hipocálcica (ovx+hipo) y con ovariectomía tratadas con ácido zoledrónico (ovx+z). Los valores obtenidos de la remodelación ósea concuerdan con los esperados para cada uno de los tratamientos. Valores obtenidos de Resorción ósea (R_o , $\mu\text{mol/l.min}$, media $\pm$ SEM) para cada grupo: c: $0,014\pm0,013$, ovx: $0,046\pm0,040$, ovx+hiper: $0,018\pm0,010$, ovx+z: $0,010\pm0,0590$, ovx+hipo: $0,153\pm0,030$. Los valores de F_o también fueron coincidentes con cada modelo biológico. Conclusiones: 1. En el 100% de los casos los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron acordes al modelo planteado. 2. Los valores de F_o y R_o fueron coincidentes con los modelos biológicos estudiados. 3. La metodología es de mayor precisión que la anterior. Actualmente se están realizando experiencias tendientes a determinar la sensibilidad y especificidad de la técnica planteada.

2013

Funcionalización de implantes permanentes de acero inoxidable recubiertos: la calidad ósea como parámetro de éxito

Ballarre J¹, Desimone M¹, Katunar MR¹, Baca M², Orellano JC², Ceré SM¹

1.Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Universidad Nacional del Mar del Plata-CONICET, Mar del Plata. 2.Traumatología y Ortopedia, Hospital Interzonal General de Agudos Oscar Alende, Mar del Plata. Argentina.

Actualmente sigue siendo utilizado masivamente el acero inoxidable para implantes permanentes dado que se presenta como la opción más económica para la mayor parte de la población en Latinoamérica. Los metales no crean, en general, una unión natural con el tejido óseo y es necesario producir un anclaje mecánico. Este anclaje puede lograrse mediante cementación o por la creación de una superficie capaz de generar una respuesta activa del tejido óseo sobre la prótesis. El tiempo necesario para que una prótesis se una mediante creación de tejido óseo así como la calidad de ese tejido son factores muy importantes para el éxito del procedimiento. En este trabajo se propone la modificación superficial de implantes de acero inoxidable de grado quirúrgico mediante la aplicación de recubrimientos híbridos orgánico inorgánicos funcionalizados con base de sílice, por el método de sol gel. Esto se presenta como una estrategia para generar una superficie que, además de impedir la liberación de iones nocivos al tejido periférico, presente una interfase "bioactiva". Se espera que esta genere una unión natural entre el implante y el hueso existente, sin necesidad de cementación externa. El objetivo de este trabajo fue analizar la generación y calidad ósea en términos inorgánicos, del tejido neoformado luego de 8 semanas de implantación en fémur de ratas Wistar adultas, mediante técnicas de espectroscopia micro-Raman,

microfluorescencia y absorción de rayos X. En las muestras con implantes sin recubrimiento se observa la formación de una fina capa ósea, posiblemente generada en estadios tempranos de integración ósea. Esta capa, con el tiempo, se desprende del implante y tiende a encapsularse por tejido conectivo. Los recubrimientos híbridos sin funcionalizarse (sin partículas bioactivas) presentan generación ósea alrededor de los implantes, con una alta concentración de calcio y fósforo en la interfase implante/tejido neoformado. Este hecho parece estar relacionado con la presencia de nanopartículas de sílice en la capa protectora y plantea la capacidad de la sílice como iniciador o catalizador para la deposición de hidroxiapatita. La adición de partículas bioactivas promueve y mejora notablemente la calidad ósea del tejido neoformado, con una concentración homogénea de calcio y fósforo en todo el tejido así como con una menor velocidad de sustitución de los beta carbonatos y cristalinidad de los cristales de hidroxiapatita, relacionándose con un tejido consolidado pero más joven y mecánicamente más resistente.

Estudio histomorfométrico del hueso alveolar y las tibias en ratas diabéticas

Sánchez LM, Lewicki M, De Lucca RC, Reznik C, Villarino ME, Ubios AM

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

La diabetes mellitus tipo 1 altera el metabolismo óseo como consecuencia de la cronicidad de la evolución de la patología. Aunque poca bibliografía refiere que dicha alteración asiente en el hueso de los maxilares, es así como la disminución de la densidad ósea fue descripta clínica y experimentalmente en huesos largos de ratas a las que se les indujo la diabetes. En estudios previos demostramos la disminución del volumen del hueso subcondral en tibias de ratas diabéticas a 1 semana de inducida la diabetes experimental, que resultó más marcada a las 7 semanas. En los mismos tiempos experimentales, dicha alteración no se manifestó en el hueso interradicular del maxilar evaluado por histomorfometría estática. Sin embargo, en el hueso maxilar de las ratas diabéticas a las 7 semanas de su inducción comprobamos la presencia de mayor número de osteocitos esclerostina positivos que en sus controles. Dado que este hallazgo indicaría la posibilidad de la aparición de osteopenia a más largo plazo en el hueso maxilar, el objetivo de este trabajo fue estudiar histomorfométricamente el efecto de la diabetes crónica en hueso alveolar interradicular y en el hueso subcondral de tibias de ratas a las 12 y a las 18 semanas postinducción de la diabetes. **Materiales y métodos:** Se utilizaron 24 ratas Wistar machos de 130 g de peso, que fueron divididas en 2 grupos: a) eutanasiados a las 12 semanas y b) eutanasiados a las 18 semanas. Cada uno de esos grupos se dividió en un grupo experimental (E) que recibió una dosis única i.p. de 60 mg/kg de peso de estreptozotocina y un grupo control (C). Los maxilares superiores y las tibias fueron fijados y descalcificados, continuándose con la técnica histológica corriente. Se obtuvieron cortes a la altura del primer molar superior orientados en sentido bucopalatino a nivel de las raíces distales y cortes longitudinales frontales de las tibias. Sobre fotografías de los cortes y mediante un software analizador de imágenes (Image ProPlus 4.5), se estudiaron: a) en las tibias: volumen óseo subcondral, b) en el hueso interradicular de las raíces distales del primer molar superior: volumen óseo y actividad ósea. Los resultados obtenidos fueron analizados con el t de Student, considerando una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. **Resultados:** A las 12 semanas, los valores del estudio histomorfométrico en las tibias fueron: volumen óseo: C: $24,79\% \pm 4$, E: $14,4\% \pm 3,86$ ($p < 0,05$) y en el hueso interradicular del maxilar superior: volumen óseo: C: $30,89\% \pm 1,81$, E: $27,83\% \pm 1,44$. **Actividad ósea:** Reabsorción: C: $19,16\% \pm 8,33$; E: $26,02\% \pm 9,27$. Formación: C: $30,13\% \pm 5,49$; E: $22,59\% \pm 6,94$. Reposo: C: $50,18\% \pm 6,77$; E: $53,19\% \pm 4,77$. A las 18 semanas, los valores del estudio histomorfométrico en las tibias fueron: Volumen óseo: C: $27,8\% \pm 3,08$, E: $5,64\% \pm 1,08$ ($p < 0,05$) y en el hueso interradicular del maxilar superior: Volumen óseo: C: $40,46\% \pm 4,95$, E: $45,63\% \pm 6,64$. **Actividad ósea:** Reabsorción: C: $22,06\% \pm 9,44$; E: $21,77\% \pm 7,44$. Formación: C: $24,22\% \pm 8,9$; E: $18,73\% \pm 10,14$. Reposo: C: $61,71\% \pm 11,78$; E: $56,95\% \pm 3,7$. Los resultados obtenidos muestran que en el hueso interradicular del maxilar no aparece la osteopenia que se manifiesta en el hueso subcondral de la tibia marcando una respuesta a la diabetes crónica diferente entre ellos. La diferencia en la respuesta ósea frente a la diabetes de estos huesos podría deberse al diferente origen embriológico.

Aumento en la biodisponibilidad de Ca, P y Mg mediante la incorporación de una mezcla de GOS/FOS® a una dieta con bajo aporte de calcio: modelo experimental en ratas durante el crecimiento normal

Medina D², Bryk G^{1,2}, Pellegrini GG^{1,2}, Zeni Coronel CM², Portela ML³, Zeni SN^{1,2}

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. 2.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.3.Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Es conocido que ciertos prebióticos mejoran la absorción de Ca, Mg y P; sin embargo, el efecto sobre su biodisponibilidad continúa indeterminado. Basándose en ello se evaluaron los cambios en la absorción, el pH y la retención en hueso de Ca, Mg y P en ratas con crecimiento normal, mediante la adición de galactooligosacáridos y fructooligosacáridos (GOS/FOS®) a 2 dietas preparadas de acuerdo con los requerimientos para roedores en crecimiento (AIN'93-G). Desde el destete y hasta los 40 días de vida ratas macho de la cepa Wistar (n=10/grupo) fueron alimentados con una de cuatro dietas experimentales isocalóricas y quedaron constituidos los siguientes grupos: A5: AIN'93-G con 0,5% de Ca; A3: AIN'93-G con 0,3% de Ca, GF3 y GF5, las cuales eran similares a A3 y A5, respectivamente, con el agregado de 5,3% de GOS/FOS®. Las absorciones aparentes (AP) de Ca, Mg y P se determinaron dos veces: al inicio del estudio y durante los 3 últimos días de la experiencia, mediante la medición del consumo de alimentos y la recolección de heces. Al final del estudio (tf) se evaluó pH cecal y el contenido mineral (CM) de Ca, Mg y P en fémur. Resultados (promedio±DS): A5; GF5; A3 y GF3, respectivamente. AP de Ca (mg/100 g rata/d): 66,7±5,9*[#]; 77,5±7,0*[#]; 40,9±5,4; 43,8±4,3; AP de Mg (mg/100 g rata/d): 5,17±0,52; 7,24±1,00***; 4,92±1,25; 6,41±0,60***; AP de P (mg/100 g rata/d): 40,6±2,7; 48,6±2,4***; 37,8±5,4; 43,7±5,1; pH: 7,1±0,02; 6,4±0,2***; 7,0±0,1; 6,4±0,2***. CM de Ca (mg/g): 117,03±2,58**; 146,38±3,78***[#]; 102,39±0,26; 132,48±3,20***; CM de Mg (mg/g): 1,34±0,03***[#]; 1,33±0,03***[#]; 1,18±0,03; 1,20±0,03; CM de P (mg/g): 70,03±1,06**; 82,66±2,14***[#]; 60,89±1,28; 74,43±1,47***; *p<0,05 respecto A3; **p<0,05 respecto de A5; [#]p<0,05 respecto de GF3. Al inicio no se observaron diferencias en las AP. Al final del estudio, los grupos GF3 y GF5 mostraron una significativa disminución en el pH cecal respecto de A3 y A5 (p<0,01). La presencia de la mezcla de GOS/FOS® aumentó significativamente la absorción de Ca, Mg y P y el contenido de dichos minerales en fémur (p<0,01). Conclusión: Estos resultados evidencian el incremento en la biodisponibilidad de Ca, Mg y P y confirman el efecto benéfico de GOS/FOS® en la salud de los huesos durante el crecimiento normal. © N.V.Nutricia. CONICET: PIP 002/2011.

Implicancias de la diabetes mellitus experimental en la absorción intestinal de calcio.

Rivoira M, Rodríguez V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET, Universidad Nacional de Córdoba), Córdoba. Argentina.

La diabetes mellitus experimental inducida por estreptozotocina (STZ) es un modelo clásico de diabetes mellitus tipo I, que produce estrés oxidativo en diversos órganos y sistemas. El objetivo de este trabajo fue estudiar la absorción intestinal de calcio y los mecanismos moleculares involucrados en comparación con ratas controles de la misma edad. Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad a las que se inyectó una sola dosis de 60 mg STZ/kg de peso corporal. Tanto las ratas STZ como los controles se sacrificaron a los 5, 30 o 60 días postratamiento. Las ratas se consideraron diabéticas con glucemias superiores a 250 mg/dl. Se midió la absorción intestinal de Ca⁺² por la técnica del asa ligada *in situ*. Se determinó por Western blot la expresión de las proteínas involucradas en el transporte transcelular del Ca⁺² y la de sus respectivos genes por RT-qPCR. El contenido de glutatión (GSH) y las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) se midieron por espectrofotometría. Las ratas STZ de 5 y 30 días se trataron con insulina (20 UI/día) por 5 días consecutivos y se analizó la absorción intestinal del catión postratamiento. Los resultados revelaron que la absorción intestinal de Ca⁺² disminuyó

significativamente en las ratas STZ en comparación con la de las controles tanto a los 5 como a los 30 días, efecto que se revirtió con el tratamiento con insulina, mientras que la absorción del catión a los 60 días fue similar a la de los controles. La expresión proteica de TRPV6 fue mayor en las ratas STZ que en las controles en todos los tiempos. Las ratas STZ expresaron Ca^{+2} -ATPasa e intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ en mayor proporción que las ratas control a los 5 y 30 días, pero a los 60 días la expresión de ambas proteínas fue similar a la de sus controles. La expresión de Ca^{+2} -ATPasa de las ratas STZ de 60 días fue menor en comparación con la de las ratas STZ de 5 o 30 días. Los niveles de ARNm de Ca^{+2} -ATPasa y de TRPV6 disminuyeron a los 60 días postratamiento con STZ. En cambio, los niveles de ARNm del intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ fueron mayores en las ratas STZ a los 5 días, similares a los 30 días y menores a los 60 días comparados con los controles en los respectivos tiempos. Las ratas STZ exhibieron valores de GSH menores que los correspondientes a las ratas control en todos los tiempos. La actividad de CAT aumentó en las ratas STZ en relación con la de las controles a los 5 y 30 días y se normalizó a los 60 días postratamiento. En conclusión, la diabetes mellitus tipo I producida por STZ se acompaña de inhibición de la absorción intestinal de Ca^{+2} debido a la generación de estrés oxidativo. El efecto es transitorio, altera la vía transcelular del catión y desencadena una adaptación fisiológica tendiente a la normalización de la absorción intestinal del catión. Este puede ser un mecanismo de mantenimiento de la homeostasis del Ca^{+2} a fin de reducir la pérdida del catión en los reservorios del esqueleto. Por otro lado, el tratamiento con insulina revierte la disminución de la absorción intestinal de Ca^{+2} en las ratas STZ tal vez por mejorar el estado redox del enterocito.

Los cambios en la concentración extracelular de calcio y fósforo afectan la homeostasis de las células vasculares.

Sandoval MJ, Rauschemberger MB, Dorronsoro A, Cutini PH, Santillán GE, Massheimer VL
Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET. CIC. Universidad Tecnológica Nacional

Se ha descripto recientemente que las células vasculares (endoteliales y musculares lisas) expresan el sensor de calcio (CaR), receptor perteneciente a la superfamilia de proteínas G, que detecta cambios en la concentración de calcio en el orden milimolar (mM). La disminución de la expresión de CaR favorece la calcificación vascular (CaV). El aumento del fósforo (P) sérico es otra de las principales causas de CaV principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica. Disturbios en Ca o P séricos promueven la CaV por mecanismos independientes y/o por vías comunes. Nos propusimos estudiar el efecto del Ca y el P sobre procesos celulares vitales para la homeostasis vascular. Se empleó tejido aórtico intacto (anillos) o cultivos primarios de células endoteliales (CE) y musculares lisas (CMLV) aislados de aorta de ratas Wistar hembras. Se estudiaron los cambios metabólicos y fenotípicos de las células vasculares en un entorno procalcificante inducido por P o la combinación Ca/P. Evaluamos la transdiferenciación de la CMLV a linaje osteoblástico (OB) partiendo del concepto de que tanto la CMLV como el OB se diferencian a partir de una misma célula mesenquimal pluripotencial. Se cultivaron CMLV durante 25 días con glicerolfosfato (GP) 10 mM y se midió la actividad fosfatasa alcalina (FAL) como marcador de diferenciación osteoblástica y el contenido de Ca. Los niveles de actividad FAL y el contenido de Ca fueron significativamente mayores comparados con CMLV nativas (FAL: 280 ± 31 vs. $34 \pm 1,8$ UI/mg proteína y Ca: $45 \pm 6,6$ vs. $28 \pm 1,9$ mg/mg proteína). Cuando las CMLV se incubaron en un medio que contenía Ca y P (Ca 4 mM+GP 5 mM), se detectó un efecto sinérgico de la calcificación con respecto al uso de GP solo (FAL: 438 ± 35 UI/mg proteína; Ca: $71 \pm 8,8$ mg/mg proteína). La presencia de depósitos de Ca se corroboró por tinción con rojo de alizarina. Como control positivo se empleó la determinación de FAL en preosteoblastos de calvaria de rata. Sabiendo que la homeostasis vascular depende principalmente de la capacidad de producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio vascular, vasoactivo que inhibe la CaV , estudiamos el impacto del entorno procalcificante sobre la producción de NO. Las elevadas concentraciones de Ca (3 y 5 mM) redujeron la biodisponibilidad de NO respecto de condiciones fisiológicas (1 mM Ca) (48% y 44% disminución con respecto al control, respectivamente). Resultados similares se obtuvieron en anillos de aorta. Se observó un notorio descenso de la producción de NO en todas las concentraciones de Ca ensayadas ($0,69 \pm 0,10$; $0,91 \pm 0,15$; $0,96 \pm 0,19$; $1,35 \pm 0,27$ vs. $2,55 \pm 0,51$ nmol

NO/mg proteína; 2, 3, 4 y 5 vs. 1 mM Ca). Estudiamos si el aumento del Ca afecta la capacidad del tejido de responder a su agonista natural acetilcolina (ACh), activador endógeno de la óxido nítrico sintasa (NOS). La acción estimuladora de ACh sobre la producción de NO (58% s/c, $p<0,01$) en condiciones fisiológicas (1 mM) se anula cuando el calcio extracelular aumenta (2-4% s/c, 2-5 mM calcio). Los resultados presentados sugieren que un entorno procalcificante desencadena una serie de eventos perjudiciales para el sistema vascular, representados por una transformación mineral de la matriz extracelular, un cambio fenotípico de las CMLV y una incapacidad de responder a su agonista natural, procesos determinantes de la patogenia cardiovascular.

Efecto del fluoruro de sodio sobre el cartílago de crecimiento de ratas

Fina BL, Roma SM, Bues F, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología Ósea, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

La utilización de fluoruro (F) con fines terapéuticos es motivo de controversia desde hace mucho tiempo y la toxicidad del F es un problema de salud que afecta a millones de personas en el mundo. En especial los niños son una población expuesta ya que ingieren grandes cantidades de F con las pastas dentales. En trabajos previos realizados sobre el hueso esponjoso secundario de ratas en crecimiento, demostramos que el F produce la desorganización del tejido, estímulo proliferativo de células óseas y presencia de focos inflamatorios peritrabeculares con deterioro de las propiedades biomecánicas. El crecimiento de los huesos largos ocurre asociado al disco epifisario de crecimiento donde un resto de tejido cartilaginoso es reemplazado por hueso esponjoso primario. Este proceso de osificación endocondral puede ser perturbado por factores biológicos y agentes químicos sistémicos y, de esta manera, afectarse la formación de nuevo hueso y/o producir disturbios en el crecimiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes dosis de fluoruro de sodio (NaF) sobre el proceso de osificación endocondral y el hueso esponjoso primario de ratas en crecimiento. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 21 días que se dividieron en 3 grupos experimentales de 6 ratas cada uno: NaF0: recibió vehículo, NaF20: recibió 20 $\mu\text{molF}/100\text{ g}$ de peso corporal (pc) y NaF40: 40 $\mu\text{molF}/100\text{ g}$ pc. La administración de NaF fue realizada diariamente durante 30 días por sonda orogástrica. Al finalizar el tratamiento se extrajeron las tibias izquierdas y se midió su longitud. En cortes histológicos longitudinales de la metáfisis teñidos con hematoxilina-eosina se analizaron cualitativamente las características histopatológicas del cartílago de crecimiento y del hueso esponjoso primario neoformado. Histomorfométricamente, se midió el espesor total del cartílago de crecimiento (GPC.Th) y de las zonas de reserva (RZ.Th), proliferativa (PZ.Th) e hipertrófica (HtZ.Th), las cuales se expresaron como % del espesor total. Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar y las diferencias con respecto al control se consideran significativas si $p<0,05$ (*). Las comparaciones se realizaron utilizando Kruskal-Wallis, *post-test* de Dunn. La observación histopatológica cualitativa de grupos tratados comparados con los controles mostró: 1) hiperplasia de la capa proliferativa del cartílago de crecimiento sin observarse cambios en la capa hipertrófica, 2) hemorragia de leve a moderada y algunas imágenes de apoptosis en la interfase con el hueso subcondral y 3) en el hueso esponjoso primario, presencia de trabéculas inmaduras y signos de inflamación y dilatación sinusoidal de leve a moderada. Estas observaciones fueron similares para ambas dosis de NaF utilizadas. Respecto de las medidas histomorfométricas, se observó un incremento en el espesor de la zona proliferativa con el tratamiento (PZ.Th: NaF0: $44,6\pm0,90\%$, NaF20: $46,7\pm1,13\%$, NaF40: $49,4\pm1,13\%$ *) sin cambios en GPC.Th. El RZ.Th y el HtZ.Th disminuyeron con ambas dosis pero de manera no significativa. La longitud de las tibias tratadas no se diferenció de aquella de los controles sin F. Los resultados obtenidos sugieren que el F administrado crónicamente, en una dosis diaria, no produce modificaciones en el crecimiento lineal del hueso en el tiempo estudiado. Sin embargo, el F alteraría el proceso de osificación endocondral aumentando la proliferación de condrocitos, produciendo un retraso en la madurez del hueso esponjoso primario neoformado y alterando sus características.

Efecto del cadmio sobre la osificación endocondral en animales en crecimiento

Rodríguez J, Mandalunis PM

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

El cadmio (Cd) es un metal pesado que ha cobrado gran importancia en los últimos años, debido a su presencia en fertilizantes, descarte de material electrónico y residuos de tabacaleras. Varios trabajos describen que la intoxicación con este metal genera estrés oxidativo en las células de los túbulos contorneados proximales produciendo falla renal. Si bien esto último podría alterar indirectamente el metabolismo óseo a través de la deficiencia en la síntesis de vitamina D, hay evidencia de que el Cd también tendría un efecto directo sobre el tejido óseo, pero aún no ha sido totalmente clarificado y, por otra parte, no se han informado en la bibliografía estudios experimentales del efecto del Cd sobre la osificación endocondral en animales en crecimiento. Por lo antedicho, el objetivo del presente trabajo ha sido evaluar el efecto del Cd sobre la osificación endocondral en animales experimentales en crecimiento. **Materiales y métodos:** Se utilizaron 14 ratas Wistar macho de 45 días (65 ± 10 g) y fueron divididas en dos grupos: al Grupo Cadmio (Cd) se le administró CdCl_2 (0,5 mg/kg, Sigma) vía subcutánea 5 veces por semana durante 3 meses. El grupo control (C) recibió solo vehículo (agua bidestilada) durante el mismo tiempo. Se registró el peso (g) y la talla de los animales (cm) semanalmente. Luego de la eutanasia de los animales, se les extrajeron las tibias, las cuales se pesaron y se midieron con un vernier. El material fue fijado en formol *buffer*, descalcificado y procesado para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes histológicos de las tibias orientadas longitudinalmente y se colorearon con H&E. Mediante microfotografías digitales se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos: a) volumen óseo subcondral (BV/TV)(%), b) espesor trabecular (Tb.Th)(mm), c) número de trabéculas (Tb.N)/(mm), d) separación trabecular (Tb.Sp)(mm), e) espesor total del cartílago de crecimiento (GPC.Th) (μm), y f) volumen de médula ósea amarilla (MOA/TV) (%). Los datos obtenidos se analizaron mediante el test t-Student, considerándose significativa una $p < 0,05$. **Resultados:** No se registraron diferencias significativas en el peso ni en la talla entre los grupos. Tibia: longitud (cm): C: $4,28 \pm 0,11$, Cd: $4,33 \pm 0,13$ $p = \text{ns}$, Peso (g): C: $97,8 \pm 68$, Cd: $90,8 \pm 68$, $p = \text{ns}$. Histomorfometría: a) BV/TV(%): C: $14,71 \pm 5,28$, Cd: $9,35 \pm 3,07$ $p < 0,05$, b) (Tb.Th)(mm) C: $0,071 \pm 0,006$, Cd: $0,077 \pm 0,004$ $p = \text{ns}$, c) (Tb.N)/(mm): C: $2,07 \pm 0,76$, Cd: $1,31 \pm 0,26$ $p < 0,05$, d) (Tb.Sp)(mm): C: $0,47 \pm 0,19$, Cd: $0,71 \pm 0,17$ $p < 0,05$, e) GPC.Th(μm): Control: 307 ± 34 , Cd: 305 ± 27 , $p = \text{ns}$, f) MOA(%): Control: $17,81 \pm 6,21$, Cd: $27,64 \pm 9,16$ $p < 0,05$. **Conclusión:** Los resultados obtenidos indican que el Cd afecta el tejido óseo trabecular formado mediante osificación endocondral. Futuros estudios permitirán dilucidar si la disminución de volumen óseo relacionado con un menor número de trabéculas se encuentra asociado a un aumento de la reabsorción y/o disminución de la formación. El aumento de médula ósea amarilla sugiere que el Cd podría inhibir la diferenciación de células mesenquimáticas a osteoblastos favoreciendo la diferenciación hacia adipocitos y/o aumentar la reabsorción ósea. UBACyT 20020090100210.

Efectos opuestos del ácido ursodeoxicólico y del deoxicolato de sodio sobre la absorción intestinal de calcio

Rivoira M, Rodríguez V, Marchionatti A, Perez A, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba), Córdoba, Argentina.

El ácido biliar ursodeoxicólico (UDCA) se utiliza en la clínica para el tratamiento de patologías hepáticas que transcurren con retención de ácidos biliares (AB). Protege a los hepatocitos frente a AB hidrofóbicos citotóxicos como el deoxicolato de sodio (DXCS). Dado que en nuestro laboratorio se demostró que el DXCS inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} (Rivoira y col., Comp Biochem Physiol, 2012), el objetivo del presente trabajo fue determinar si UDCA tendría capacidad de bloquear la respuesta inhibitoria de DXCS. Además, nos propusimos conocer el efecto individual de UDCA sobre la absorción intestinal de Ca^{+2} y los mecanismos moleculares involucrados. Se utilizaron pollos de 4 semanas de edad: 1) controles, 2) tratados con DXCS (10 mM), 3) tratados

con UDCA (60 µg/100 g peso corporal) y 4) tratados con UDCA + DXCS (vía luminal por 30 minutos). La absorción de calcio se midió por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*. En mucosa duodenal se analizó la expresión proteica y génica por RT-PCR en tiempo real y por Western blot, respectivamente, de Ca^{+2} -ATPasa (PMCA1b), intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ (NCX1) y calbindina D_{28k} (CB). Además, se midieron por espectrofotometría las actividades de fosfatasa alcalina (FA), catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), el contenido de grupos carbonilos y de glutatión (GSH). En mitocondrias aisladas de enterocitos se estudiaron los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial por espectrofotometría. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA a una vía, seguido del test de Bonferroni. Los resultados indican que UDCA incrementó la absorción intestinal de Ca^{+2} con respecto a la de los animales controles (UDCA: $3,02 \pm 0,21$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}$ /ml plasma vs. controles: $1,90 \pm 0,15$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}$ /ml, * $p < 0,05$). El tratamiento conjunto de UDCA + DXCS restauró el efecto inhibitorio producido por DXCS sobre la absorción del catión (UDCA + DXCS: $1,29 \pm 0,18$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}$ /ml plasma vs. DXCS: $0,73 \pm 0,06$ nmol $^{45}\text{Ca}^{+2}$ /ml, * $p < 0,05$). El tratamiento con UDCA aumentó la expresión proteica y génica de PMCA1b, NCX1 y CB; el efecto sobre la expresión génica es más acentuado que sobre la proteica. El tratamiento combinado produjo niveles de expresión proteica y génica similares a los de los controles, contrarrestando el efecto inhibitorio producido por el DXCS. La actividad de FA no se modificó con UDCA, mientras que la combinación de UDCA + DXCS evitó la disminución producida por DXCS. El DXCS disminuyó el contenido total de GSH y aumentó el contenido de grupos carbonilos y la actividad de SOD. Estos indicadores de estrés oxidativo no aparecieron con el tratamiento combinado. La alteración de la permeabilidad mitocondrial producida por DXCS se evitó cuando DXCS se administró en conjunto con UDCA. En conclusión, el UDCA favorece la absorción intestinal de Ca^{+2} mientras que el DXCS produce efecto inhibitorio mediado por estrés oxidativo. El tratamiento combinado con ambas sales biliares bloquea el efecto del DXCS, probablemente debido a que UDCA protege al intestino de la depleción de GSH y del incremento en la producción de carbonilos proteicos inducido por DXCS. El efecto estimulador del UDCA sobre la absorción intestinal de Ca^{+2} sería a través del aumento en la expresión génica y proteica de las moléculas involucradas en la vía transcelular de la absorción de Ca^{+2} . El uso de UDCA en pacientes con cirrosis biliar primaria u otros desórdenes hepáticos podría ser beneficioso sobre la absorción intestinal del catión, contrarrestando el efecto inhibitorio del estrés oxidativo causado por los AB hidrofóbicos tales como el DXCS.

2014

Reparación ósea: estudio comparativo del efecto del hidróxido de calcio $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ en huesos cortos y largos

Plavnik LM, Gait MT, Fontana S, Rubio SE, Malbert AI

Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba. Argentina.

En los últimos años, las investigaciones en el campo de la Odontología se han centrado en el estudio de los biomateriales. El $\text{Ca}(\text{OH})_2$ promovería la aceleración de la reparación ósea. Objetivo: estudiar el efecto del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en la regeneración ósea de cavidades neoformadas en tibias y en alvéolos posextracción. Método: ratas Wistar (± 100 g) ($n=30$) fueron anestesiadas con ketamina/xilazina y se dividieron en dos grupos: Grupo A: se expusieron ambas superficies tibiales en todos los animales ($n=15$), realizándose en cada una de ellas una cavidad de 1,5 mm de diámetro. Las cavidades izquierdas se rellenaron con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en polvo y a las del lado derecho no se les colocó relleno (controles). Grupo B: se extrajeron los primeros molares inferiores derechos e izquierdos a todos los animales ($n=15$). En los alvéolos posextracción izquierdos se colocó $\text{Ca}(\text{OH})_2$ cubierto con esponja de colágeno reabsorbible; los derechos (controles) solo llevaron esponja. Ambos grupos se sacrificaron a los 7, 15 y 30 días, y se extrajeron las tibias y las hemimandíbulas. Ambos tipos de huesos se desmineralizaron, procesaron e incluyeron en parafina. Los cortes se colorearon (H&E) y se observaron al microscopio. Resultados: en los casos controles el proceso de reparación ósea en tibias fue similar al de cicatrización posextracción en alvéolos. En los grupos problema, a los 7 días, en los alvéolos posextracción se observó, en la zona en contacto con el $\text{Ca}(\text{OH})_2$, hialinización de la matriz ósea con pérdida de osteocitos viables

y/o de las cavidades osteocíticas, además de la incorporación de restos del material en esa matriz. En la zona de tallado cavitario de las tibias se observó una gran cantidad de hueso trabecular reaccional con gran densidad celular. A los 15 días en el alvéolo se observó infiltrado inflamatorio, núcleos de tejido condroide rodeados por una sustancia hialina acidófila y el tejido óseo con espacios medulares con osteoblastos secretores. Las tibias mostraban imágenes típicas de osificación endocondral en la zona de reparación y en las zonas más superficiales el tejido óseo adoptaba una organización de hueso compacto. A los 30 días, en el alvéolo, el tejido condroide estaba rodeado de osteones y líneas incrementales bien marcadas, con neoformación capilar en los conductos de Havers. En las tibias se observa hueso laminar con gran densidad celular, líneas incrementales y núcleos cartilaginosos dentro de ellas, y, al igual que en los controles zonas basófilas acelulares. Conclusiones: de acuerdo con estos resultados podemos establecer que, en las dos situaciones experimentales, el Ca(OH)_2 tiene efectos osteoconductivos. Se destaca la aparición de imágenes condroides en la cicatrización del alvéolo posextracción. Proyecto subsidiado por SECyT, UNC. Res 162/12

GOS/FOS como estrategia para mejorar la absorción y retención de calcio durante la recuperación nutricional por restricción proteica: modelo experimental en crecimiento

Bryk G,^{1,2} Gonzales Chaves M,^{1,2} Zeni Coronel M,¹ Mandalunis P,³ Pita Martín de Portela ML,⁴ Zeni SN^{1,2}

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; 2.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA; 3.Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; 4.Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

La restricción proteica (RP) en los primeros años de vida conduce a un menor peso y estatura y con ello un menor contenido mineral producto de un menor largo de los huesos en el adulto. En la recuperación, el aporte de calcio (Ca) se debería incrementar para mejorar la salud ósea. Los prebióticos serían una herramienta útil para aumentar la absorción y retención mineral. Objetivo: en un modelo de recuperación nutricional, evaluar el efecto del agregado de una mezcla GOS/FOS® a una dieta con normal aporte de Ca. Ratas machos Wistar al destete (~21 días) recibieron una dieta hipoproteica (4%) durante 7 días; luego se realimentaron con una de las 2 dietas normoproteicas (18%) según AIN'93-G hasta los 50 días. Una de ellas no contenía, y la otra presentaba, el agregado de 5% GOS/FOS® (DA y DP, respectivamente). Los controles recibieron desde el destete la dieta según AIN'93-G hasta los 40 y 50 días (A40 y A50, respectivamente). Se evaluó: peso (PC), talla corporal (TC) y desarrollo de lactobacilos (DL), semanalmente. Al final de la experiencia se estudió: pH cecal, absorción de Ca y fósforo (P), contenido mineral femoral, contenido y densidad mineral ósea (CMO, DMO) (Lunar DXA), volumen óseo (BV/TV), ancho total del cartílago epifisario (GPC.Th), ancho del cartílago hipertrófico (HpZ.Th) y longitud de tibia (LT). Durante la semana con dieta hipoproteica se detuvo el crecimiento, confirmando el éxito del modelo de RP; DP vs. el resto de los grupos aumentó el DL, disminuyó el pH cecal ($p < 0,0001$) y como consecuencia aumentó la absorción de Ca, P y Mg ($p < 0,005$). Asimismo, DP vs. DA logró una mayor concentración de Ca y P en fémur ($p < 0,01$) y (BV/TV) ($p < 0,05$). DP alcanzó los niveles observados en todos los parámetros estudiados a A40. Conclusión: durante el período estudiado, la mezcla de GOS/FOS® recuperó los parámetros óseos hasta el nivel permitido por el aporte de proteínas utilizado en el proceso sugiriendo su utilidad en la recuperación nutricional. ©N.V.Nutricia.

Efecto de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el tejido óseo

Brun LR, Maher MC, Brance ML, Lescano D, Di Loreto VE, Rigalli A

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, (UNR), Rosario. Argentina.

El consumo de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) es muy frecuente en la Argentina (5 kg/persona/año). El "mate" es la forma de consumo más frecuente y constituye la fuente de ingreso de cafeína más importante. Dado que la cafeína ha mostrado impacto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura especialmente con dietas bajas en calcio (Ca), la yerba mate podría tener un efecto negativo sobre el tejido óseo. Sin embargo, un trabajo recientemente publicado (Conforti AS, Bone 2012) mostró en mujeres posmenopáusicas consumidoras de mate, una mayor DMO en columna vertebral y cuello femoral. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la yerba mate sobre la microarquitectura, densidad mineral y resistencia del tejido óseo con diferente concentración de Ca en la dieta. Para ello se emplearon 24 ratas Sprague Dawley hembras de 30 días divididas en 4 grupos (n=6 por grupo): Control+Ca 0,2 g%; Control+Ca 0,9 g%; Yerba+Ca 0,2 g%; Yerba+Ca 0,9 g%. Se preparó una infusión de yerba mate (25 g de yerba mate en 1 litro de agua a 90 °C), la cual se administró *ad libitum* por 90 días a temperatura ambiente, previa filtración. Esta infusión sustituyó al agua de bebida en los grupos Yerba. Las ratas fueron sacrificadas en cámara de CO₂ e inmediatamente se procedió a la obtención de tibias para realizar histomorfometría ósea y los fémures para realizar estudios biomecánicos de flexión a 3 puntos y de compresión. La DMO fue determinada empleando un equipo de rayos X (70 kV) simultáneamente con un patrón de concentraciones de Ca conocidas. Los estudios morfométricos de la diáfisis femoral e histomorfométricos del hueso trabecular epifisario se realizaron con el software Image J 1.40 sobre imágenes digitalizadas de dichos sectores. Los resultados se expresan como media±EE y se analizaron con ANOVA a dos criterios de clasificación, posttest LSD. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Letras diferentes indican diferencias significativas e igual letra entre grupos indica ausencia de diferencias significativas. Resultados: la DMO se vio afectada por la dieta ($p = 0,001$) pero no por el consumo de yerba mate: Control 0,9% = $28,7 \pm 3,9a$; Control 0,2% = $12,9 \pm 2,8c$; Yerba 0,9% = $25,5 \pm 1,5ab$; Yerba 0,2% = $19,6 \pm 2,8bc$; mg Ca/cm². El porcentaje de tejido óseo trabecular (BV/TV) fue afectado por la dieta ($p = 0,001$), pero no se afectó por el consumo de yerba mate. BV/TV(%): Control 0,9% = $25,2 \pm 3,7a$; Control 0,2% = $10,7 \pm 1,6c$; Yerba 0,9% = $20,5 \pm 1,5ab$; Yerba 0,2% = $16,3 \pm 2,6bc$. Esta diferencia fue a expensas del espesor trabecular sin diferencias en el número de trabéculas. El análisis morfométrico cortical no arrojó diferencias significativas en función del consumo de yerba mate. Sin embargo, sí se halló menor área y ancho cortical a expensas de un mayor perímetro perióstico en los grupos que recibieron bajo contenido de Ca en la dieta ($p < 0,05$) en ambos grupos. El ensayo biomecánico de compresión mostró solo diferencia significativa dependiente de la concentración de Ca de la dieta: menor fuerza de fractura, menor fuerza máxima soportada, menor rigidez y menor módulo de Young ($p < 0,05$) en los grupos con bajo contenido de Ca en la dieta, sin diferencias en la energía absorbida, mientras que el ensayo biomecánico de flexión a 3 puntos no mostró diferencias significativas entre los grupos. Se concluye que el efecto negativo de la dieta hipocálcica sobre las variables histomorfométricas y DMO es revertido en parte por la presencia de yerba mate. Tal vez la presencia de polifenoles u otros compuestos orgánicos con efecto favorable sobre el tejido óseo puedan atenuar el efecto negativo de la cafeína.

El ácido litocólico previene la inhibición producida por el deoxicolato de sodio sobre la absorción intestinal de calcio

Marchionatti AM, Pérez AV, Rivoira MA, Rodríguez VA, Tolosa de Talamoni NG

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba). Argentina.

Los ácidos biliares (AB) y sus sales son los componentes más importantes de la bilis. Los ácidos litocólico (LCA) y deoxicólico (DXC) son ácidos biliares secundarios originados a partir de los primarios por acción de la microflora del intestino. En concentraciones elevadas son citotóxicos y

han sido involucrados en la patogénesis de ciertas enfermedades tales como el cáncer de colon. En un trabajo previo en nuestro laboratorio se demostró que el DXC, por un mecanismo oxidativo, inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} y afecta la supervivencia celular (Rivoira y col., *Comp Biochem Physiol* 2012). Sobre la base de estos resultados, el objetivo del presente trabajo fue determinar si LCA tiene capacidad de prevenir el efecto inhibitorio del DXC y conocer el efecto individual que el LCA puede desencadenar en el intestino y sus implicancias sobre la vía de absorción intestinal de calcio. Se utilizaron pollos de 4 semanas de edad tratados en el saco intestinal con: 1) solución fisiológica (controles), 2) DXC (10 mmol/L), 3) LCA (200 $\mu\text{mol/L}$) y 4) tratados con LCA+DXC por 30 minutos. La absorción de calcio se midió por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*. En mucosa duodenal se analizó la expresión génica y proteica por RT-PCR en tiempo real y por Western blot, respectivamente, de Ca^{+2} -ATPasa, intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ y calbindina D28k. También se analizó la expresión génica de claudina 2, 12 y TRPV6. Además, se midieron por espectrofotometría las actividades de fosfatasa alcalina (FA) y el contenido de grupos carbonilos de las proteínas. En mitocondrias aisladas de enterocitos se estudiaron por espectrofotometría los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA a una vía, seguido del *test* de Bonferroni. Los resultados indican que el LCA solo no alteró la absorción intestinal de Ca^{+2} , mientras que el tratamiento combinado previno el efecto inhibitorio causado por DXC sobre la absorción intestinal de calcio y retornó los valores de expresión génica y proteica de Ca^{+2} -ATPasa, intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ y calbindina D28k, moléculas involucradas en la vía transcelular, al valor control. El LCA evitó el incremento en el contenido de grupos carbonilos de las proteínas, la disminución de la actividad de FA intestinal y la alteración de la permeabilidad interna mitocondrial producida por DXC. En conclusión, el LCA previno el efecto inhibitorio producido por DXC sobre la vía transcelular de la absorción del Ca^{+2} , al menos en parte, por bloqueo del estrés oxidativo.

Cambios morfológicos y funcionales en incisivo de ratas producidos por la exposición crónica a fluoruro

Fontanetti PA, Interlandi V, Bojanich A, Ponce RH, Gallará RV, Centeno VA

Cátedra "A" de Química Biológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

La ingesta excesiva de fluoruro (F-) durante el proceso de formación del diente causa fluorosis dental, la cual se caracteriza por una alteración en la mineralización. Aunque se conocen los efectos adversos del F- sobre la formación del tejido dental, no es claro aún el mecanismo molecular que subyace en la fluorosis. Se demostró que las proteínas de comunicación intercelular, entre ellas las conexinas (Cx), cumplen un papel esencial durante la dentinogénesis por la influencia que ejercen sobre el crecimiento y diferenciación de las células del tejido dental y la deposición mineral. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la exposición crónica a F- sobre la expresión de Cx en pulpa dental y los parámetros de crecimiento y desarrollo de mandíbula e incisivos de rata. Para ello se utilizaron ratas macho Wistar de 22 días, las cuales se dividieron en tres grupos experimentales que bebieron agua con NaF durante ocho semanas: a) 0,3 mg/l (Control), b) 10 mg/l y c) 50 mg/l. Al finalizar el tratamiento, se extrajeron sus mandíbulas para procesamiento histológico y el incisivo para obtención del tejido pulpar. En homogeneizado de pulpa se determinó la expresión génica de Cx32, Cx43 y Cx45 mediante RT-PCR y la actividad de fosfatasa alcalina (FA). En radiografías de mandíbula completa se determinaron parámetros morfométricos. Mediante análisis de imágenes (Image Pro Plus 6.1) se analizó el número de odontoblastos/área y el ancho de predentina. Los resultados fueron analizados mediante ANOVA y *test* de Bonferroni. La expresión de Cx43 se incrementó con la ingesta de NaF de manera dosis-dependiente. La expresión de Cx32 fue mayor solo en el grupo expuesto a 10 mg/l de NaF y la de Cx45 fue menor en los de 10 y 50 mg/l de NaF comparados con el control. La actividad de FA fue mayor en los grupos expuestos a concentraciones altas de NaF en relación con el control ($p < 0,05$). El diámetro de incisivos fue menor en 50 mg/l de NaF comparado con el control ($p < 0,01$). El tratamiento con NaF no afectó los parámetros de crecimiento mandibular ni tampoco modificó el número de odontoblastos. En conclusión, las alteraciones fluoróticas en el incisivo de rata se asociaron con la expresión diferencial de conexinas y de la actividad de FA del tejido pulpar, sin

afectar el número de odontoblastos. Es posible que el efecto desencadenado por el F⁻ sobre el tejido pulpar tenga un resultado estimulante sobre la mineralización de la dentina. Este trabajo fue subsidiado por SECyT-UNC y CICYT-UNLaR.

Efecto de la exposición prenatal y posnatal a fluoruro sobre indicadores de fluorosis en crías de ratas

Interlandi V¹, Fontanetti P¹, Ponce RH¹, Tirao G², Rigalli A³, Gallará R¹, Centeno V¹

1.Cátedra "A" de Química Biológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). 2.LAMARX, Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). 3.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Argentina.

Existe controversia sobre el pasaje materno-fetal del fluoruro (F⁻). El presente estudio fue diseñado para explorar diferentes aspectos del metabolismo del F⁻ durante el periodo de gestación y lactancia y establecer comparaciones entre los efectos provocados por la ingesta elevada del ión entre la madre y las crías. El objetivo específico fue estudiar la acumulación de F⁻ en huesos y dientes y su relación con parámetros morfométricos de crecimiento y desarrollo en crías de madres expuestas a niveles elevados de NaF en el agua de bebida durante la gestación y la lactancia. Para ello se emplearon crías de 10, 15 y 21 días de vida posnatal, provenientes de 2 grupos de madres: a) controles (0,3 mg/l NaF); b) tratadas (50 mg/l NaF). El tratamiento se realizó durante el periodo de gestación y lactancia. Todos los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se extrajeron el maxilar superior e inferior y las tibias de crías y madres para la determinación del contenido de F⁻ expresado en µg/g ceniza. En imágenes digitalizadas de RX se analizaron los siguientes parámetros: diámetro (mm) de los incisivos, altura y longitud mandibular y longitud y distancia mínima de la tibia (Image Pro Plus 6.1). Los resultados se expresaron como la media ± ES y fueron analizados mediante t de Student. Los incisivos superiores de las madres expuestas a 50 mg/l de NaF presentaron el típico patrón fluorótico y el contenido de F⁻ acumulado fue significativamente mayor en las mandíbulas (p<0,05), incisivo (p<0,01) y tibia (p<0,05) con respecto a lo observado en el grupo control. En crías de 10 y 15 días nacidas de madres tratadas, el contenido de F⁻ en mandíbulas no fue diferente respecto de las del grupo control. Sin embargo en crías de 21 días de edad el F⁻ acumulado fue mayor (Tratadas: 121,8±21,9 vs. Control: 43,7±15,21, n=6 por grupo; p<0,05). No se observaron diferencias en el contenido de F⁻, ni en los parámetros de crecimiento óseo en las tibias de las crías de ninguno de los grupos y edades estudiados. El diámetro del incisivo inferior fue menor en las crías de 21 días de madres expuestas a 50 mg/L NaF respecto de sus controles (Tratadas: 1,06 ± 0,01 vs. Control: 1,32 ± 0,06, n= 6 por grupo; p<0,01). Los resultados obtenidos con este modelo experimental indican que la acumulación de F⁻ en los tejidos calcificados de las crías es menor que en los tejidos maternos. El pasaje del F⁻ desde la madre a las crías podría ocurrir a través de la leche durante el periodo de lactancia. Mayores estudios contribuirían a dilucidar el mecanismo de tal proceso. Este trabajo fue subsidiado por SECyT-UNC y CICYT-UNLaR.

2015

La diabetes mellitus experimental produce estrés nitrosativo y altera la vía paracelular de la absorción intestinal de calcio.

Rivoira MA, Corball LR, Rodríguez VA.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba). Córdoba, Argentina.

En un trabajo previo de nuestro laboratorio se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 1 experimental (D.m.1) inducida por estreptozotocina (STZ) produce estrés oxidativo intestinal en las primeras etapas de la enfermedad, lo que conduce a la inhibición de la absorción intestinal de calcio, alterando la vía transcelular del transporte del catión. El objetivo de este trabajo fue estudiar

la vía paracelular del transporte del calcio y analizar si la D.m.1 induce estrés nitrosativo duodenal. Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad a las que se les inyectó una sola dosis de 60 mg STZ/kg de peso corporal. Tanto las ratas STZ como controles se sacrificaron a los 30 días postratamiento. Las ratas se consideraron diabéticas cuando las glucemias resultaron superiores a 250 mg/dl. Se determinó por Western blots la expresión de claudina 2 y 12, proteínas involucradas en el transporte paracelular del calcio y la de sus respectivos genes por RT-qPCR. En mucosa duodenal se determinó el contenido de óxido nítrico (NO) con el reactivo de Griess y la expresión proteica de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) mediante análisis de Western blots. Los resultados revelaron que la expresión génica de claudina 2 en las ratas diabéticas fue más del doble en comparación con la de los controles, mientras que la expresión génica de claudina 12 fue similar en ambos grupos. La expresión proteica de claudina 2 y 12 aumentó en las ratas diabéticas a los 30 días posinducción. El contenido de NO fue similar en ambos grupos; sin embargo, la expresión proteica de iNOS fue mayor en las ratas diabéticas en comparación con la de las ratas controles. En conclusión, la D.m.1 experimental se acompaña no solo de estrés oxidativo sino también de estrés nitrosativo duodenal, alterándose la vía paracelular de absorción de calcio como un mecanismo compensatorio.

¿Cómo responden las células vasculares a fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis?

Campelo A^{1,2}, Cutini P^{1,2}, Cepeda S^{1,2}, Sandoval MJ^{1,3}, Rauschemberger MB^{1,2}, Massheimer V^{1,2}.

1.Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dpto.de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, INBIOSUR, Bahía Blanca. 2.CONICET. 3.Universidad Tecnológica Nacional-FRBB. Bahía Blanca, Argentina.

La menopausia, estado endocrinometabólico caracterizado por altos niveles del estrógeno estrona (E1) en circulación, es una etapa en la cual existe alta prevalencia de patologías óseas y cardiovasculares. Teniendo en cuenta la estrecha relación fisiológica del eje óseo-vascular, es factible considerar la posibilidad de que algunos fármacos empleados en tratamientos de desórdenes óseos impacten en la regulación de la homeostasis vascular. Diferentes fármacos han sido diseñados para el tratamiento de la osteoporosis. Los SERMs, entre ellos el raloxifeno (Ral), son moduladores selectivos que ejercen su acción a través del receptor de estrógenos (RE). Otros compuestos como el bifosfonato alendronato (ALN) y el ranelato de estroncio (RnSr) utilizan otras vías de señalización para ejercer sus efectos farmacológicos. La biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), la proliferación y migración de células endoteliales (CE) y células musculares lisas vasculares (CMLV) son eventos que afectan la salud de los vasos sanguíneos. El objetivo del presente estudio fue evaluar, en tejido vascular, si estos fármacos antiosteoporóticos ejercen efectos moduladores sobre los procesos moleculares y celulares mencionados. Como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CE y CMLV o anillos de aorta (RAS) de ratas Wistar hembras tratados *in vitro* con Ral 10 nM, ALN 5 μ M o RnSr 1 mM. Demostramos que 15 min de tratamiento con Ral y ALN inducen aumentos significativos en la síntesis de NO, mientras que el tratamiento con RnSr no exhibe cambios en la producción del vasoactivo ($0,45 \pm 0,15$; $0,79 \pm 0,05$; $0,81 \pm 0,09$; $0,47 \pm 0,09$ nmoles de NO/ mg proteína, C; Ral; ALN; RnSr; $p < 0,01$). Al evaluar los efectos sobre la proliferación de CE observamos que el SERM estimula el crecimiento celular mientras que el bifosfonato la inhibe significativamente ($\uparrow 72\%$; $\downarrow 45\%$ s/control Ral; ALN, $p < 0,05$). Mediante ensayos de migración celular observamos que 48-72 h de tratamiento con Ral estimula la motilidad de CE mientras que el ALN la inhibe y RnSr no induce cambios (212 ± 23 ; 345 ± 31 ; 190 ± 29 ; 216 ± 27 células/cpo, C; Ral; ALN; RnSr $p < 0,05$). La proliferación y migración de CMLV es un indicador del deterioro del tono vascular. Los tratamientos de 24 horas mostraron que el ALN y el RnSr, a diferencia del Ral, estimulan significativamente el crecimiento celular ($\uparrow 110\%$; $\uparrow 120\%$; $\downarrow 51\%$ s/control, ALN; RnSr; Ral $p < 0,01$). Los ensayos de *wound healing* mostraron que 72 horas de exposición al Ral inhibe la movilidad celular ($\downarrow 47\%$ s/control, $p < 0,01$). ALN y RnSr no mostraron cambios significativos con respecto al control. Estos resultados sugieren que, los fármacos antiosteoporóticos estudiados: a) ejercen efectos en forma diferencial sobre los parámetros moleculares y celulares estudiados; b) el ranelato es inactivo a nivel vascular. Desde el punto de

vista de la homeostasis vascular, el RAL ejerce el efecto más beneficioso promoviendo la actividad endotelial y reduciendo la infiltración muscular. Por su parte, el ALN ejerce acciones duales favorables y de riesgo.

Efecto de la ingesta de calcio sobre las interrelaciones entre el recambio óseo y el metabolismo energético en ratas genéticamente obesas.

Marotte C, Weisstaub A, Somoza J, Pita Martin de Portela ML, Zeni SN.

Laboratorio de Osteoporosis. Hospital de Clínicas, INIGEM (UBA-CONICET); Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Existen evidencias acerca de la interrelación entre tejido óseo, adiposo y páncreas a través de la osteocalcina (BGP), la insulina y la leptina. Se postula que la baja ingesta de calcio (Ca) modificaría esa interrelación aumentando la resorción ósea y la secreción de BGP. La obesidad también podría afectar la relación entre el metabolismo óseo y el funcionamiento pancreático inhibiendo el receptor osteoblástico para la insulina y la resorción ósea. Objetivo: evaluar, en ratas en crecimiento, genéticamente obesas IIMb/b (O), los cambios en las interrelaciones entre tejido óseo, adiposo e insulina por efecto de dietas bajas (BCa), normales (NCa) o altas (ACa) en Ca. Un grupo de ratas Wistar (W) alimentado con dieta NCa se utilizó como control (WNCa). Las ratas hembras adultas W y O fueron apareadas y alimentadas durante preñez y lactancia con dietas preparadas según las recomendaciones de AIN'93, variando solo el contenido de Ca (BCa, 0,2%; NCa, 0,5% y ACa, 0,9%). Las crías continuaron alimentadas "ad libitum" con la dieta materna desde el destete hasta los 50 días de edad (T50). Se registró el consumo de dieta y el peso corporal (PC) 3 veces/semana. A T50 se determinó: en suero, Ca (sCa), fósforo (sP), osteocalcina (BGP), *crosslaps* (CTX), glucosa e insulina; además, grasa total corporal, tejido adiposo perigonadal (PG%) y retroperitoneal (RP%). Los resultados de 10 ratas por grupo de W NCa, OBCa, ONCa y OACa (promedio±DE) fueron: sCa (mg/dl): 8,3±0,6b; 10,4±0,2a; 10,3±0,3a; 10,6±0,3a; sP (mg/dl): 8,2±1,0c; 11,9±0,7a; 10,5±0,6b; 10,9±0,4b; BGP (µg/ml): 840±106c; 514±60a; 375±46b; 739±191c; sCTX (ng/ml): 94±6d; 70±4a; 83±7 b; 69±13a; insulina (ng/ml): 0,14±0,02d; 6,9±1,2a; 4,1±0,8b; 1,9±1,3c; Glucosa (mg/dl): 99±21c; 252±49a; 152±69b; 112±62c; grasa corporal (g/100 PC): 10,4±1,8c; 15,9±1,5^a; 13,1±2,2b; 12,6±2,2c; (PG+RP)%/PC: 1,32±0,47d; 5,34±0,24a; 4,36±0,48b; 3,77±0,46c. Letras diferentes indican p<0,05 (ANOVA-Multiple test). Los 3 grupos O presentaron: valores superiores de sCa y sP que WNCa; sCa no presentó diferencias entre los 3 grupos O, pero sP fue mayor en OBCa que en ONCa y OACa. El grupo OBCa presentó los mayores valores de insulina, glucosa, grasa corporal y (PG+RP)%/PC. En cambio, sCTX fue similar en OBCa y OACa, a la vez que menor vs. ONCa y control. Por su parte, OACa presentó BGP valores similares a WNCa y superiores a OBCa y ONCa. La grasa corporal y (PG+RP)%/PC en ratas O correlacionaron inversamente con el contenido de Ca de la dieta: en los 3 grupos O se observaron valores significativamente superiores a WNCa. Conclusión: la ingesta de Ca modificó la interrelación entre tejido óseo, adiposo y páncreas a través de la osteocalcina (BGP) e insulina en ratas genéticamente predispuestas a la obesidad. UBACyT20020100100320/2011.

El ácido ursodeoxicólico bloquea la inhibición de la captación de calcio producida por deoxicolato de sodio en enterocitos maduros.

Marchionatti AM, Rodríguez VA, Rivoira MA, Pérez AV, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba), Argentina.

Los ácidos biliares (AB) primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y transportados al intestino donde, por acción enzimática de la flora intestinal, se transforman en secundarios. El ácido deoxicólico o su sal sódica, el deoxicolato de sodio (NaDOC), es el principal AB secundario en los seres humanos. En el colon, también por acción bacteriana, se forma el ácido

ursodeoxicólico (UDCA), considerado AB terciario. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que el NaDOC inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} mediante estrés oxidativo y desencadenamiento de la vía intrínseca de la apoptosis (Rivoira y cols., *Comp. Biochem. Physiol*, 2012), mientras que el UDCA favorece la absorción intestinal de Ca^{+2} (Rodríguez y cols., *Archives of Biochem. Biophys*, 2013). El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de NaDOC y UDCA, individual y conjunto, sobre la captación de Ca^{+2} en enterocitos con distinto grado de diferenciación y los posibles mecanismos involucrados. Además, se analizó el efecto de dichos AB sobre la expresión génica, proteica y la actividad de moléculas de la vía extrínseca de la apoptosis y la participación del estrés nitrosativo. Se utilizaron ratas Wistar machos adultos ($n=6$ por grupo): 1) controles, 2) tratadas con NaDOC (10 mM), 3) tratadas con UDCA (60 $\mu\text{g}/100\text{g}$ de peso corporal) y 4) tratadas con NaDOC+UDCA, por vía luminal durante 30 minutos. Los enterocitos con distinto grado de maduración se obtuvieron por estimulación mecánica y la captación de Ca^{+2} se realizó mediante el uso de Ca^{45} . La expresión génica de FAS y FASL se cuantificó por PCR en tiempo real. La expresión proteica de FAS, FASL, procaspasa-8, caspasa-8 y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se analizó por Western blot. La actividad de caspasa 3 y el contenido de óxido nítrico (NO) se midieron por espectrofotometría. Los resultados obtenidos se analizaron mediante ANOVA y el test de Bonferroni como prueba *post-hoc*. Los resultados indican que la captación de Ca^{+2} fue menor en los enterocitos maduros tratados con NaDOC y mayor en los enterocitos maduros tratados con UDCA en comparación con los controles. Los enterocitos maduros tratados con ambos AB presentaron valores similares a los de los controles. Los diferentes tratamientos no produjeron diferencias en la captación de Ca^{+2} en enterocitos inmaduros. La expresión proteica de Fas, FasL y caspasa-8 aumentó con NaDOC, mientras que la procaspasa-8 disminuyó con dicho tratamiento y la expresión génica de FAS y FASL no fue afectada. El tratamiento con NaDOC aparentemente produce estrés nitrosativo ya que hay incremento en la expresión proteica de iNOS y en el contenido de NO. En conclusión, NaDOC disminuye la absorción del catión porque inhibe la captación de Ca^{+2} en enterocitos maduros debido, al menos en parte, a que estimula la vía extrínseca de la apoptosis y el estrés nitrosativo. Por el contrario, UDCA bloquea la apoptosis en enterocitos maduros y previene los efectos adversos del NaDOC impidiéndose así la inhibición de la absorción intestinal del catión.

Participación de la fosfatasa alcalina intestinal en la absorción de calcio.

Brun LR¹, Lescano D¹, Roma S², Millán JL³, Rigalli A¹.

1.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina. 2.Cátedra de Histología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR). Rosario, Argentina. 3. Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA.

La absorción del calcio (Ca) como la de todos los nutrientes esenciales se encuentra finamente regulada. Es conocido que la absorción del Ca no aumenta de forma proporcional al aumentar la ingesta de alimentos ricos en Ca y no se conocen en detalle todos los mecanismos involucrados en su regulación. La fosfatasa alcalina intestinal (FAi) es una enzima de membrana del enterocito que une Ca y aumenta su actividad enzimática a medida que se incrementa la concentración luminal de Ca. Este aumento de actividad produce en forma proporcional una disminución en el pH luminal, suceso que coincide con una disminución en la absorción de Ca. Estos efectos se vieron atenuados cuando los experimentos se realizaron en presencia de L-fenilalanina como inhibidor de la FAi. El objetivo de este trabajo fue evaluar la absorción de Ca en ratones deficientes del gen de fosfatasa alcalina duodenal ($\text{Akp3}^{-/-}$). Para ello se emplearon ratones C57BL/6 FAi-KO y controles wildtype (WT). La absorción de Ca se evaluó en duodeno aislado in situ en ratones FAi-KO ($n=10$) y WT ($n=12$). El porcentaje de absorción de Ca se determinó por diferencia entre la concentración de Ca en la solución basal y luego de 20 minutos en contacto de dicha solución con la mucosa duodenal. Asimismo se evaluó la morfología del tejido duodenal en ratones FAi-KO ($n=10$) y WT ($n=10$) en cortes histológicos (400 $\times$) coloreados con hematoxilina y eosina. A partir de ellos se seleccionaron en forma aleatoria imágenes de criptas y vellosidades para realizar un análisis histomorfométrico. Sobre las criptas se midió diámetro total, área total, área celular y altura celular, mientras que sobre las vellosidades se determinaron la altura, el diámetro y el perímetro

vellositario. Las determinaciones se realizaron empleando el software Image J 1.48v (NIH, Maryland, USA). Los resultados se expresan como media $\pm$ EE. Resultados: el análisis histopatológico del epitelio duodenal reveló leve atrofia vellositaria, donde las vellosidades exhibieron disminución variable en la altura y ensanchamiento, lo cual podría estar provocando una disminución de la superficie de absorción. El estudio histomorfométrico confirmó el hallazgo histopatológico: en el grupo FAi-KO se halló una disminución significativa de la altura vellositaria (WT: 445,9 $\pm$ 14,48 μ m; FAi-KO: 310,1 $\pm$ 19,3* μ m), del perímetro de las vellosidades (WT: 1,14 $\pm$ 0,03 mm; FAi-KO: 0,88 $\pm$ 0,49* mm) y del perímetro total de las vellosidades (WT: 3,54 $\pm$ 0,13 mm; FAi-KO: 2,65 $\pm$ 0,14* mm); (*p<0,05 vs. grupo WT; t de Student). Estos parámetros son indicativos de una menor superficie de absorción en los ratones FAi-KO por lo cual el porcentaje de absorción de Ca se expresó en función del perímetro total de las vellosidades hallándose un mayor porcentaje de absorción de Ca en los ratones FAi-KO (WT = 8,89 $\pm$ 1,71%; FAi-KO =16,17 $\pm$ 3,10%*; *p<0,05 vs. grupo WT; t de Student). Se concluye que los ratones FAi-KO estarían absorbiendo más Ca en función de la superficie de absorción que los ratones WT, lo que confirma la hipótesis de trabajo.

La exposición crónica a NaF durante la gestación y lactancia aumenta el volumen óseo mandibular y retarda la erupción dental en crías de ratas.

Interlandi V, Fontanetti P, González-Segura I, Ponce R, Gallará R, Centeno V.

Cátedra "A" de Química Biológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

El pasaje del fluoruro (F⁻) al feto en desarrollo durante el período de gestación es controvertido. Se conoce que el F⁻ produce, dependiendo de la dosis y de la forma de administración, diferentes efectos físico-químicos y biológicos sobre las células del tejido óseo. Sin embargo, es poca la información relacionada con los efectos producidos por la exposición crónica a F⁻ durante el período fetal y posnatal temprano sobre las propiedades del hueso maxilar y la erupción dental. En trabajos previos demostramos que la ingesta de NaF durante la lactancia afecta parámetros de crecimiento mandibular de crías de 21 días de edad posnatal. En este trabajo, el objetivo fue analizar el efecto producido por la exposición materna a NaF sobre la microarquitectura y densidad mineral del hueso mandibular y el grado de erupción dental de las crías. Para ello se emplearon crías de 10, 15 y 21 días de vida posnatal (n=4-6 por grupo), provenientes de 2 grupos de madres que bebieron agua con diferente concentración de NaF: a) controles (0,3 mg/l NaF); b) tratadas (50 mg/l NaF). El tratamiento se realizó durante 30 días previos al apareamiento, el período de gestación y la lactancia. Todos los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se determinó la concentración de F⁻ en el contenido gástrico de las crías mediante el empleo de un electrodo de ion selectivo. Se extrajeron los maxilares inferiores completos, que fueron procesados histológicamente para obtener secciones buco-linguales coloreadas con H&E. Sobre las microfotografías digitales se analizaron los siguientes parámetros histomorfométricos (Image Pro Plus 6.1): volumen óseo (BV/TV [%]), número de trabéculas (Tb.N [1/mm]), espesor trabecular (Tb.Th [μ m]) y separación trabecular (Tb.Sp [μ m]). En secciones del primer molar mandibular se determinó el grado de erupción dental (TE [μ m]). La densidad mineral ósea (DMO) se determinó mediante análisis de imágenes digitalizadas de Rx utilizando el software RadiAnt DICOM. Los datos obtenidos se expresaron como la media $\pm$ EE y fueron analizados mediante ANOVA y la prueba de Bonferroni. Los resultados fueron: el contenido gástrico de F⁻ de crías lactantes de 15 y 21 días provenientes de madres expuestas al NaF en el agua de bebida fue mayor respecto del observado en las crías del grupo control (p<0,05). La DMO del hueso mandibular analizada en 2 zonas con diferentes tipos de osificación, cóndilo y gonion, fue mayor en las crías expuestas a 50 mg/L de NaF respecto de sus controles (p<0,01). El BV/TV de hueso mandibular de crías de madres expuestas a NaF fue mayor que el observado en los controles en todas las edades estudiadas (38,96 $\pm$ 1,39 vs. 31,78 $\pm$ 1,26, 10 d [p<0,01]; 34,67 $\pm$ 0,70 vs. 28,00 $\pm$ 1,26, 15 d [p<0,01]; 49,93 $\pm$ 2,78 vs. 36,47 $\pm$ 1,12, 21d [p<0,01]). El aumento del volumen óseo se relacionó con el incremento en el Tb.Th (p<0,05) y con la disminución de Tb.Sp (p<0,05) en las crías del grupo tratado. No se observaron cambios en el Tb.N por el tratamiento. El grado de erupción del primer molar mandibular, analizado en crías de 15 días de edad posnatal, fue menor en el grupo tratado con NaF en comparación con el grupo control (-1061,84 $\pm$ 17,01 vs. -899,06 $\pm$ 21,43; p<0,01). En

conclusión, la exposición crónica a NaF durante el período de gestación y lactancia produjo un aumento del volumen óseo mandibular y de la DMO; esta forma de incorporación del F⁻ al organismo de las crías en desarrollo afectó negativamente el proceso eruptivo dental.

Evaluación de la densidad ósea mineral en mandíbulas, columna vertebral y tibias de ratones NOD con síndrome de Sjögren.

Busamia B, Gobbi C, Fontana S, Centeno V, Mariani M, Marquechiani S, Belletti M, Albiero E, Yorio M.

Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba (UNC); Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba (UNC); Unidad de Reumatología, Cátedra de Medicina I-II Hospital Córdoba (UNC); Facultad de Ciencias Químicas (UNC); Servicio de Radiología. Córdoba, Argentina.

Introducción: el modelo de ratones NOD, para desarrollar diabetes experimental, produce concomitantemente una alteración en las glándulas submandibulares y lacrimales. Histopatológicamente se desarrolla una afección equivalente al síndrome de Sjögren (SS) humano. Hasta este momento no se han encontrado datos en la bibliografía sobre afecciones óseas en SS. **Objetivo:** evaluar la densidad mineral ósea en huesos mandibulares, columna vertebral y tibia en ratones no obesos diabéticos con síndrome de Sjögren (NOD-SS) en relación con ratones controles (C) C57. **Materiales y método:** se utilizaron ratones hembras NOD-SS y controles C57 cuidados en condiciones de laboratorio específicas libres de patógenos en el bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. A los 4 meses de edad (peso 80±10 g), los animales fueron anestesiados con solución de ketamina/xilacina. Se midió la densidad mineral ósea (DMO) con un densitómetro marca Hologic Discovery W QDR 4500w. Valores de exposición: Rx de energía dual (DEXA) con cámara de ionización. Se colocaron los ratones en posición de decúbito ventral con la cola extendida, pero sin incluirla en el estudio. El análisis se realizó mediante el “bone map” de la zona ósea por estudiar, delimitada con “vertebral lines” en 5 sectores: mandíbula, columna completa, tibias, epífisis tibial derecha y epífisis tibial izquierda. El análisis estadístico fue realizado por componentes de la varianza (Anova-Test). **Resultados:** se observó una variación significativa entre las regiones óseas en cada grupo experimental, y una disminución significativa de DMO en los valores de las tibias de ratones NOD SS vs. C57. La zona de la epífisis de la tibia izquierda mostró una disminución de la DMO estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en comparación con los otros huesos estudiados. **Conclusión:** este estudio demuestra que hay afección ósea tibial en ratones NOD con SS, resultados que se correlacionan con estudios histológicos preliminares de la zona de la metáfisis ya presentados (SAIO 2014). Es necesario avanzar con la correlación anatomopatológica y profundizar el estudio de estos hallazgos.

2016

La fructosa produce estrés oxidativo y disminuye la absorción intestinal de calcio.

Rodríguez VA, Rivoira MA, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni NG

Laboratorio de Metabolismo Fosfogélico “Dr. Fernando Cañas”, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA. CONICET- Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

El síndrome metabólico (SM) es una enfermedad de alta prevalencia que afecta aproximadamente al 25% de la población adulta del mundo. Es una combinación de factores de riesgo cardiovascular como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. La fructosa (FRU) es un azúcar altamente lipogénico que tiene importantes efectos metabólicos en el hígado y se ha asociado con muchos de los componentes del SM. La naringina (NA) es un flavonoide glicosilado natural que posee numerosas propiedades biológicas antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la FRU y del tratamiento con el antioxidante NA sobre el estado redox duodenal y la absorción intestinal de calcio. Se utilizaron

tres grupos de ratas Wistar machos de dos meses de edad: 1) controles; 2) FRU: se les suministró diariamente FRU al 10% (P/V) en el agua de bebida durante 30 días consecutivos; 3) FRU+NA: al tercer día del suministro de FRU se inyectaron diariamente 40 mg/kg de peso corporal de NA. Se midió la absorción intestinal de Ca^{+2} por la técnica del asa intestinal ligada *in situ* y la captación de Ca^{+2} en enterocitos maduros. El contenido de glutatión (GSH), las actividades de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y fosfatasa alcalina (FA) y los niveles de anión superóxido (O_2^-) duodenal se midieron por espectrofotometría. Los resultados revelaron que la ganancia de peso, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y los triglicéridos séricos fueron significativamente mayores en las ratas que consumieron FRU en comparación con los de las ratas controles. Estos parámetros se normalizaron con el tratamiento con NA. Tanto la absorción intestinal de Ca^{+2} como la captación del catión por los enterocitos y la actividad de FA disminuyeron en las ratas FRU en comparación con las controles, efectos que se revirtieron con NA. Las ratas FRU exhibieron valores de GSH menores que los correspondientes de las ratas controles, mientras que NA aumentó el contenido de GSH en comparación con el de las ratas controles y FRU. La actividad de SOD y CAT disminuyó en las ratas FRU en relación con la de las controles, y NA evitó la disminución producida por FRU. Los niveles de O_2^- aumentaron en las ratas FRU en comparación con los de los controles, y NA previno dicho aumento. En conclusión, el SM producido por el suministro de FRU produce inhibición de la absorción intestinal de Ca^{+2} debido, al menos en parte, a la generación de estrés oxidativo. Dado que NA tendría la capacidad de estimular la síntesis de GSH y mejorar el estado redox intestinal, puede proteger el intestino del efecto inhibitorio de la absorción del catión provocada por la ingesta de FRU.

Efecto del fluoruro de sodio sobre los niveles de apoptosis y sobre la microarquitectura del hueso trabecular de ratas en crecimiento.

Fina BL, Rigalli A, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR). Argentina.

El fluoruro (F) es un ion que puede afectar el tejido óseo y el proceso de mineralización y ha sido motivo de controversia para el consumo humano desde mucho tiempo atrás. Los niños son una población expuesta al F no solo por consumo de aguas fluoradas sino también por ingestión de pastas dentífricas. Algunas investigaciones previas demostraron que el F no modificó el crecimiento lineal del hueso pero produjo una desorganización del tejido óseo con disminución de las propiedades biomecánicas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes dosis de fluoruro de sodio (NaF) sobre los niveles de apoptosis y la estructura del hueso trabecular primario y secundario de ratas en crecimiento. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 21 días divididas en 4 grupos experimentales (n=6 c/u) que recibieron: 0, 20, 40 y 80 $\mu\text{mol F}/100 \text{ g}$ de peso corporal/día, durante 30 días por sonda orogástrica. Al finalizar el tratamiento se extrajeron las tibias izquierdas. Sobre cortes histológicos longitudinales de la metafisis se evaluó volumen óseo (%BV/TV), espesor y número de trabéculas y parámetros de conectividad trabecular (ICI, R, NDX, NTm). Además, se determinó apoptosis por técnica TUNEL. Los resultados se expresaron como media $\pm$ DS. Las comparaciones se realizaron utilizando ANOVA a un criterio, posttest LSD. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$; todas las letras superíndice diferentes implican diferencia significativa. Resultados: Apoptosis: en las condiciones de trabajo, ninguna de las zonas del cartílago de crecimiento se marcaron con TUNEL. Se observaron pocos núcleos apoptóticos en la zona de interfase cartílago-formación hueso aumentando la marcación en el hueso primario, pero sin diferencias significativas entre los grupos estudiados. En hueso secundario, hubo un aumento progresivo en la cantidad de núcleos apoptóticos con el aumento de la dosis de F aunque sin significado estadístico (NaF0: $6,72 \pm 1,33$ núcleos/ mm^2 , NaF20: $8,36 \pm 3,17$, NaF40: $10,01 \pm 2,07$, NaF80: $14,70 \pm 2,72$). Análisis histomorfométrico: no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en el hueso trabecular primario. En el hueso trabecular secundario, en cambio, se observó una disminución del % BV/TV con el aumento de la dosis haciéndose significativo para NaF80 (NaF0: $22,08 \pm 1,36^a$ %, NaF20: $21,16 \pm 1,42^{ab}$, NaF40: $18,17 \pm 0,89^{bc}$, NaF80: $15,75 \pm 1,59^c$). Esta disminución ocurrió a expensas de un menor espesor trabecular. Índices de conectividad: se observó una

disminución en los parámetros que indican conectividad trabecular (R: NaF0: $0,34 \pm 0,09^a$, NaF20: $0,39 \pm 0,05^a$, NaF40: $0,23 \pm 0,05^b$, NaF80: $0,17 \pm 0,08^b$; NDX: NaF0: $0,69 \pm 0,81^{ab}$ %/mm, NaF20: $1,02 \pm 0,60^a$, NaF40: $0,26 \pm 0,27^b$, NaF 80: $0,10 \pm 0,08^b$). Contrariamente, el NTm, que provee información sobre la pérdida de conectividad, aumentó con la dosis (NaF0: $13,0 \pm 3,87^a$, NaF20: $12,5 \pm 3,08^a$, NaF40: $19,3 \pm 3,39^b$, NaF80: $21,0 \pm 4,30^b$). Los resultados obtenidos muestran que el F administrado crónicamente en una dosis diaria produjo una disminución del volumen óseo en el hueso secundario de los animales tratados con NaF a expensas de un menor espesor trabecular, acompañado de disminución en la conectividad trabecular. Esto coincidió con un incremento en el nivel de apoptosis en esta zona del hueso. Tal deterioro de la microarquitectura trabecular podría explicar la disminución de las propiedades biomecánicas observadas en animales tratados con NaF.

Naringina: posible agente osteoprotector en la diabetes mellitus tipo I experimental.

Rivoira MA¹, Rodríguez VA¹, Picotto G¹, Battaglini R², Tolosa de Talamoni NG¹

1.Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba), Córdoba, Argentina. 2.Forsyth Institute. Boston (MA), Estados Unidos

En la diabetes mellitus (D.m.) existe una asociación entre una baja densidad mineral ósea (DMO) y un pobre recambio óseo, que no puede ser mejorada con la sola administración de insulina. Como la D.m. produce además estrés oxidativo en varios tejidos, nuestra hipótesis fue que las alteraciones óseas de la D.m. tipo I estarían asociadas a cambios en el estado redox del hueso, los cuales podrían mejorarse con el tratamiento con un antioxidante como es la naringina. Se estudiaron los parámetros sistémicos del metabolismo fosfocálcico y las estructuras físicas, moleculares y celulares de huesos de animales diabéticos y diabéticos tratados con naringina en comparación con animales controles sanos de la misma edad. Para ello, se utilizaron 4 grupos de animales: 1) ratas controles, 2) ratas diabéticas por inducción mediante una única inyección de 60 mg/kg peso corporal de estreptozotocina (STZ), 3) ratas diabéticas que recibieron 40 mg/kg de peso de naringina diariamente por 30 días, 4) ratas diabéticas tratadas con 80 mg/kg de peso de naringina por día durante 30 días. En ellas se analizaron las estructuras físicas de fémur y tibia mediante histomorfometría, DMO (DEXA) y por tomografía microcomputarizada (μ CT). Se determinó el estado nutricional de vitamina D, calcemia, fosfatemia y osteocalcina. En médula ósea se evaluó el contenido de glutatión (GSH), la actividad de catalasa (CAT), como indicadores de estrés oxidativo, y el número de adipocitos y de osteoclastos en cortes tisulares. Los niveles de calcidiol y de osteocalcina se redujeron en los animales STZ. La naringina no modificó los valores de calcidiol pero, en bajas dosis, llevó los valores de osteocalcina a los valores controles. La diabetes inducida por STZ disminuyó la DMO y el contenido mineral óseo (CMO) en fémur distal y en tibia proximal. Solo la dosis más alta de naringina retornó tanto la DMO como la CMO a los valores controles. Utilizando técnicas de histomorfometría se observó menor volumen óseo, reducción del espesor y del número de trabéculas y aumento de los espacios intertrabeculares en los animales STZ con respecto a los animales controles, tanto en tibia proximal como en fémur distal. Los análisis por μ CT revelaron un incremento de los espacios intertrabeculares debido a la administración de STZ y el mejoramiento ocasionado por naringina en la dosis de 80 mg/kg/día. Además, en los análisis histológicos se observaron aumentos muy significativos en el número de adipocitos y de osteoclastos en los animales diabéticos, efectos que desaparecieron con el tratamiento con el antioxidante naringina. La médula ósea de los animales diabéticos reflejó estrés oxidativo a juzgar por la disminución en el contenido de GSH y el incremento en la actividad de CAT, la cual se normalizó con el tratamiento con el antioxidante. En conclusión, nuestros resultados sugieren que la naringina, antioxidante natural de bajo costo, protege al hueso de los efectos osteolíticos desencadenados por la deficiencia de insulina. La normalización de los niveles de osteocalcina sérica y la disminución en el número de osteoclastos indicarían que la naringina promueve la osteoblastogénesis e inhibe la osteoclastogénesis. Los mecanismos de acción de naringina en el hueso diabético continuarán siendo objeto de estudio.

Alteraciones de la reabsorción ósea del hueso alveolar causadas por intoxicación con plomo. Estudio histomorfométrico bajo distintas condiciones experimentales.

Mitre PI, Garat JA

Cátedras de Farmacología e Histología. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Tucumán (UNT), Tucumán. Argentina.

Para comprender lo que significa el tejido óseo como diana de la toxicidad del Pb, es necesario conocer sus efectos en las células. La masa ósea está regulada por sus cuatro tipos de células que, bajo el control de factores locales y sistémicos, intervienen en la formación y la reabsorción ósea. El Pb afecta negativamente a osteoblastos y osteoclastos, y este efecto ha sido tradicionalmente asociado a osteoporosis. Sin embargo, existen reportes acerca de que, en seres humanos y animales de experimentación expuestos, el Pb produjo un incremento del espesor de las corticales y del volumen óseo. Dado que la mayoría de los estudios sobre Pb se refieren a la formación ósea, nuestro objetivo fue determinar su efecto en la reabsorción ósea, el número de osteoclastos y su impacto en el volumen y la microarquitectura óseos en ratas Wistar bajo distintas condiciones experimentales. Las ratas Wistar de 150 ± 10 g fueron asignadas a cuatro grupos: I) control, II) intoxicación con Pb, III) periodontitis y IV) intoxicación con Pb y periodontitis. La intoxicación en los grupos II y IV se logró administrando acetato de Pb en una concentración de 1000 ppm en el agua de bebida durante los 60 días. La enfermedad periodontal en los grupos III y IV se indujo colocando el día 57 de la experiencia una ligadura de hilo de algodón de diámetro 4-0 en el cuello del primer molar inferior durante 72 horas. El día 60, se sacrificaron los animales. Se disecaron y procesaron las mandíbulas según técnica para inclusión en parafina, previa descalcificación en EDTA al 10%. De los tacos obtenidos se realizaron cortes mesiodistales del primer molar inferior y se colorearon con H-E. En el hueso interradicular se determinaron los siguientes parámetros: 1) pérdida ósea (PO), 2) porcentajes de superficies de reabsorción ósea (RO) por mesial y distal, 3) número de osteoclastos (N.Oc) por mesial y distal, 4) volumen óseo (VO), 5) espesor trabecular (Tb.Th), 6) número de trabéculas (Tb.N), 7) separación trabecular (Tb.Sp). Los datos se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis y pos-hoc de Kolmogorov-Smirnov. Resultados: PO [mm] grupo I: de $0,23 \pm 0,07$, grupo II de $0,20 \pm 0,01$, grupo III de $0,61 \pm 0,32$ y grupo IV $0,30 \pm 0,11$ $p < 0,05$ grupo III vs. I, II y IV. RO mesial [mm] grupo I: $0,67 \pm 0,48$, grupo II: $0,18 \pm 0,23$, grupo III: $4,04 \pm 2,27$; grupo IV: $1,49 \pm 1,20$ $p < 0,05$ grupo III vs. I, II y IV. RO distal [mm] grupo I: $0,14 \pm 0,20$, grupo II: $0,46 \pm 0,53$, grupo III: $3,58 \pm 2,59$, grupo IV: $0,59 \pm 0,87$, $p < 0,05$ grupo IV vs. I, II y IV. N.Oc mesial grupo I: $0,40 \pm 0,89$, grupo II: 0,00, grupo III: $29,00 \pm 8,78$, grupo IV $1,80 \pm 3,12$ $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. N.Oc distal grupo I: 0,00, grupo II: 0,00, grupo III: $23,62 \pm 9,99$, grupo IV $1,80 \pm 3,12$ $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. VO [%] grupo I: $55,39 \pm 9,70$, grupo II: $67,6 \pm 14,37$, grupo III: $23,30 \pm 11,18$, grupo IV de $54,74 \pm 10,42$, $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. Tb.Th [mm] grupo I: $0,12 \pm 0,02$, grupo II: $0,17 \pm 0,05$, grupo III: $0,07 \pm 0,01$, grupo IV: $0,13 \pm 0,02$, $p < 0,05$ grupo I vs II y grupo III vs II y IV. Tb_N [1/mm] grupo I: $4,85 \pm 0,66$, grupo II: $4,09 \pm 0,65$, grupo III: $3,23 \pm 1,48$ y grupo IV: $4,28 \pm 1,18$, $p > 0,05$. Tb_Sp [mm] grupo I: $0,09 \pm 0,02$, grupo II: $0,08 \pm 0,03$, grupo III: $0,58 \pm 1,03$, grupo IV: $0,12 \pm 0,05$, $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. Los resultados sugieren que la intoxicación con Pb en dosis altas de 1000 ppm altera la reabsorción ósea del hueso alveolar, tanto en condiciones normales como patológicas.

[Volver a índice](#)

HORMONA PARATIROIDEA

2006

Rol de PTH en la apoptosis de células intestinales.

Calvo NG, Gentili CR, Russo de Boland A

Departamento Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca, Argentina.

La hormona paratiroidea (PTH) es un importante mediador de la remodelación ósea y actúa como regulador esencial de la homeostasis del calcio. Dependiendo del tipo y contexto celular, PTH también puede inhibir o promover la apoptosis (muerte celular programada) pero hasta el momento se desconoce cual sería el rol de esta hormona en la apoptosis de células intestinales. En este trabajo demostramos, por primera vez, la localización y expresión del receptor de PTH en las células epiteliales Caco-2 (derivadas de carcinoma de colon humano) por inmunocitoquímica y por Western blot, usando un anticuerpo específico contra el receptor de PTH. El receptor, una proteína de 66 KDa se localiza principalmente en las membranas plasmática y nuclear de las Caco-2. Luego de la interacción de PTH con su receptor, la hormona (10^{-8} M) rápidamente (3 minutos) y de manera transitoria fosforila en Ser 473 a AKT (PKB), enzima que participa en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y desempeña un rol crucial en la supervivencia celular. PTH también estimula la fosforilación en Ser 136 de la proteína Bad, que promueve la muerte celular interactuando con e inhibiendo a la proteína antiapoptótica Bcl-2. AKT, activada por fosforilación, fosforila varias proteínas "blanco" incluyendo a Bad inhibiendo sus funciones proapoptóticas. A intervalos de tratamiento prolongados (1, 2 y 9 horas), PTH no modifica la fosforilación de AKT ni de Bad. El análisis de la condensación nuclear (característico de células apoptóticas) usando el colorante nuclear DAPI y, la evaluación de la supervivencia celular, revelan que en Caco-2 el tratamiento con PTH (10 horas) aumenta el número de núcleos apoptóticos (+190 %) y disminuye el número de células en un 58%. Además, análisis por western blot muestra que PTH promueve la expresión de las formas clivadas, proapoptóticas, de la Caspasa-3 (proteasa que degrada sustratos proteicos generando la morfología apoptótica) en estas células. Estos resultados sugieren que la acción prolongada de PTH favorecería la apoptosis en las células intestinales Caco-2 y que la hormona podría ser de potencial interés en medicina para la prevención y/o tratamiento del cáncer de colon humano.

2008

Efectos de la hormona paratiroidea en células de cáncer de colon humano

Gentili C, Calvo N, Russo de Boland A.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca, Argentina.

La apoptosis o muerte celular programada, es un proceso fundamental para el crecimiento y desarrollo normal del organismo y participa en el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. Previamente demostramos que PTH promueve la apoptosis en la línea celular Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano e induce la desfosforilación de la proteína proapoptótica Bad. En este trabajo demostramos, por microscopía confocal y por la técnica de Western blot, que la estimulación con PTH (10^{-8} M) de las células Caco-2 resulta en la translocación de Bad desfosforilado del citosol a la mitocondria y la liberación de los factores proapoptóticos citocromo c y Smac/Diablo de la mitocondria al citosol. PTH incrementa la actividad enzimática de caspasa-3, y la degradación de su sustrato PARP. La hormona también causa la distribución celular de las mitocondrias a la región perinuclear e induce disrupción de los filamentos de actina con cambios de la forma celular, alteraciones de las uniones célula-célula y externalización del fosfolípido fosfatidilserina en la membrana plasmática. Como Akt controla el balance entre la supervivencia celular y la apoptosis, profundizamos las investigaciones sobre la inactivación de la vía de señalización PI3K/Akt inducida por PTH y observamos que la hormona no alteró la expresión de Akt pero causó una disminución en la fosforilación basal de los residuos de

Ser-473 de esta quinasa mediante la activación de la serina-treonina fosfatasa PP2A. Finalmente demostramos que la inhibición de Akt mediada por PTH ocurre en forma concomitante con la desfosforilación de Bad y la activación de caspasa-3, sugiriendo que la inhibición de la señalización PI3K/Akt es parte del mecanismo por el cual PTH induce apoptosis en las células de colon humano Caco-2.

2009

CX43 modula la señal anti-apotótica de PTH en osteoblastos a través de su interacción con β -arrestina.

Lezcano V¹, Bivi N², Bellido T^{2,3}, Plotkin LI².

1. Departamento de Bioquímica, Biología y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. 2. Department of Anatomy & Cell Biology, 3. Div. of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA.

El efecto anabólico de la hormona paratiroidea (PTH) está asociado con un aumento en la viabilidad de los osteoblastos a través de un mecanismo que requiere el incremento en los niveles de AMP cíclico. Varios grupos de investigación han demostrado que conexina (Cx) 43 es necesaria para algunas de las acciones de PTH tanto *in vitro* como *in vivo*. El objetivo del presente estudio fue determinar si Cx43 es necesaria para el efecto anti-apoptótico de la PTH e investigar el mecanismo de este efecto. Observamos que la PTH inhibe apoptosis en células Ob-6 que expresan Cx43, que la respuesta se pierde cuando Cx43 es silenciada usando *short hairpin RNA*, y se recupera transfectando Cx43 *wild type* o una mutante incapaz de formar uniones gap. Por el contrario, la respuesta antiapoptótica de PTH no se recupera transfectando 2 mutantes distintas de Cx43, una en la que los aminoácidos 245-382, correspondientes a la región C-terminal, fueron removidos (Cx43^{D245}) y otra incapaz de ser fosforilada en Ser368 (Cx43^{S368A}). Estos resultados indican que la actividad de canal no es necesaria, mientras que la fosforilación en Ser368 es indispensable para el efecto antiapoptótico de PTH. β -arrestina es una proteína que se une al receptor de PTH (PTHR) reduciendo la señalización intracelular mediada por AMP cíclico. Nuestro grupo ha demostrado previamente que β -arrestina interactúa con Cx43 en células osteoblásticas. Basándonos en esto, hipotetizamos que Cx43 secuestra a β -arrestina, permitiendo así la señal antiapoptótica inducida por PTH. Sabiendo que el dominio C-terminal de Cx43 es necesario para el efecto anti-apoptótico, investigamos si este dominio es también requerido para interactuar con β -arrestina y, en consecuencia, reducir la interacción de β -arrestina con el PTHR. Para esto utilizamos un sistema en el que 2 fragmentos inactivos y complementarios de la enzima β -galactosidasa unidos al PTHR y a β -arrestina, fueron expresados en células CHO. Cuando PTHR y β -arrestina interactúan, los fragmentos de la enzima se unen, aumentando la actividad celular de β -galactosidasa, que es medida usando un sustrato luminiscente (DiscoveRx). Como se esperaba, PTH incrementó la interacción del PTHR con β -arrestina 10 ± 1 veces con respecto a las células tratadas con vehículo ($p < 0.05$, $n = 6$). La transfección de Cx43 en estas células redujo esta interacción en un 30% ($p < 0.05$, $n = 6$), en 3 experimentos independientes; mientras que las mutantes Cx43^{D245} o Cx43^{S368A} que no confieren anti-apoptosis, tampoco interfirieron con la interacción, indicando que la fosforilación del dominio C-terminal es requerida para la interacción de Cx43 con β -arrestina y el consecuente liberación del PTHR. Consistente con esto, el ácido α -glicirrítico, aumentó la fosforilación de Cx43 en Ser368 y redujo la asociación PTHR/ β -arrestina en un 20% ($p < 0.05$, $n = 6$) en 3 experimentos independientes, mientras que su análogo inactivo ácido glicirricico no tuvo efecto. En conjunto, nuestros estudios sugieren que Cx43 es necesaria para obtener el efecto anti-apoptótico de PTH en osteoblastos debido a su capacidad de secuestrar β -arrestina uniéndose a través de la Ser368 fosforilada, eliminando la inhibición de β -arrestina sobre la función del PTHR mediada por AMP cíclico y permitiendo la transmisión de las señales antiapoptóticas. Estos descubrimientos revelan una nueva función de Cx43 independiente de su actividad formadora de canales gap, modulando la acción antiapoptótica de PTH a través de su habilidad de interactuar con β -arrestina y, posiblemente, con otras moléculas que participan en esta vía de señalización.

2010

Efecto biológico de la parathormona recombinante intermitente en defectos óseos críticos.Jammal MV¹, Missana LM^{1,2}

1.Cátedra Anatomía y Fisiología Patológicas. Laboratorio de Patología Experimental Bucal. CONICET-FOUNT. 1.,2.Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos. PROIMI-CONICET. Tucumán. Argentina.

La parathormona recombinante humana (rhPTH 1-34) es una terapéutica eficaz para el tratamiento de la osteoporosis severa, sin embargo se desconoce su respuesta en pérdidas óseas extensas de distintas etiologías. Objetivo: El objetivo de éste estudio fue evaluar el efecto biológico de rhPTH intermitente durante la regeneración de defectos óseos de tamaño crítico (DTC) en calota de ratas. Método: se utilizaron 43 ratas *Wistar* hembras (150±50 g) donde se realizaron DTC de 5 mm de diámetro en hueso parietal. Se dividieron en dos grupos: el grupo control (GC) no recibió ningún tratamiento postquirúrgico; y el grupo experimental (GE) que recibió una inyección diaria de 20 µg/kg/día (rhPTH) vía subcutánea. Se recogieron muestras de sangre y orina, para estudiar marcadores bioquímicos óseos. La regeneración ósea se evaluó a la primera, tercera y sexta semana post quirúrgica; utilizando rayos X blandos, estudios histológicos y morfométricos. Resultados bioquímicos: rhPTH incrementó los niveles de fosfatasa alcalina y calcio sérico durante los tres períodos estudiados acompañados de una disminución en la excreción renal de éste ión. La fosfatasa ácida tartrato resistente disminuyó a la primera semana mientras que retornó a niveles cercanos al basal en los estadios más tardíos. En el grupo control, se observó un incremento leve de la FAT y calcemia en los tres periodos de tiempo. Mientras que la TRAP se encuentra elevada solo a la 1º semana, volviendo a sus niveles basales a la 3º y 6º. Resultados radiográficos: en ambos grupos se observaron áreas radiolúcidas circulares correspondientes al DTC, en su interior áreas radiopacas internas e irregulares de mayor tamaño que en GE. Resultados histológicos: GC: a la primera y tercera semana se observó neoformación ósea incipiente en extremos del DTC (0,21% y 0,65% respectivamente), con importante presencia de osteoblastos y células lining; y escasos osteoclastos. A la sexta semana la formación ósea fue mínima tanto en extremos como en el área central del defecto (1,06%). En el GE a la primera y tercera semana la neoformación ósea fue similar al grupo control (0,84%, 0,42%). A la 6º semana la neoformación ósea fue mayor (2,81%). A la tercera semana, el hueso neoformado presentó mineralización ósea desordenada y a la sexta semana sobre el hueso parietal se dispuso en capas arremolinadas globulares. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con el test de Mann Withney, observándose diferencias significativas entre los GC y GE a la sexta semana (p=0,023). Conclusión: La rhPTH en defectos óseos críticos en calota, activó e incrementó la actividad de la Unidad Multicelular Ósea. La neoformación perióstica y endóstica sobre el hueso parietal fue semejante a la Hiperostosis descrita por Long P y col. en Guía para Patología Toxicológica (AFIP 1993).

2013

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) estimula la proliferación en células de adenocarcinoma de colon humano a través de las vías de señalización ERK 1/2, p38 MAPK y PI3K/AKT.

Martín MJ, Calvo NG, Wies Mancini V, Russo de Boland A, Gentili CR

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

El análogo tumoral de la hormona paratiroidea (PTHrP) está presente en el feto, en la mayoría de los tejidos adultos y en diversos tumores. Su expresión se correlaciona con la gravedad del carcinoma de colon y, en ciertas líneas celulares intestinales, su sobreexpresión aumenta la proliferación celular. Previamente demostramos que el tratamiento con PTHrP exógeno (10^{-8} M) estimula la proliferación en la línea celular Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano a través de la activación de la vía ERK1/2 MAPK. En el presente trabajo se investigó si PTHrP además activa en estas células intestinales otras MAPKs y la vía de señalización de PI3K/Akt (o

PKB) que median respuestas celulares como proliferación y supervivencia celular. Los resultados obtenidos por Western blot revelaron un incremento en la activación de p38 MAPK y de Akt luego del tratamiento por 10-60 minutos con PTHrP. El aumento de la fosforilación de ERK1/2 inducida por el péptido fue revertido por LY 294002, un inhibidor de PI3K, sugiriendo que la vía PI3K/Akt participa en la activación de esta quinasa. Las imágenes obtenidas por microscopia de fluorescencia revelaron que la hormona induce cambios en la distribución subcelular de p38 y Akt favoreciendo la ubicación nuclear de ambas enzimas. Se observó además que los factores de transcripción CREB y ATF-1, que regulan genes involucrados en la proliferación celular, son fosforilados/activados por PTHrP; el aumento en la fosforilación de ambos factores es bifásico, con una fase temprana (10-15 min.) y una segunda fase que alcanza valores significativos a la hora de tratamiento. Este efecto fue abolido por los inhibidores de ERK (PD98059) y p38 MAPK (SB203580), sugiriendo que ambas MAPKs están involucradas en la modulación por PTHrP de la fosforilación de CREB y ATF-1. Finalmente, comprobamos que la proliferación de estas células inducida por el péptido es suprimida por los inhibidores PD 98059, SB 203580 o LY 294002. En conjunto, nuestros resultados indican que el PTHrP exógeno estimula la proliferación de las células Caco-2 y revelan que las vías de señalización ERK1/2, p38 MAPK y PI3K/Akt están involucradas en el efecto mitogénico de PTHrP en estas células intestinales.

2015

Vías de transducción de señales asociadas con la migración inducida por PTHrP en células tumorales intestinales.

Carriere PM, Calvo NC, Martín MJ, Gentili CR.

INBIOSUR-(CONICET, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina.

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) está implicado en varios tumores, como el carcinoma de colon. La patogénesis de esta enfermedad implica varios procesos, que incluyen la supervivencia celular, la proliferación, la migración y la angiogénesis. La migración de las células tumorales es el paso crucial en el complejo proceso de la metástasis. En el presente trabajo se estudiaron el efecto de PTHrP sobre la migración de las células Caco-2, una línea celular derivada de adenocarcinoma de colon humano, y los mecanismos moleculares involucrados en este proceso. Se observó que el PTHrP aumenta la capacidad de estas células intestinales tumorales de migrar mediante el ensayo de cierre de la "herida" (*wound healing assay*). Cuando la célula migra, ocurre la reorganización del citoesqueleto de actina y la formación de proyecciones de la membrana plasmática que deben anclarse a través de la formación de complejos de adhesión celular regulados por tirosina quinasas. Mediante la realización de una "herida" en la monocapa celular seguida del análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos anti-fosfotirosina y anti-actina, se observó la presencia de numerosas pequeñas estructuras, presumiblemente correspondientes a las adhesiones focales asociadas con filamentos de actina en las células tratadas con PTHrP por 24 horas. La serina/treonina quinasa S6 ribosomal (RSK) ha sido implicada recientemente en la migración celular, la invasión y la metástasis tanto *in vitro* como *in vivo*, y su activación mediante fosforilación puede ser mediada por Erk1/2. Análisis por Western blot revelan que el tratamiento con PTHrP incrementa la fosforilación de RSK en las células Caco-2. Usando inhibidores específicos se demostró que la vía de Erk1/2 MAPK contribuye a la fosforilación de RSK y a la migración inducida por PTHrP. En resumen, estos resultados sugieren que el PTHrP incrementa la migración y la fosforilación de RSK de las células Caco-2 a través de la vía Erk1/2 MAPK.

[Volver a Índice](#)

VITAMINA D

2006

Acción conjunta de menadiona y 1,25(OH)₂D₃ en la reducción de la proliferación celular de células de cáncer de mama.

Picotto G¹, Marchionatti AM¹, Narváez C², Welsh JoEllen², Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. 2.Department of Biological Sciences, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, USA.

El 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol es un regulador negativo del crecimiento de las células tumorales de mama tanto in vitro como in vivo. Se ha demostrado que la inhibición del crecimiento tumoral en respuesta al 1,25(OH)₂D₃ se debe a la activación de la apoptosis. Uno de los mecanismos por el cual el esteroide induce apoptosis en células MCF-7 es mediante alteración de la función mitocondrial, efecto que no es bloqueado con inhibidores de caspasas. En células resistentes a la vitamina D (MCF7DR), en cambio, los efectos mencionados no se producen. Por otra parte, se conoce que los compuestos que disminuyen los niveles de glutatión (GSH) intracelular, pueden potenciar la acción de las drogas antitumorales en ciertos tipos de cáncer. La menadiona (MEN), mediante su ciclo redox metabólico, consume GSH, generando en consecuencia incremento en la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS). El objetivo de este trabajo fue conocer si MEN potencia la respuesta apoptótica inducida por calcitriol en las células tumorales de mama y los mecanismos moleculares involucrados en tal respuesta. Para ello, se emplearon células MCF-7 y MCF-7DR las cuales se cultivaron en DMEM (5% FBS) y se trataron con calcitriol (100 nM), MEN, calcitriol + MEN o vehículo (etanol MEN (5<0.1%) durante 96 horas. La proliferación celular se determinó por la técnica de violeta de cristal, la producción de ROS por citometría de flujo, la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y los niveles de GSH, por espectrofotometría. Los resultados muestran que tanto MEN como calcitriol inhiben el crecimiento de las células MCF-7, siendo este efecto mayor cuando ambas drogas se administran en forma conjunta. Como era esperable, el crecimiento celular de las MCF-7DR no respondió al 1,25(OH)₂D₃, pero fue sensible al tratamiento combinado. La producción de ROS en las células MCF-7 aumentó ligeramente por el tratamiento con 1,25(OH)₂D₃, lo cual se incrementó más aún con el tratamiento conjunto, mientras que en las células MCF7DR, la producción de ROS no se modificó. Las actividades de las enzimas del sistema antioxidante, tales como SOD y GPx, aumentaron con los distintos tratamientos, observándose un acentuado efecto, especialmente sobre GPx, cuando ambas drogas se añadieron simultáneamente al medio de incubación. Los niveles de GSH disminuyeron alrededor del 40% luego del tratamiento con MEN, calcitriol o MEN+calcitriol. En conclusión, MEN potencia el efecto inhibitorio de calcitriol sobre el crecimiento de las células MCF-7 debido a que genera depleción del GSH intracelular que lleva a la producción de ROS, produciéndose el consiguiente estrés oxidativo y el desencadenamiento del incremento de las enzimas involucradas en las defensas antioxidantes como probable mecanismo compensatorio.

Efectos del envejecimiento sobre la activación de p38 MAPK y expresión génica inducida por el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ en células intestinales

Gonzalez Pardo V, Russo de Boland A.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca, Argentina.

En células intestinales, el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) regula la expresión génica vía su receptor nuclear e induce respuestas no transcripcionales rápidas estimulando vías de transducción de señales. En este trabajo, analizamos, por primera vez, alteraciones en la respuesta de p38 MAPK al 1,25(OH)₂D₃ en células intestinales (enterocitos) de rata con el envejecimiento. En enterocitos de ratas jóvenes, la hormona aumenta, en forma dependiente del tiempo y de la dosis, la fosforilación de p38 MAPK, siendo máxima a los 3 min y a 1 nM (+200%). Los niveles basales de p38 MAPK fosforilada son menores en enterocitos de ratas seniles y la

respuesta a la hormona está significativamente disminuida (+50% a 3 min). Esta disminución en los animales seniles no se relaciona con cambios significativos en la expresión proteica de p38 MAPK y no explica la respuesta disminuida al $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En animales jóvenes como seniles, la quelación del Ca_{2+} extra e intracelular y la inhibición farmacológica de c-Src suprimen la activación de p38 MAPK inducida por la hormona, demostrando que el Ca^{2+} y la tirosina citosólica c-Src son requeridos para la completa estimulación de p38 MAPK por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en enterocitos. Otros dos metabolitos de la Vitamina D_3 , 25OHD_3 y $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, también incrementan la fosforilación de p38 MAPK y en magnitud similar al $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, propiedad que se pierde con el envejecimiento. La exposición de los enterocitos a la hormona, también resulta en una rápida inducción de la proteína c-fos (máxima a los 5 min, +300%) y de su ARNm. Con el envejecimiento, los niveles proteicos de c-fos-dependientes de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuyen, pero la expresión de su ARNm no difiere de la de los animales jóvenes. La hormona también incrementa la síntesis de ADN en enterocitos. La respuesta es dependiente de la dosis y disminuye con el envejecimiento. De importancia fisiológica, y de acuerdo al rol mitogénico de las MAP quinasas, este efecto es bloqueado por inhibidores específicos de p38 MAPK y ERK1/2. Alteraciones en la activación de la cascada de p38 MAPK con el envejecimiento podrían afectar la función de las células intestinales.

2008

El calcitriol induce la activación de PKC/PTPALFA/C-SRC upstream a la fosforilación de ERK 1/2 y P38 MAPK en células de músculo esquelético.

Buitrago C, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

El $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 (calcitriol: $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), como otras hormonas esteroideas, modula la expresión génica a través de su receptor intracelular específico (VDR) y también induce respuestas biológicas rápidas no vinculadas con la transcripción, a través de vías de señalización transmembrana. Aunque la existencia del VDR en células musculares esqueléticas ha sido documentada, las acciones específicas del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en estas células target no han sido completamente elucidadas. En diferentes tejidos, el calcitriol promueve respuestas biológicas vía las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), específicamente ERK 1/2 y p38 MAPK. c-Src es miembro de una familia de tirosina quinasas involucradas en la activación de ERK 1/2 y p38 MAPK. La defosforilación de c-Src en residuos de Tyr 527 le permite activarse, por eso c-Src ha sido reportada como un sustrato de la proteína tirosina fosfatasa alfa (PTPalfa) la cual se activa por acción de PKC. Previamente demostramos en células musculares de la línea C2C12 que en la estimulación de ERK 1/2 y p38 MAPK por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ interviene c-Src. En el presente trabajo investigamos los pasos metabólicos previos a la activación de c-Src modulados por el calcitriol en estas células. Observamos que el calcitriol estimula c-Src en forma dependiente de PKC. En consecuencia, investigamos el rol de PTPalfa en la activación de c-Src. Los resultados obtenidos demuestran que el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promueve la fosforilación en Tyr 789 de PTPalfa, la cual es necesaria para estimular a c-Src por defosforilación en tirosina. Un significativo incremento en la actividad fosfatasa de PTPalfa fue observado a los 60 min de tratamiento con calcitriol. Además, se detectó co-localización de PTPalfa y c-Src promovida por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que es suprimida con el compuesto Ro318220, inhibidor específico de PKC. Finalmente, corroboramos la asociación física de PTPalfa con c-Src por ensayos de co-inmunoprecipitación luego del tratamiento de las células con $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el éster de forbol TPA. Concluimos que el calcitriol activa a PKC, la cual induce la actividad quinasa de c-Src a través de la estimulación de PTPalfa, eventos que ocurren upstream en el mecanismo de regulación positiva de ERK 1/2 y p38 MAPK por la hormona.

Calcitriol induce la actividad del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ intestinal sin cambios en los niveles del receptor de vitamina D.

Centeno VA, Picotto G, Pérez A, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Ciencias Médicas, UNC, Córdoba, Argentina.

El calcitriol regula la función de los enterocitos mediante incremento del transporte transcelular de Ca^{2+} por mecanismos genómicos y/o no genómicos, en el que participan segundos mensajeros intracelulares. El mecanismo genómico depende de la unión del calcitriol a una proteína receptora intracelular (VDR) que se fija a elementos de respuesta en el ADN para modular la transcripción de genes específicos. Mediante uno o ambos mecanismos, el calcitriol afecta distintas etapas del transporte transcelular de Ca^{2+} . La salida del catión hacia la lámina propia, a través de la membrana basolateral (MBL), se efectúa por medio de la Ca^{2+} -ATPasa de membrana plasmática y del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1). Poco es lo que se conoce sobre la regulación intestinal de NCX1. Por lo tanto, nuestro objetivo fue establecer los mecanismos de modulación del calcitriol sobre la expresión y la actividad del NCX1 de células epiteliales intestinales. Se usaron pollos controles y raquíticos; estos últimos se trataron con calcitriol y/o vehículo (etanol), y luego, se aislaron las células intestinales. En algunos experimentos las células aisladas se trataron con calcitriol y/o moduladores de las vías de segundos mensajeros. Se midió la actividad NCX1 trabajando en modo reverso, como la diferencia entre la captación de Ca^{2+} en presencia y ausencia de Na^+ en la mezcla de incubación. Los cambios inducidos por la hormona en los niveles de ARNm para el NCX1 se midieron por RT-PCR, y la expresión de la proteína y del VDR por western-blot. Se utilizó ANOVA a una vía y test de Duncan. La actividad basal del NCX1 resultó menor en los enterocitos de animales raquíticos en comparación con los de los animales controles. La administración crónica de 50 UI de vitamina D/día (10 días) o de 1 μg de calcitriol (12 horas) incrementó la actividad NCX1. La exposición de las células intestinales aisladas de manera directa a calcitriol (2 hs), también aumentó la actividad del intercambiador, efecto que pudo ser bloqueado por el tratamiento previo con cicloheximida (CHX), lo cual demostró que la síntesis de proteínas es parte del efecto hormonal. La administración intraperitoneal de calcitriol incrementó los niveles de ARNm para NCX1, y el tratamiento conjunto con CHX no revirtió completamente el efecto de la hormona. Además, el calcitriol incrementó la expresión de la proteína NCX1, efecto que también fue abolido por el tratamiento con CHX, mientras que la expresión del VDR no se modificó por el tratamiento hormonal. Por otro lado, el tratamiento de las células con calcitriol (10^{-8} M) por tiempos cortos (3 a 15 min) resultó en una rápida inducción de la actividad de NCX1, siendo máxima a los 5 minutos. El activador directo de adenilil-ciclasa, forskolina (10 μM), estimuló la actividad del intercambiador. Tanto el inhibidor específico de la proteína quinasa A (PKA), el compuesto Rp-cAMPS (150 μM), como el inhibidor de la proteína quinasa C (PKC), staurosporina (10^{-8} M), bloquearon el efecto del calcitriol sobre la activación rápida de NCX1 inducido por el esteroide. Los resultados sugieren que el calcitriol induce la actividad del NCX1 de intestino por un mecanismo rápido, que involucra las vías de PKA y PKC, y estimula la transcripción del gen NCX1 y de su producto, sin alterar los niveles intracelulares de VDR. Sin embargo, no puede descartarse un aumento en el número de sitios ocupados en el receptor intestinal o algún cambio en la eficiencia de la respuesta luego de la unión de la hormona al VDR. En conclusión, NCX1 podría considerarse "blanco" para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas que mejoren la absorción intestinal de calcio.

El ranelato de estroncio suministrado en la dieta reduce los niveles de 25 hidroxivitamina D en ratas con osteopenia establecida.

Gonzales Chaves MMS^{1,2,5}, Marotte C^{2,5}, Pellegrini GG^{1,2}, Friedman SM¹, Pighin A⁴, de Landeta MC⁴, Mandalunis P³, Zeni SN^{1,2,5}.

1.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Sección de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 4.Departamento de Ciencias Básicas y Analíticas. Universidad de Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina. 5.CONICET. Argentina.

En estudios previos utilizando un modelo de ratas ovariectomizadas con osteopenia establecida encontramos que el estado de vitamina D (por ej. normal o insuficiencia) modifica la recuperación de masa ósea por la terapia con bifosfonatos (Bone 39:837, 2006). Usando este modelo investigamos si la recuperación ósea por tratamiento con Ranelato de Estroncio (SrRa) seguía el mismo patrón. Para obtener grupos osteopénicos con repleción o depleción de vit D, a los 15 días post cirugía y durante 45 días, 20 ratas OVX fueron alimentadas con una dieta conteniendo 200 UI % D (+D) y 20 con una dieta sin vitamina D (-D). Durante 45 días adicionales, 10 ratas -D y 10 +D fueron tratadas con dieta (+D) conteniendo RaSr (900 mg/kg/d) (+ RaSr) o no (-RaSr) obteniendo 4 subgrupos. Un grupo SHAM (n=10) se tomó como control. A los 0, 60 y 105 días se realizó una densitometría de esqueleto total (DMO) y se midió el contenido mineral óseo de esqueleto total (teBMC) por DXA. Se midió 25OHD por RIA (Diasorin); Ca por espectrofotometría de absorción atómica (AAS) y P por colorimetría (Winer UV). Al día 105 se sacrificaron y se determinó el volumen total de la tibia (BV/TV) por histología y Sr en tibia por AAS. Resultados (media $\pm$ DS) Control +D+RaSr -D+RaSr +D-RaSr -D-RaSr Sr en tibia (ppm) 10.7 $\pm$ 0.3a 488.5 $\pm$ 32.0b 511.9 $\pm$ 31.3b 12.5 $\pm$ 0.3c 16.3 $\pm$ 0.2c Delta teBMC (mg)(105-60)ds -0.18 $\pm$ 0.08a 1.07 $\pm$ 0.11b 1.13 $\pm$ 0.30b 0.08 $\pm$ 0.16c -0.54 $\pm$ 0.27d BV/TV (%) 27.1 $\pm$ 2.9a 4.2 $\pm$ 1.2b 4.4 $\pm$ 1.3b 2.8 $\pm$ 0.4c 2.5 $\pm$ 0.3c 25OHD a T:105 17.9 $\pm$ 0.9a 9.8 $\pm$ 0.7b 6.3 $\pm$ 0.9c 18.6 $\pm$ 0.3a 6.4 $\pm$ 0.1c Las letras diferentes indican una p<0.05. No existieron diferencias significativas en el cambio teBMC (105-60 días), Sr óseo y BV/TV entre los grupos tratados +SrRa alimentados con -D o +D. El volumen óseo fue 50% mayor en +RaSr que en -RaSr pero sólo representó el 10 % de los niveles del grupo SHAM. Los niveles de 25OHD fueron significativamente mayores en los grupos +D respecto de -D, sin embargo se observó que fueron menores en +D+RaSr que en ratas +D-RaSr (p<0.05). Conclusiones: bajo nuestras condiciones experimentales el Sr podría ser incorporado al hueso formado independientemente del estado de vitamina D. Sorprendentemente encontramos una disminución en los niveles de 25OHD de suero de ratas +D tratadas con +RaSr respecto de las que no lo recibieron. Este resultado sugiere tal como previamente fue encontrado en pollos (efecto no publicado previamente en ratas), una inhibición del metabolismo de la Vit. D por el Sr afectando la actividad de las enzimas citocromo P450 dependientes como la 25hidroxilasa hepática (J Biol Chem 247:5520, 1972). CONICET: PIP 6483.

Vitamina D y actividad de malato deshidrogenasa mitocondrial: mecanismos moleculares de su modulación en el intestino.

Pérez A del V, Centeno VA, Tolosa de Talamoni NG.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

En trabajos previos realizados en nuestro laboratorio, se demostró que el tratamiento con colecalfierol ó 1,25(OH)₂ D₃ a pollos deficientes en vitamina D (D-deficientes) incrementa la actividad específica de las oxidoreductasas del ciclo de Krebs: oxoglutarato deshidrogenasa (OGDH), isocitrato deshidrogenasa (ICDH-NAD) y malato deshidrogenasa (MDH-NAD). En este trabajo, se trató de dilucidar los mecanismos moleculares mediante los cuales el 1,25(OH)₂D₃ regula la actividad de la MDH-NAD. Se utilizaron pollos Cobb Harding como animales de experimentación. En células epiteliales intestinales aisladas de animales raquícticos se evaluaron los efectos no genómicos del 1,25(OH)₂D₃ mediante el tratamiento "in vitro" con la hormona. Para estudiar los mecanismos genómicos, se empleó cicloheximida (CHX) tanto en animales raquícticos controles como tratados con colecalfierol ó 1,25(OH)₂D₃. Se determinó la actividad de la MDH-NAD por espectrofotometría, y se analizó la expresión génica de la enzima mediante la técnica de RT-PCR. Los resultados muestran que la actividad MDH-NAD no se modificó por el tratamiento "in vitro" con 1,25(OH)₂D₃ a los 15 minutos de incubación (raquícticos: 0,132 umoles de NAD/min/mg de proteínas; +1,25D₃: 0,124 umoles de NAD/min/mg de proteínas), aunque mostró una tendencia a incrementar por el tratamiento a los 90 minutos de incubación. CHX disminuyó la actividad de la enzima en sobrenadantes de extractos mitocondriales, tanto de animales deficientes en vitamina D como de deficientes en vitamina D tratados con colecalfierol (-D: 100,4%, -D+CHX: 62%, +D: 143%, +D+CHX: 78%; +D: p<0,01 vs -D, -D+CHX, +D+CHX; ANOVA y Test "post hoc" de Duncan).

Con respecto a la expresión del ARNm de la MDH-NAD, el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no modificó la expresión génica. En conclusión, el incremento en la actividad MDH-NAD de mitocondrias de enterocitos por el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, no sería a través de mecanismos de acción rápida. La inhibición de la síntesis proteica producida por CHX abolió el efecto del colecalciferol sobre la actividad MDH, involucrando la participación de un mecanismo de acción genómica. El tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no modificó la expresión del ARNm de la enzima, por lo que es posible que el colecalciferol participe en la regulación de la actividad de la MDH-NAD a nivel de la traducción y/o postraducción. Trabajo subsidiado por SECYT (UNC) (Dra. A del V Pérez). La Dra. N Tolosa de Talamoni es miembro de Carrera del Investigador Científico del CONICET y la Dra. V Centeno es becaria Post-Doc de SECYT (UNC).

2009

Modelos experimentales en ratas adultas de deficiencias: nutricionales (vitamina D y/o proteína) y hormonales (estrógenos) que influyen en los cambios en masa ósea.

Marotte C^{1,4}, Gonzales Chaves MMS^{1,3,4}, Pellegrini GG^{1,3}, Mandalunis P², Friedman SM³, Zeni SN^{1,3,4}.

1.Sección de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Cátedra de Histología, FOUBA, Argentina. 3.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, FOUBA, Argentina. 4.CONICET, Argentina.

La población añosa habitualmente presenta baja ingesta de alimentos junto a una baja exposición solar, lo que contribuiría a la alta prevalencia de osteopenia y riesgo de fracturas observadas en dicha población. Para evaluar la influencia de baja ingesta proteica y/o bajo aporte de vitamina D en la patogénesis de osteoporosis se realizó el presente modelo experimental en ratas hembras adultas. De un total de 40 ratas Wistar (300 ± 50 g), se les practicó una ovariectomía bilateral (OVX) a 20 animales, y al resto una operación simulada (SHAM). Durante los 15 días posteriores todos ellos se alimentaron con una dieta comercial (Granave SA, Bs.As.) que aportaba 15% de proteínas y 200UI% de vitamina D. Luego, los animales se dividieron en 4 grupos que se alimentaron con la dieta explicitada durante un período adicional de 45 días: 1) SHAM+15+D: control (15% caseína) y 200UI% de vitamina D. 2) SHAM+2.5+D: 2.5% de caseína y 200UI% de vitamina D. 3) SHAM+2.5-D: 2.5% de caseína y sin aporte de vitamina D (0UI%). 4) OVX+2.5+D: 2.5% de caseína y 200UI% de vitamina D. 5) OVX+2.5-D: 2.5% de caseína y sin aporte de vitamina D (0UI%). Basalmente (Tb) y al final (Tf) se midió densidad mineral (DMO) y contenido mineral (CMO) óseos de esqueleto total (DMOet y CMOet, respectivamente) por DXA (Software especial para pequeños animales, Lunar DPX). La DMO de tibia proximal (DMOtp) se evaluó sobre la pantalla utilizando una ventana (ROI). Se calculó la diferencia entre Tf y Tb. Basalmente y Tf se determinó en suero: Calcio (Ca), fósforo (P), 25hidroxivitamina D (25OHD), fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (BGP). A Tf se extrajeron las tibias donde se midió volumen óseo total (BV/TV %) histológicamente. Se aplicaron los principios de cuidado de animales de laboratorio (National Institute of Health 85-23,1985). Resultados (promedio $\pm$ error standard).

	SHAM+ 15+D	SHAM+ 2.5+D	SHAM +2.5-D	OVX +2.5+D	OVX +2.5-D
25(OH)D (ng/dl)	29,4 $\pm$ 6,1a	50,0 $\pm$ 0,2b	29,4 $\pm$ 1,5a	8,6 $\pm$ 2,5c	10,3 $\pm$ 4,5c
Cas (mg/dl)	10,0 $\pm$ 0,2a	10,0 $\pm$ 0,1a	9,9 $\pm$ 0,6a	9,3 $\pm$ 0,1b	9,8 $\pm$ 0,1a
FAO (IU/l)	39,7 $\pm$ 5,4a	39,7 $\pm$ 4,6a	58,0 $\pm$ 4,9b	57,0 $\pm$ 4,0b	66,4 $\pm$ 6,5b
CMOet (f-b)(mg)	2,3 $\pm$ 0,3a	2,0 $\pm$ 0,3a	0,4 $\pm$ 0,4b	0,5 $\pm$ 0,1b	0,2 $\pm$ 0,2bc
DMOtp (f-b)(mg/ cm ²)	55,0 $\pm$ 16,2a	23,0 $\pm$ 10,1b	-25,8 $\pm$ 11,7c	-3,0 $\pm$ 0,4d	-40,7 $\pm$ 13,7e
BV/TV (%)	25,0 $\pm$ 4,0a	9,4 $\pm$ 1,4b	3,1 $\pm$ 1,5c	5,3 $\pm$ 2,6c	1,0 $\pm$ 0,4d

Letras diferentes corresponden a una $p < 0.05$

La tabla muestra que los niveles de 25(OH)D se encuentran significativamente disminuidos en los animales alimentados sin vit. D. La FAO se encontró elevada en los animales SHAM+2.5%-D y en ambos grupos OVX, respecto del control y SHAM+2.5%+D. La DMOtp y el BV/TV disminuyeron significativamente en todos los grupos respecto del control en forma paralela a la inclusión de

deficiencias. Conclusiones: La deficiencia de proteína en ratas hembras SHAM induce la pérdida de masa ósea. Este efecto influiría en el desarrollo de osteopenia especialmente a nivel de un hueso metabólicamente activo como el trabecular (evaluado por una disminución en la DMO de tibia proximal y volumen óseo). La deficiencia adicional de vitamina D agrava el cuadro, condición que se acentúa aún más en condiciones de depleción estrogénica.

Comparación en la recuperación de los niveles séricos de 25OHD por consumo diario de vitamina D₂ o D₃, en un modelo experimental de insuficiencia de vitamina D y osteopenia establecida.

Gonzales Chaves M^{1,2,3}, Marotte C^{1,2}, Pellegrini G^{1,3}, Friedman S³, Zeni S^{1,2,3}

1.Sección Osteopatías Médicas,Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.CONICET, 3.Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Estudios en humanos, han sugerido que el colecalciferol (D₃) es más efectivo que el ergocalciferol (D₂) para mejorar y mantener los niveles de 25OHD en suero. En este sentido se ha sugerido que la D₃ es casi dos veces más potente que la D₂ en el incremento en suero de la 25(OH)D, tanto cuando se administra por vía oral o intramuscular (J Clin Endocrinol Metab 93:3015,2008). Con el objetivo de determinar experimentalmente si se cumple dicha relación hemos realizado el siguiente estudio experimental utilizando nuestro modelo de insuficiencia de vit D y osteopenia establecida (Bone 39: 837-844, 2006). Se estudiaron 64 ratas Wistar adultas (200±50 g), 32 de las cuales fueron ovariectomizadas (OVX) y 32 sufrieron una operación simulada (SHAM). Durante 15 días postcirugía todas las ratas se alimentaron con una dieta comercial (Granave SA, Bs As) que aportaba 15% de proteínas, 200 UI% de vitamina D y 0.6% de calcio. Luego por un período adicional de 45 días se les dio una dieta semisintética con la misma composición en todos los nutrientes sin el aporte de vitamina D (0UI%). Cumplido este término se las dividió en 4 grupos, a los cuales se las alimentó con una dieta conteniendo 200UI% de vitamina D₂ ó D₃ (OVX + vitamina D₂, OVX + vit D₃, SHAM + vit D₂ y SHAM + vit D₃). Al inicio de la experiencia se tomaron aleatoriamente 3 animales de cada grupo para obtener un nivel basal de vitamina D. Luego de la cirugía y en cada grupo por separado se analizaron a los 60, 85 y 105 días de la experiencia los niveles séricos de 25OHD (ng/ml). Para ello se utilizó una metodología el equipo comercial que en la actualidad se considera confiable para evaluar por igual los niveles de 25OHD₃ y 25OHD₂ (¹²⁵I RIA Kit, DiaSorin, Stillwater, MN, USA). Los resultados de vitamina D fueron los siguientes (x ± ES): Basal 19.2±0.3

	T:60	T:85	T:105
OVX+D ₂	5.0±0.9a	16.6±1.5b	15.5±0.3b
OVX+D ₃	5.0±0.6a	15.1±0.6b	15.9±1.0b
SHAM+D ₂	4.8±0.5a	14.7±1.4b	15.5±0.9b
SHAM+D ₃	6.0±1.2a	16.9±2.1b	18.0±1.3b

Letras diferentes indican un p<0.05

Los resultados indican que no existen diferencias en los niveles de 25HOD a los distintos tiempos de tratamiento en animales alimentados con vitamina D₂ respecto de los alimentados con vitamina D₃. Conclusiones: Bajo nuestras condiciones experimentales la vitamina D₂ suministrada diariamente presentó la misma potencia para mantener y elevar los niveles de 25HOD que la vitamina D₃, tanto en los animales con niveles estrogénicos normales como aquellos con depleción estrogénica. PIP 6483.

2010

El calcitriol en combinación con DL-butionina-S,R-sulfoximina inducen alteraciones en la proliferación, estado redox y diferenciación de células neoplásicas intestinales.

Liaudat AC, Bohl LP, Tolosa de Talamoni NG, Picotto G.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

El cáncer colorrectal es considerado un proceso multifacético caracterizado por alteración de la proliferación celular, escape de la regulación del crecimiento por contacto, formación de estructuras adenomatosas y futuras transformaciones malignas. La incidencia y la prognosis de esta enfermedad, como así también del cáncer de mama, próstata y del melanoma, están en estrecha relación con los niveles plasmáticos de vitamina D₃. En los últimos años se han descrito varias acciones no clásicas del metabolito activo de la vitamina D, el 1,25(OH)₂D₃, también denominado calcitriol. Entre ellas se destacan la modulación del crecimiento y la adhesión celular de varios tipos celulares benignos y malignos. Por otra parte, en cánceres resistentes a los tratamientos convencionales con radioterapia y quimioterapia, la inclusión de drogas oxidantes tal como D,L-butionina-S,R-sulfoximina (BSO) aumenta la sensibilidad de las células neoplásicas a los tratamientos. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar el efecto del calcitriol y BSO sobre la proliferación de las células de cáncer de colon y evaluar los posibles mecanismos involucrados. Para ello, las células Caco-2, derivadas de adenocarcinoma humano, se trataron con calcitriol (1-200 nM), BSO (2-500 µM), con ambas drogas o su vehículo a distintos tiempos de exposición. La proliferación celular se determinó por la técnica de cristal violeta. La actividad de las enzimas del sistema antioxidante superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), como así también de la enzima marcadora de diferenciación celular fosfatasa alcalina (FAL) y los niveles de glutatión (GSH) se midieron por espectrofotometría. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante el test de ANOVA a una vía seguido del test de Bonferroni como post-hoc. Los resultados demuestran que tanto calcitriol como BSO inhibieron el crecimiento de las células Caco-2, efecto que resultó dependiente del tiempo y de la concentración de droga utilizada. El contenido total de GSH disminuyó a las 6 hs de tratamiento con BSO y con el tratamiento combinado. A las 96 hs se observó aumento en la actividad de FAL en las células tratadas con 1,25(OH)₂D₃ y con ambas drogas. La actividad de CAT aumentó sólo con el tratamiento combinado y la actividad SOD no se modificó. En conclusión, BSO incrementa el efecto antiproliferativo del calcitriol sobre las células Caco-2 mediante aumento del estrés oxidativo, el cual puede ser sólo parcialmente compensado por el sistema enzimático antioxidante. El incremento de FAL sugiere una inducción de la diferenciación celular. Este trabajo fue subsidiado por FONCYT, CONICET, MINCYT (Córdoba) y SECYT (UNC), Argentina. La Prof. Dra. Nori Tolosa de Talamoni y la Dra. Gabriela Picotto son miembros de la Carrera de Investigador Científico de CONICET.

Suplementación con vitamina D₂ o vitamina D₃ en dosis diarias: ¿son equivalentes?

Seijo M, Mastaglia SR, Somoza J, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Existen datos controvertidos sobre la forma de administración y la equivalencia entre las dosis necesarias de vitamina D₂ (D₂) y vitamina D₃ (D₃) para obtener niveles adecuados de 25 hidroxivitamina D (25OHD). Los objetivos del presente trabajo fueron 1: comparar la eficacia de 800UI diarias de D₂ y D₃ sobre los niveles de 25OHD en mujeres clínicamente sanas > de 65 años. 2: evaluar la eficacia de la administración tanto en gotas como en comprimidos de vitamina D. Población y métodos: se evaluó a 27 mujeres ambulatorias, de edad promedio (X±DS) 77.1±6.8 años durante 45 días en los meses de invierno (junio a agosto). Los criterios de exclusión fueron: cualquier condición o medicación que afectara el metabolismo mineral y óseo y haber recibido suplementación con vitamina D durante los 12 meses previos al estudio. Se les realizó un laboratorio en sangre: calcio, fósforo, 25OHD, fosfatasa alcalina ósea y en orina, índice calciuria

/creatininuria antes de iniciar el estudio para descartar alteraciones del metabolismo mineral. Posteriormente se las dividió en 2 grupos (G) de suplementación oral con vitamina D: G1: 800UI/día de D₃ en comprimidos y G2: 800 UI/día de D₂ en gotas. Se tomaron muestras basales (previo a la suplementación con vitamina D) y a los 7, 28 y 45 días. Ambos grupos recibieron 500 g calcio por día. Se excluyeron 3 pacientes del análisis, dos de G1 por no tomar la medicación (o por falta de compliance) y otra por posible hiperparatiroidismo primario. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 11.0 Chicago, IL, USA. Las comparaciones fueron realizadas usando un test no paramétrico, no apareado (Mann-Whitney) y un test no paramétrico, apareado (Wilcoxon). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Resultados: básicamente se observó un 91.7% de la población con niveles de insuficiencia (< 20 ng/ml) de vitamina D. Los valores de 25OHD del grupo total fueron: $13,4 \pm 4,8$ ng/ml (rango: 5,2-22,5 ng/ml) no encontrándose diferencias significativas de 25OHD en los niveles basales entre los grupos (Tabla). Se observó un aumento precoz (día 7) de los valores de 25OHD en G1. A los 45 días de tratamiento se mostraron aumentos significativos de los niveles de 25OHD en ambos grupos analizados (Tabla). Al comparar entre los grupos, G1 mostró un mayor aumento de 25OHD que G2 en todos los tiempos estudiados (Tabla). Se observó en ambos grupos pacientes no respondedoras: G1: 1 paciente (12.5%) y G2: 6 pacientes (37.5%). Las otras variables bioquímicas analizadas se mantuvieron dentro de valores normales.

	25OHD Basal	25OHD día 7	25OHD día 28	25OHD día 45
Grupo 1 (n=8)	14,0 $\pm$ 4,8	18,6 $\pm$ 5,2 ¹	21,5 $\pm$ 3,6 ¹	22,9 $\pm$ 4,6 ^{1,2}
Grupo 2 (n=16)	12,6 $\pm$ 4,5	12,7 $\pm$ 3,1*	14,8 $\pm$ 5,2* ¹	16,3 $\pm$ 5,4* ^{1,2,3}

* $p < 0,001$ vs Grupo 1. ¹ $p < 0,02$ vs basal; ² $p < 0,05-0,02$ vs día 7; ³ $p < 0,02$ vs día 28

Conclusiones: 1- Se confirma la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres ambulatorias > de 65 años. 2- 800UI D₂ diarias resultaron menos efectivas que 800UI D₃ para aumentar los niveles séricos de 25OHD y ambas fueron insuficientes a los 45 días para alcanzar niveles adecuados de 25OHD en este grupo de mujeres con deficiencia de vitamina D₃. Las menores concentraciones de 25OHD obtenidas con 800UI D₂ podrían deberse a diferentes preparados farmacológicos (gotas vs comprimidos) o diferencias intrínsecas de la potencia de D₂ y D₃. Proyecto realizado con subsidio ANPCyT - PICT 523 y colaboración agencia PAMI Capital Federal.

La cantidad diaria administrada de vitamina D sería un factor importante para igualar la efectividad del colecalciferol y ergocalciferol.

Gonzales Chaves MMS^{1,2,3}, Marotte C^{1,2,3}, Pellegrini GG^{1,2,3}, Friedman SM³, Zeni SN^{1,2,3}

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.CONICET. 3.Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Algunos autores consideran que D₂ y D₃, a igualdad de dosis diaria, presentan la misma efectividad para elevar y mantener los niveles séricos de 25OHD (Holick, 2008). Sin embargo otros autores sugieren que D₃ es más efectiva que D₂ (Romagnoli, 2008). Objetivo: Determinar en un modelo de insuficiencia de D y osteopenia establecida (Bone, 2006) si la efectividad de la D₂ y D₃ varía en función de la cantidad diaria administrada. Se estudiaron 128 ratas Wistar adultas (200 $\pm$ 50 g), 64 fueron ovariectomizadas (OVX) y 64 sufrieron una operación simulada (SHAM). Durante 15 días postcirugía todas recibieron una dieta comercial (Granave SA, Bs As) que aportaba los nutrientes necesarios según los estándares internacionales. Luego adicionalmente por 45 días recibieron una dieta semisintética según AIN97 sin D (0UI%), para desarrollar insuficiencia. A los 60 días se las dividió en 2 grandes grupos: A: 100IU% y B: 200IU% de D₂ ó D₃, respectivamente. Inicialmente en 16 ratas al azar se determinó el nivel basal de 25OHD (ng/ml) (¹²⁵I RIA Kit, DiaSorin, Stillwater, MN, USA) y luego se evaluó este metabolito en todas las ratas a los 60, 85 y 105 días de experiencia. Los resultados longitudinales de los niveles de 25OHD (ng/ml) fueron los siguientes (x $\pm$ ES):

Grupo A	T=60	T=85	T=105	Grupo B	T:60	T:85	T:105
OVXD ₃	6,0±0,7a	12,9±2,5c	14,5±2c	OVXD ₃	5,0±0,6a	15,1±0,6b	15,9±1,0b
OVXD ₂	6,4±0,5a	8,9±1,0b	8,7±0,9b	OVXD ₂	5,0±0,9a	16,6±1,5b	15,5±0,3b
SHAMD ₃	7,0±0,4a	11,6±1,0c	14,0±1,9c	SHAMD ₃	6,0±1,2a	16,9±2,1b	18,0±1,3b
SHAMD ₂	6,0±0,5a	7,7±0,9b	8,1±0,7b	SHAMD ₂	4,8±0,5a	14,7±1,4b	15,5±0,9b

Letras diferentes indican un $p < 0,05$

Los niveles basales de 25OHD fueron: 19,2±0,3 ng/ml; a T=60 no existieron diferencias entre los grupos estudiados. El grupo B no presentó diferencias en los niveles de 25OHD desde el día 85 y hasta el final de la experiencia; en cambio, en el grupo A los niveles de 25OHD alcanzados por aquellos animales que recibieron D₃ fueron significativamente mayores que aquellos que recibieron D₂. Conclusiones: Bajo nuestras condiciones experimentales, en condiciones de insuficiencia de D, la D₃ y D₂ tendría diferente efectividad según la cantidad diaria administrada. PIP 6483

2011

El genotipo GG del sitio polimórfico Cdx-2 del gen del receptor de vitamina D se asocia con mayor recambio óseo en pacientes con síndrome de Turner.

Peralta López M¹, Miras M², Centeno V¹, Silvano L², Pérez A¹, Muñoz L², Sobrero G², Tolosa de Talamoni N¹.

1.Laboratorio de Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. 2.Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

En nuestro laboratorio se mostró asociación de los polimorfismos BsmI y FokI del gen del receptor de vitamina D (VDR) con la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con síndrome de Turner (ST). El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación del polimorfismo Cdx-2 del gen del VDR con la DMO, marcadores de formación y resorción ósea y otros parámetros bioquímicos del hueso en pacientes con ST. Métodos: Se amplificó el ADN de 60 pacientes ST (15±7 años) y de 59 controles (17±8 años) y se analizaron los genotipos utilizando sondas Taqman mediante PCR en tiempo real. Se determinó DMO femoral y lumbar y Ca, P, PTH, osteocalcina y β -crosslaps en suero. Resultados: Los genotipos se distribuyeron de manera similar en ambos grupos de mujeres. No existió asociación entre los genotipos de Cdx-2 y la DMO. El genotipo GG se asoció a niveles superiores de osteocalcina (92,75±6,99 ng/ml vs GA: 63,04±8,24 ng/ml; $p < 0,01$) y de β -crosslaps (1,47±0,12 ng/ml vs GA: 1,07±0,11 ng/ml; $p < 0,05$). El incremento de ambos marcadores sugiere un mayor recambio óseo, que podría conducir a desmineralización ósea en estas pacientes con ST portadoras del genotipo GG.

Alteraciones de la viabilidad, el ciclo celular y la expresión del gen TRPV6 producidas por calcitriol y BSO en células de cáncer de mama MCF-7.

Bohl L¹, Liaudat A¹, Picotto G¹, Marchionatti A¹, Rodríguez V¹, Narvaez C², Welsh J², Tolosa de Talamoni N¹. 1.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina. 2.University at Albany, USA.

El calcitriol, la forma hormonal y activa de la vitamina D, está siendo evaluado como agente anti-cáncer por sus acciones anti-proliferativas, pro-apoptóticas y pro-diferenciadoras sobre varias líneas celulares malignas. Este efecto podría ser aumentado con drogas como L-Butionina-S,R-Sulfoximina (BSO) que inhibe la síntesis de glutatión (GSH), tripéptido natural abundante con propiedades antioxidantes. Dado que un alto porcentaje de casos de cáncer de mama diseminados presentan en algún momento de su evolución metástasis ósea, el estudio de los efectos de drogas que puedan ser utilizadas en el futuro como anticancerígenas resulta de utilidad para evitar las complicaciones óseas asociadas al cáncer. El objetivo de este estudio fue conocer las acciones del calcitriol y del BSO, en forma individual o conjunta, sobre las células de cáncer de mama MCF-7. Las células se trataron con calcitriol 100 nM, BSO 20 μ M o ambas drogas a diferentes tiempos de

exposición. El crecimiento celular se estudió con la técnica violeta de cristal. El contenido de GSH se midió por espectrofotometría y la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) por citometría de flujo. La apoptosis se estudió mediante el análisis de la morfología celular (contraste de fase y tinción con Hoechst) y técnicas inmunocitoquímicas (citocromo c y TUNEL). El porcentaje de células en cada fase del ciclo celular se midió por citometría de flujo y la expresión del gen TRPV6 se estudió por PCR en tiempo real. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA y se utilizó el test de Bonferroni como test post-hoc (significancia a $p < 0,05$). L-BSO, calcitriol y ambas drogas administrados en forma conjunta tuvieron un efecto de inhibición sobre la viabilidad de las células MCF-7 tratadas durante 96 hs. Este resultado también fue evidente a las 72 hs en células tratadas con calcitriol o con la combinación de drogas. El BSO produjo una disminución significativa de los niveles de GSH a las 48, 72 y 96 hs de tratamiento, este efecto se observó con el tratamiento combinado y en las células tratadas durante 72 y 96 hs con calcitriol. Las células expuestas durante 96 hs tanto al calcitriol como al calcitriol+BSO tuvieron porcentajes elevados de ROS con respecto a las tratadas con vehículo. Hubo incremento de la proporción de células en la fase G1 del ciclo celular en las MCF-7 tratadas con calcitriol y calcitriol+BSO durante 72 hs. Algunas células tratadas con calcitriol y calcitriol+BSO durante 96 hs exhibieron condensación del citoplasma, núcleos con el material genético fragmentado, cuerpos apoptóticos y cambio de la localización del citocromo c. La expresión del gen TRPV6 fue aproximadamente seis veces mayor en las células tratadas con calcitriol o calcitriol+BSO durante 96 hs en comparación con las controles. Estos resultados indican que calcitriol y BSO provocan inhibición del crecimiento de las células MCF-7 a causa de un desequilibrio en el estado redox celular debido a la caída de los niveles de GSH y a la aparición de ROS. Además, el arresto de células en la fase G1 del ciclo celular provocado por el calcitriol y calcitriol+BSO contribuiría a la inhibición del crecimiento celular. La fragmentación del ADN y la liberación del citocromo c desde las mitocondrias pone en evidencia que la apoptosis estaría involucrada en el efecto antiproliferativo de calcitriol y calcitriol+BSO. La expresión significativamente mayor del gen del canal de calcio TRPV6 en las células tratadas con calcitriol y el tratamiento combinado durante 96 hs indica un posible rol del ión en la muerte celular producida por estas drogas.

Participación de NF κ B en la inhibición del crecimiento inducida por 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamina D $_3$ en sarcoma de Kaposi.

González Pardo V, D'Elia N, Boland R, Russo de Boland A.

Departamento de Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Estudios epidemiológicos y clínicos han evidenciado que la forma hormonalmente activa de la vitamina D $_3$, 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamina D $_3$ (1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), además de desempeñar un papel central en el control de la homeostasis del calcio, participa en varios mecanismos moleculares implicados en la transformación de las células tumorales. Previamente demostramos que la hormona tiene efectos antiproliferativos en el crecimiento de las células endoteliales transformadas por el receptor viral acoplado a proteína G asociado al sarcoma de Kaposi (SVEC-vGPCR). En este trabajo, investigamos el mecanismo por el cual el 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ ejerce sus efectos inhibiendo el crecimiento celular. Estudios tiempo y dosis respuesta, utilizando QRT-PCR y Western blot, demostraron que la hormona redujo significativamente NF κ B y aumentó I κ B α a nivel del ARNm y proteína en SVEC-vGPCR, mientras que en las células no transformadas solamente I κ B α aumentó significativamente. El efecto más potente se observó a 16 horas y 10 nM 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. Además, por microscopía confocal, se comprobó inhibición de la translocación de NF κ B al núcleo y por un mecanismo independiente de la asociación de NF κ B con el receptor de la vitamina D $_3$ (VDR). El aumento de I κ B α inducido por la hormona requirió la síntesis *de novo* de proteínas, y fue independiente de las vías MAP quinasas y PI3K/Akt. En conjunto, estos resultados sugieren que los efectos antiproliferativos del 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ en el modelo celular del sarcoma de Kaposi es producido por la regulación negativa de la vía NF κ B.

2012

Butionina-S,R-sulfoximina aumenta el efecto inhibitorio del 1,25(OH)₂D₃ sobre el crecimiento de células de cáncer de mama con diferentes fenotipos.

Marchionatti A, Bohl L, Liaudat A, Picotto G, Rodríguez V, Narvaez C, Welsh J, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina; University at Albany, USA.

Numerosos trabajos científicos describen efectos del 1,25(OH)₂D₃ sobre la proliferación, diferenciación, apoptosis, angiogénesis e invasión de células de cáncer de mama. Algunas respuestas se han confirmado *in vivo* pero acompañadas por un incremento indeseado en la calcemia de los animales de experimentación. Nuestra hipótesis es que el tratamiento conjunto de calcitriol con drogas que deplecionan glutatión (GSH) podría potenciar el efecto antiproliferativo del calcitriol, lo que permitiría emplear dosis más bajas del secoesteroide reduciéndose el efecto hipercalcemiante. En nuestro laboratorio se ha demostrado que butionina-S,R-sulfoximina (BSO), droga que disminuye el GSH intracelular, incrementa la acción antiproliferativa del 1,25(OH)₂D₃ en células de cáncer de mama MCF-7. Este efecto se produce por desequilibrio en el estado redox celular (debido principalmente a la generación de ROS) y arresto de las células en la fase G1 del ciclo celular (Bohl. y col., Cancer Inv., en prensa, 2012). El objetivo de este trabajo fue profundizar en los mecanismos moleculares inducidos en las células MCF-7 por el BSO y/o 1,25(OH)₂D₃ y extender el uso combinado de estas drogas a otras líneas celulares de cáncer de mama. Las células MCF-7 (modelo de tumor mamario positivo para el receptor de estrógeno), MCF-7DR (resistentes al 1,25(OH)₂D₃) y HMLER (modelo de tumor mamario triple negativo) se trataron con calcitriol 100 nM, BSO 20 μM o ambas drogas durante 4 días. El crecimiento celular se estudió con la técnica violeta de cristal. En las células MCF-7, la actividad de la enzima del sistema antioxidante superóxido dismutasa (SOD) se determinó por espectrofotometría. La apoptosis se estudió mediante detección de caspasas activas *in situ* (microscopía de fluorescencia) y la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2 (RT-PCR en tiempo real). Los resultados se evaluaron mediante ANOVA seguido del test post-hoc de Bonferroni (significancia a p<0,05). BSO, 1,25(OH)₂D₃ y ambas drogas en forma conjunta inhibieron la viabilidad de las células MCF-7 y HMLER tratadas durante 96 hs. Las células HMLER fueron más sensibles al BSO que al 1,25(OH)₂D₃. El calcitriol provocó efecto mínimo sobre el número de células MCF-7DR y el BSO tuvo acción antiproliferativa pequeña que fue ligeramente mayor en las células co-tratadas. La actividad de la SOD fue mayor en las células MCF-7 expuestas al 1,25(OH)₂D₃ durante cuatro días y esta respuesta fue significativamente superior en las tratadas con ambas drogas. Se midieron valores de fluorescencia mayores (caspasas activadas) en las células MCF-7 tratadas con calcitriol y BSO durante tres y cuatro días. El tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ durante 96 hs también indujo la activación de las caspasas en las MCF-7. El 1,25(OH)₂D₃ y el 1,25(OH)₂D₃+BSO ocasionaron disminución en la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2. En conclusión, el mayor efecto inhibitorio provocado por el co-tratamiento de las células MCF-7 con ambas drogas es provocado por un desequilibrio en el estado redox celular. La disminución en la expresión del gen antiapoptótico Bcl2 y la activación de las caspasas en las células MCF-7 tratadas con 1,25(OH)₂D₃ y 1,25(OH)₂D₃+BSO corroboran que el efecto sobre el crecimiento es mediante apoptosis. Finalmente, el uso combinado de las drogas permitiría disminuir la dosis de calcitriol evitando el desbalance en el metabolismo del calcio y podría ser de utilidad para combatir células que hayan adquirido resistencia al 1,25(OH)₂D₃ y tumores de mama triple negativos.

2013

El VDR participa en la regulación del ciclo celular impartida por el $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 en células de músculo esquelético.

Irazoqui AP, Boland RL, Buitrago CG

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

Previamente, informamos que el receptor de la vitamina D (VDR) participa en eventos no transcripcionales desencadenados por la hormona $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 ($1,25\text{D}$) en células de músculo esquelético. Además, en diferentes estudios, demostramos que el $1,25\text{D}$ promueve la proliferación y la diferenciación celular, pero no investigamos en profundidad las acciones de la hormona en estos procesos celulares. En este trabajo presentamos datos que indican que el VDR también ejerce un rol en el mecanismo por el cual el $1,25\text{D}$ estimula la miogénesis. Para investigar la participación de este receptor en la regulación del ciclo celular por la hormona, se redujo significativamente la expresión del VDR. Esto se logró por infección de los mioblastos murinos de la línea C2C12 con partículas lentivirales que contienen el plásmido pLKO.1 con la capacidad de expresar un ARN corto de silenciamiento contra el VDR murino. En estas células [C2C12 (-VDR)] el receptor de la vitamina D fue silenciado en un 80% aproximadamente. Los estudios de la progresión del ciclo celular, llevados a cabo por citometría de flujo usando el colorante yoduro de propidio, evidenciaron que el tratamiento con la hormona provocó un pico máximo de la fase S seguido de un arresto celular en la fase G0/G1, resultando ambos eventos dependientes de la expresión del VDR. Las investigaciones de los cambios en los niveles de expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular, realizadas por *immunoblotting*, mostraron que el $1,25\text{D}$ aumenta los niveles proteicos de la ciclina D_3 y no modifica los de la ciclina D1 durante el arresto de las células en la fase G0/G1. La sobreexpresión de la ciclina D_3 por el $1,25\text{D}$ fue suprimida en las células C2C12 (-VDR). En paralelo, detectamos un significativo aumento de los niveles de expresión de la miogenina inducido por la hormona, indicando que el arresto en la fase G0/G1 es un evento prodiferenciativo. En concordancia con estas observaciones, determinamos que el $1,25\text{D}$ aumenta los niveles proteicos de los inhibidores de ciclinas p21Waf1/Cip1 y p27Kip1 en las células C2C12 *wild type*. Nuestros resultados indican que el VDR está involucrado en el control del ciclo celular impartido por el $1,25\text{D}$ en células de músculo esquelético, fundamentando la existencia de un mecanismo dependiente del VDR, por el cual la hormona modula la miogénesis.

DL-butionina-S,R-sulfoximina incrementa el efecto antitumoral del calcitriol en células intestinales neoplásicas.

Liaudat AC, Bohl LP, Tolosa de Talamoni NG, Picotto G

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas. INICSA, CONICET, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

El cáncer colorrectal es una de las causas más importantes de muerte por tumores malignos en el mundo. La incidencia y el pronóstico de esta enfermedad están en estrecha relación con los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}_3$, metabolito indicador del estado nutricional de vitamina D. Por otro lado, la inclusión de drogas oxidantes tales como D,L-butionina-S,R-sulfoximina (BSO) aumenta la sensibilidad de las células neoplásicas a los tratamientos, especialmente en cánceres resistentes a la terapia convencional. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar el efecto del calcitriol y BSO sobre la proliferación de las células de cáncer de colon y evaluar los posibles mecanismos involucrados. Para ello, las células Caco-2, derivadas de adenocarcinoma de colon humano, se trataron con calcitriol (D) (200 nM), BSO (100 μM), con ambas drogas o etanol (vehículo) en distintos tiempos de exposición. La proliferación celular se determinó por la técnica de cristal violeta. La actividad de las enzimas del sistema antioxidante superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), así como la enzima marcadora de diferenciación celular fosfatasa alcalina (FAL) y los niveles de glutatión (GSH) se midieron por espectrofotometría. El potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi\text{m}$) y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo y la fragmentación del

ADN mediante la técnica de TUNEL. La morfología nuclear se observó a través de la tinción con DAPI. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante el test de ANOVA a una vía seguido del test de Bonferroni como *post-hoc*. Los resultados demuestran que tanto D como BSO inhibieron el crecimiento de las células Caco-2, efecto que resultó mayor con el tratamiento combinado. El contenido total de GSH disminuyó a las 6 y 48 horas con BSO y con BSO + D. A las 96 horas la actividad de CAT aumentó solo con el tratamiento combinado y la actividad de SOD no se modificó en ningún tiempo evaluado. BSO + D indujo arresto del ciclo celular en fase S/G2 a las 48 horas de exposición y posteriormente se observó una disminución del número de células en mitosis (96 h). La actividad de FAL y el número de células con el $\Delta\Psi_m$ alterado se acrecentaron en las células tratadas con D y con ambas drogas durante 96 horas. En conclusión, BSO incrementa el efecto antiproliferativo del calcitriol sobre las células Caco-2 mediante aumento del estrés oxidativo, arresto del ciclo celular e inducción de fragmentación del ADN. El incremento de FAL sugiere una inducción de la diferenciación celular debida al calcitriol.

2015

La combinación de calcitriol y menadiona produce arresto del ciclo celular, estrés oxidativo y nitrosativo, alteración mitocondrial y muerte celular en células de cáncer de mama MCF-7.

Guizzardi S, Picotto G, Rodríguez V, Bohl L, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba; INICSA (CONICET-UNC). Córdoba. Argentina.

En un trabajo anterior se demostró que la menadiona (MEN) potencia el efecto antiproliferativo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células de cáncer de mama MCF-7. El objetivo del presente trabajo fue investigar acerca de los mecanismos involucrados en ese efecto. Para ello, las células MCF-7 fueron tratadas con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 100 nM, MEN 2-10 μM , ambas drogas o vehículo (etanol) en diferentes tiempos. La proliferación celular se determinó por la técnica de violeta cristal. El potencial de membrana mitocondrial y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo. Por espectrofotometría se midieron los niveles de anión superóxido y óxido nítrico (NO). La formación de organelas vesiculares ácidas (OVAs) se evaluó por microscopia de fluorescencia. El análisis estadístico se realizó por ANOVA/Bonferroni. La potenciación del efecto antiproliferativo comenzó a las 72 horas y resultó mayor a las 96 horas de tratamiento. A este tiempo, tanto $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el tratamiento combinado indujeron arresto del ciclo celular en la fase G0/G1, aumento en la permeabilidad mitocondrial y en la producción de NO. Los niveles de anión superóxido aumentaron solo con el tratamiento combinado en comparación con los controles. El aumento en la formación de OVAs sugiere la activación de un proceso de muerte celular. En conclusión, MEN incrementaría el efecto antiproliferativo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre las células MCF-7 mediante arresto del ciclo celular, aumento del estrés oxidativo y nitrosativo, alteración de la permeabilidad mitocondrial seguido de muerte celular.

Las células de rhabdomyosarcoma responden al tratamiento con $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 induciendo la activación de MAPK y la expresión del VDR.

Irazoqui AP, Boland RL (en su memoria), Buitrago CG.

INBIOSUR (UNS-CONICET) Bahía Blanca, Argentina.

Nuestro laboratorio ha estudiado durante varios años el rol de la hormona esteroide $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 [$1,25\text{D}$] en células de músculo esquelético de ave y mamífero, focalizándolo principalmente en la intervención del receptor de la vitamina D (VDR) y en las cascadas de transducción de señales disparadas por la hormona. Recientemente hemos reportado que el VDR y p38 MAPK participan en la proliferación y diferenciación celular inducida por la hormona en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. Hasta el momento no existe información sobre las acciones del $1,25\text{D}$ en células de rhabdomyosarcoma (RMS). El rhabdomyosarcoma es un tipo de

cáncer de tejido blando que afecta el músculo esquelético, predominantemente en niños y ancianos. En este trabajo, utilizando la línea celular RD de rhabdomyosarcoma embrional, evidenciamos que la hormona promueve efectos rápidos intracelulares. Nuestros datos indican que 1 nM de 1,25D induce la activación rápida de ERK1/2, p38 MAPK y a las quinasas activadoras de p38 MAPK que están inmediatamente antes (MKK3/6). Esto revela que la hormona regula vías de transducción de señales independientes de la acción génica en estas células. Además, hemos observado que la tirosina quinasa no receptora Src también fue activada por el 1,25D en células RD. Cuando inhibimos la actividad de ERK1/2 con el compuesto PD98059, la activación de Src y también la de MKK3/6 en presencia de la hormona fueron suprimidas. De relevancia, hemos determinado que el 1,25D aumenta la expresión del VDR en forma dependiente de p38 MAPK en estas células tumorales. Nuestros resultados indican que el 1,25D induce acciones rápidas en células de rhabdomyosarcoma y esto nos abre las puertas para investigar en profundidad la modulación de diferentes cascadas de señalización en estas células de cáncer ejercida por el 1,25D.

Estudio comparativo de los efectos de la vitamina D sobre odontoblastos y preosteoblastos MC3T3E1.

Besada LN, Cortizo AM .

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Buenos Aires, Argentina.

La vitamina D desempeña un rol fundamental en la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en diferentes tejidos. Existen 3 formas de la vitamina D: el colecalciferol (Vit D), producido en la piel por la luz; este se transforma principalmente en el hígado en 25(OH)D, la cual es nuevamente hidroxilada, principalmente en el riñón, para formar 1,25(OH)₂D. Si bien se conoce su rol endócrino, la presencia de varias hidroxilasas y de receptores específicos en diversas células y tejidos sugiere un rol autocrino/paracrino para la vitamina D. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto directo de la Vit D y la 1,25(OH)₂D sobre la proliferación y la diferenciación osteoblástica de células progenitoras derivadas de pulpa dental (odontoblastos) y compararla con los efectos sobre una línea celular clonada de preosteoblastos (MC3T3E1). Para obtener células de la pulpa dental se usaron ratas Wistar macho jóvenes (190-210 g). Las células pre-odontoblásticas y los preosteoblastos MC3T3E1 se cultivaron en un medio basal (DMEM-10% FBS) a 37 °C-5% de CO₂ hasta confluencia. Se replaquearon en platos multipocillos en medio basal con diferentes concentraciones de Vit D o 1,25(OH)₂D, usando como vehículo etanol 95%. La proliferación celular se evaluó por el método de Cristal Violeta luego de 48 h de cultivo. Para los estudios de diferenciación osteoblástica, las células se cultivaron en medio basal suplementado con ácido ascórbico y β-glicerolfosfato durante 15 o 21 días. La diferenciación se evaluó midiendo la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (FAL), la producción de colágeno (coloración de *Sirius red*) y la mineralización a través de la formación de nódulos de mineralización (coloración de rojo de Alizarina). La Vit D mostró una función dual sobre la proliferación celular de los odontoblastos, con efectos estimulantes a 1 ng/ml (16% sobre el basal, p<0,05) e inhibitorios a 25 y 50 ng/ml (20%, p<0,001), mientras que en las células MC3T3E1 se observó una inhibición en la proliferación a 25 y 50 ng/ml (25% y 37%, respectivamente, p<0,001). Por otro lado, entre 0,025 y 0,25 ng/ml de 1,25(OH)₂D no se observaron efectos significativos sobre el crecimiento de ambas líneas celulares, en cambio, en concentraciones mayores (0,5 ng/ml y 1,25 ng/ml) se observó inhibición de la proliferación para ambos tipos celulares (odontoblastos: 23%, P<0,01 y 40%, p<0,001, respectivamente; MC3T3E1: 26%, p<0,05, a 1,25 ng/ml). Luego de 15 días de diferenciación hacia el fenotipo osteoblástico encontramos un aumento significativo (p<0,01) en la actividad de FAL con 50 ng/ml de Vit D en odontoblastos (30% vs. basal) y en MC3T3E1 (21%). sin observar cambios en la producción de colágeno. Por otro lado, la 1,25(OH)₂D (2,5 ng/ml) estimuló significativamente la FAL en odontoblastos (25% vs. basal) y en la línea MC3T3E1 (41% vs. basal), aunque la producción de colágeno fue solo estimulada en odontoblastos (31% vs. basal, p<0,001). Ninguna de las formas de vitamina D afectó la mineralización luego de 21 días de tratamiento. En conclusión, nuestros resultados demuestran que, en general, la proliferación de los dos tipos

celulares es inhibida por dosis moderadas a altas de Vit D y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Por otro lado, en la dosis estudiada ambas formas de vitamina D estimularon la FAL en odontoblastos y preosteoblastos, pero solo la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimuló la producción de colágeno en los odontoblastos.

2016

Efectos del $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 en células de rhabdomyosarcoma a nivel del ciclo celular.

Irazoqui AP, Buitrago CG

INBIOSUR (UNS-CONICET). Bahía Blanca, Argentina

Nuestro grupo de trabajo ha abierto recientemente una nueva línea de investigación sobre las acciones del $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 ($1,25\text{D}$) en células de rhabdomyosarcoma. Esta patología es un tipo de cáncer de tejido blando que afecta el músculo esquelético y también el hueso, predominantemente en niños y ancianos. Los tratamientos para este tipo de enfermedad no han avanzado en los últimos 30 años. En este trabajo de investigación utilizamos la línea celular RD de rhabdomyosarcoma humano y evidenciamos que la hormona provoca cambios interesantes en el ciclo celular. Nuestros datos indican que 1 nM de $1,25\text{D}$ disminuye significativamente la cantidad de células vivas a 72 horas de tratamiento (respecto del control). Al analizar las fases del ciclo celular por citometría de flujo se observa que la hormona disminuye la cantidad de células en fase S (a 48 y 72 horas de tratamiento) con un concomitante aumento del número de células en fase G0/G1. Esto revela que el $1,25\text{D}$ controla la proliferación de células de rhabdomyosarcoma. Para profundizar estos resultados se estudió además el comportamiento de proteínas clave del ciclo celular mediante ensayos Western blot. Se determinó que 72 horas de tratamiento con $1,25\text{D}$ inducen un aumento en la expresión de ciclina D1 y ciclina D_3 en células RD. De relevancia, se evidenció que la hormona aumenta los niveles proteicos de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas. Nuestros resultados indican que la hormona regula el ciclo celular de células de rhabdomyosarcoma y esto nos abre las puertas para investigar, en profundidad, la modulación de diferentes cascadas de señalización involucradas en la inhibición de la proliferación en estas células de cáncer ejercida por el $1,25\text{D}$.

[Volver a índice](#)

MISCELÁNEA

2009

El ATP extracelular activa las cascadas de MAP quinasas e incrementa la proliferación de las células intestinales Caco-2.

Buzzi N, Scodelaro Bilbao P, Boland R, Russo de Boland A.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca. Argentina.

En el presente trabajo se evalúa el rol del ATP en la activación de las quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) ERK1/2, JNK1/2 y p38, su participación en la modulación de factores de transcripción y en la proliferación de las células Caco-2 de cáncer de colon humano. Los resultados demuestran que el ATP induce la fosforilación de las MAPKs de manera tiempo y dosis dependiente, observándose la máxima activación con una dosis de $10 \mu\text{M}$ ATP a los 5 minutos de tratamiento. Esta estimulación también se observó en presencia UTP y ATP γS , efecto que no se produjo con ADP y ADP βS , sugiriendo la participación de los subtipos de receptores P2Y $_2$ y P2Y $_4$ en el mecanismo de activación. Estudios de RT-PCR y la secuenciación de sus productos confirman la expresión de dichos receptores en esta línea celular. Mediciones

espectrofluorimétricas indican que el ATP aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular en estas células. Más aún, análisis por western blot revelan que la fosforilación de las MAPKs depende tanto del influjo como de la liberación de Ca^{2+} de depósitos intracelulares, de la activación de la tirosina quinasa c-Src, y parcialmente de las vías AMPc/PKA y PKC. Además se observó que el inhibidor específico del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), AG1478, disminuyó la fosforilación de las MAPKs, sugiriendo que su transactivación por el ATP, participa en la estimulación de las cascadas mitogénicas en estas células. Por microscopía confocal se observó en células estimuladas con ATP, la translocación de las MAPKs al núcleo, donde fosforilan a los factores de transcripción ATF-1, ATF-2 y JunD e inducen la expresión de c-Fos y miembros de la familia Jun y estimulan la proliferación de las células Caco-2. Además las MAPKs participan en la inducción y en la fosforilación de la fosfatasa dual MKP-1, capaz de inactivar a ERK, JNK y p38 MAPK mediante la desfosforilación de dos residuos críticos en el loop de activación. Estos resultados proveen nuevas bases moleculares para el mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en las funciones del ATP, como transductor de señales y activador de las MAPKs, en las células Caco-2 derivadas de adenocarcinoma de colon humano.

Los fitoestrógenos regulan el crecimiento, la adhesión celular y la apoptosis de células endoteliales.

Sandoval M, Cutini P, Rauschemberger MB, Massheimer V.

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS. UTN-FRBB. CONICET. Argentina.

Los fitoestrógenos (FE) son compuestos naturales propuestos para minimizar los síntomas postmenopáusicos. Evidencias epidemiológicas muestran que dietas ricas en FE previenen la pérdida de masa ósea en mujeres menopáusicas. En nuestro laboratorio investigamos los efectos vasculares de estos compuestos. La regulación de la proliferación, migración, adhesión celular y apoptosis es vital para la homeostasis vascular. Disminución de la proliferación endotelial, pérdida de endotelio por aceleración de apoptosis y aumento en la adhesión leucocitaria favorece la lesión vascular y constituyen eventos desencadenantes de la principal patología vascular la aterosclerosis. Previamente hemos reportado que el FE genisteína (Gen) estimula la síntesis de óxido nítrico (NO) e inhibe la agregación plaquetaria dependiente de endotelio. El objetivo del presente trabajo fue investigar el efecto de Gen sobre la proliferación, adhesión y apoptosis de células endoteliales (CE). Se utilizaron cultivos primarios de CE obtenidos a partir de aorta torácica murina. Observamos que la proliferación celular (medida por incorporación de timidina radiomarcada) se estimula significativamente luego de 24 hs de tratamiento con Gen 10nM (70.52 ± 6.77 vs. 41.24 ± 4.49 cpm $10^3/\text{mg}$ prot, Gen vs. Control). Este efecto regulatorio sobre el crecimiento celular se manifiesta en un amplio rango de concentraciones (0.01-10nM). La acción mitogénica fue suprimida por el antagonista del receptor de estradiol (IC1182780) sugiriendo la participación del mismo en el mecanismo de acción. El estímulo de Gen sobre la síntesis de ADN depende de NO, ya que la preincubación de las CE con L-NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa) bloqueó la acción del FE (71 vs 2% s/control, Gen vs. Gen + L-NAME). Para evaluar el efecto del FE sobre la interacción leucocito-endotelio, se midió el efecto de la Gen sobre la adhesión de monocitos a monocapas de CE. Se aislaron monocitos (gradiente de Ficoll) a partir de sangre periférica, se adicionaron a CE en cultivo y se cuantificó por recuento celular. Se empleó como control positivo de adhesión, el agente proinflamatorio LPS (lipopolisacarido bacteriano). El LPS estimuló significativamente la adhesión leucocitaria y la Gen la inhibió comparado con el grupo control (267 ± 36 ; 417 ± 21.5 ; 160 ± 9.8 cel/ μl , control, LPS, Gen respectivamente, $p < 0.01$). Si Gen se adiciona 24hs antes que el LPS, se bloquea la adhesión inducida por el proinflamatorio (417 ± 21.5 vs. 237 ± 17.8 cel/ μl , LPS vs. Gen+LPS). La adhesión monocítica depende de la presencia de moléculas de adhesión celular (CAMs) en la superficie endotelial. Empleando la técnica de RT-PCR se midieron los niveles del ARNm de las moléculas de adhesión VCAM-1; P-selectina y E-selectina. Las CE se trataron 24 hs con Gen (10 nM) ó LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Se observó que los niveles de expresión del ARNm para las tres CAMs fueron significativamente menores en el grupo tratado con Gen respecto a los grupos control y LPS, sugiriendo que la menor adhesión monocítica inducida por Gen podría deberse a un efecto del FE sobre la expresión del ARNm. Para evaluar el

efecto del FE sobre la apoptosis de CE, empleamos la técnica de fragmentación de ADN. Como inductor de apoptosis se seleccionó peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Tratamientos de 6 hs con H_2O_2 200 μ M indujeron una máxima fragmentación. Si previo al agregado de H_2O_2 las células se tratan 24 hs con Gen se inhibe parcialmente la fragmentación de ADN inducida por el H_2O_2 . En resumen, los resultados presentados muestran que Genisteína estimula la proliferación y reduce la adhesión monocítica y la apoptosis celular inducida por agentes proinflamatorios, sugiriendo una potencial acción beneficiosa del FE a nivel vascular.

2014

Remediación de aguas con alto contenido de fluoruro utilizando la cáscara de huevo.

Lupo M, Vescovo MB, Terjes OM, Rigalli A

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

La fluorosis es un trastorno multiorgánico producido por la elevada ingesta de fluoruro (F) que puede generar desde moteado de dientes hasta afectar la secreción y acción de diversas hormonas y producir severas deformaciones óseas. La Organización Mundial de la Salud y el Código Alimentario Argentino han establecido como límite superior aceptable para el agua de consumo 1,5 mg F/l. Un estudio realizado en nuestro laboratorio ha revelado que un 28% de las aguas de consumo de la provincia de Santa Fe supera ese límite. Si bien la instalación de plantas de ósmosis inversa, los acueductos regionales con agua de río y el consumo de aguas envasadas reduce la exposición de la población a cantidades excesivas de F, en zonas alejadas de los centros urbanos o por escasez de recursos económicos, dicha exposición es un problema. Varios estudios preliminares han demostrado que la cáscara de huevo podría ser utilizada como recurso para la eliminación del F del agua, secuestrando a este último por reacción con el calcio para formar F de calcio insoluble. Existen diferentes métodos de remediación de agua con F, pero la ventaja de la cáscara de huevo es que es un residuo generado a nivel doméstico en cantidades importantes. Su utilización es una forma de reciclaje de residuos y, a su vez, una forma de remediación con alto potencial, por su muy bajo costo y su gran disponibilidad. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un método de remediación de aguas con excesivo contenido de F utilizando la cáscara de huevo. Para ello se evaluó la cantidad y tratamiento de la cáscara, el tiempo de contacto y grado de pulverización sobre la capacidad de captación de F por la cáscara. A su vez, se analizó la calidad del agua obtenida luego de la remediación y la eliminación del precipitado formado. Se evaluó captación de F utilizando cáscara pulverizada (CP) y la cáscara calcinada (CC). La captación de CC: $37,4 \pm 1,2$ mg F/kg fue significativamente mayor que CP: $6,6 \pm 0,8$, t de Student, $p < 0,05$. La captación de CC en función del tiempo arrojó un tiempo medio de captación de $0,52 \pm 0,12$ min, $p < 0,05$. El agua obtenida postratamiento con CC presentó pH alcalino; su neutralización se logró por exposición al aire, pH inicial: $11,3 \pm 0,5$ y pH final: $6,4 \pm 0,1$. La neutralización se acompaña de disminución de la concentración iónica total medida a través de la conductividad eléctrica (CE), CE inicial: $8,1 \mu$ S/cm y CE final: $0,15 \mu$ S/cm. Posteriormente se centrifugó y filtró la muestra para eliminar el precipitado obtenido en la remediación. No hubo diferencias significativas entre la utilización de papel de filtro o centrifugado para extraer el precipitado. Se concluye que la CC es más eficaz en la remoción del F del agua que la CP, con un tiempo de captación de F y una saturación que permiten su utilización práctica. Es necesario mantener el agua obtenida en contacto con el aire durante 6 días para su neutralización. El agua obtenida luego del proceso: tratamiento con CC, neutralización y filtración produjeron agua con características incolora, insípida e inodora. Se concluye que la CC es un recurso adecuado para remediar agua con alto contenido de F, generando agua con características potables. Los datos reportados en este trabajo permiten estimar que una cáscara de huevo puede remediar aproximadamente 3 litros agua con 5 ppm de F.

Evaluación radiográfica de mandíbulas y tibias de ratones NOD con síndrome de Sjögren.

Busamia B¹, Gobbi C^{2,3}, Rivero V⁴, Mariani M¹, Fontana S¹, Plavnik L¹, Diomedi M⁵, Albiero E³, Yorio M³

1.Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC); 2.Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba (UNC); 3.Unidad de Reumatología, Cátedra de Medicina I-II, Hospital Córdoba (UNC); 4.Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC); 5.Servicio de Radiología, Sanatorio Allende.Córdoba, Argentina.

Introducción: el modelo de ratones NOD, para desarrollar diabetes experimental, produce concomitantemente una alteración en las glándulas submandibulares y lagrimales. Histopatológicamente se desarrolla una afección equivalente al síndrome de Sjögren (SS) humano. Hasta este momento no se han encontrado datos en la bibliografía sobre afecciones óseas en SS. **Objetivo:** comparar los cambios radiográficos mandibulares y tibiales en ratones no obesos diabéticos con SS (NOD-SS) en relación con controles NOD sin SS (NOD). **Materiales y métodos:** se utilizaron ratones hembras NOD con SS y controles NOD cuidados en condiciones de laboratorio específicas libre de patógenos en el bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. A los 4 meses de edad (peso 80±10 g), los animales fueron sacrificados y se extrajeron ambas tibias y mandíbula. Se tomaron radiografías con un Equipo Digital Directo Mammomat Inspiration SiemensR. Se midieron 4 zonas (trabecular y cortical en epífisis y diáfisis) correspondientes a las tibias, en tanto que en los maxilares se analizaron dos zonas (trabecular y cortical) en el tabique interradicular del primer molar. Se realizó un estudio comparativo de cada zona por diferencia de radiopacidad con programa de análisis de imágenes Radiant DICOM. Los datos obtenidos fueron analizados a estadística mediante ANOVA. **Resultados:** se observaron disminuciones significativas en los valores en epífisis cortical ($p<0,002$), diáfisis cortical ($p<0,000$) y trabecular ($p=0,001$), mientras que en epífisis trabecular de tibia y en ambas zonas mandibulares no se encontraron diferencias significativas. **Conclusión:** estos resultados demuestran que hay afección ósea tibial en ratones NOD con SS. Es necesario desarrollar correlación densitométrica y profundizar el estudio de estos hallazgos.

2016

Estudio comparativo de la acción de los fitoestrógenos y extracto de alga en células tumorales.

Lezcano V,¹ Fernández C,² Parodi E,² Morelli S¹

1.INBIOSUR, Universidad Nacional del Sur (UNS), CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Bahía Blanca, Argentina. 2.IADO, Universidad Nacional del Sur, CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Bahía Blanca, Argentina.

Los fitoestrógenos (FE) son polifenoles que poseen similitud estructural y funcional con los estrógenos. Los más conocidos son las isoflavonas, que se encuentran en los vegetales y tienen un demostrado efecto anticancerígeno. Existe evidencia controvertida en relación con los efectos de FE sobre cáncer de mama. En estudios previos demostramos los efectos benéficos del FE quercetina (QUE) en células osteoblásticas normales, así como su acción antitumoral en células de cáncer de mama. Las macroalgas son uno de los recursos naturales más ricos en compuestos bioactivos, con actividad antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, anticoagulante, antiviral y apoptótica. Buscando compuestos naturales alternativos, en el presente trabajo comparamos los efectos de QUE con un extracto de alga (EA) *Cladophora surera*, que presenta alto contenido de polifenoles y poder antioxidante. Se estudió el efecto antitumoral de ambos compuestos evaluando proliferación, migración y adhesión de células derivadas de cáncer mamario humano (MCF-7) que expresan el receptor de estrógeno. Los ensayos de proliferación celular indican que EA y QUE inhiben el número de células vivas en forma dependiente de la dosis, luego de 48 horas de tratamiento; es más eficaz la dosis máxima de EA (80%±7,6 vs. control). No obstante, la viabilidad celular determinada por el ensayo colorimétrico MTS, solo se encuentra disminuida en

forma significativa con 100 µg/ml de EA ($20\% \pm 3,31$ vs. control, $p < 0,05$). Para evaluar la migración celular se realizó el ensayo de reparación de la herida y se observó que ambos compuestos inhiben la migración celular en forma dependiente de la dosis, con una inhibición del 78,5% y 50,7% inducida por las dosis máximas de EA y QUE, respectivamente. Luego del tratamiento con diferentes dosis de EA y QUE durante 48 horas, se evaluó el número de células con posibilidad de adherirse en 30 min a una nueva superficie. Se observó que QUE 10-50 µM inhibe la adhesión celular en un 45% con un mayor efecto a 100 µM ($83,60\% \pm 3,24$; $p < 0,0001$). A su vez, los resultados indican que el tratamiento con EA afecta considerablemente la capacidad de adhesión de células tumorales en forma dependiente de la dosis y es más eficaz que QUE en todas las dosis estudiadas ($78,24\% \pm 3,6$ y $95\% \pm 8,36$ de inhibición con respecto al control a 10 y 100 µg/ml, respectivamente). Los resultados indican que los polifenoles estudiados serían útiles como terapia preventiva antitumoral por sus efectos en la regulación de procesos involucrados en la metástasis, tales como la migración, proliferación y adhesión celular, en células derivadas de cáncer mamario humano.

[Volver a índice](#)

INVESTIGACIONES CLÍNICAS

EMBARAZO Y AMAMANTAMIENTO

2007

Embarazo resultados preliminares del estado nutricional de calcio y vitamina D.

Fernandez MC, Dupraz H, Pinto Krámer A, Brito G, López L, Zeni SN, Parisi Muriel S, Oliveri B.
Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Trabajos desarrollados en nuestra Sección demostraron que individuos de diferentes grupos etarios y de diversas áreas geográficas de la Argentina, presentan un déficit en la ingesta de calcio y bajos niveles de vitamina D. Escasos estudios evaluaron el estado nutricional de vitamina D y calcio en embarazadas y sus neonatos. Objetivos: 1) Evaluar el estado nutricional y parámetros del metabolismo mineral y óseo en embarazadas sanas de tercer trimestre. 2) Determinar la relación de estos parámetros con la antropometría del recién nacido y el nivel socioeconómico, la raza y la exposición solar maternos, durante un año. Se estudiaron 76 embarazadas que asistían a 2 hospitales municipales de la Ciudad de Buenos Aires. En todas se realizó ficha clínica, entrevista nutricional, y cuestionario donde se consignó nivel socioeconómico y exposición solar. En 50 mujeres se obtuvo sangre y orina (septiembre/06-marzo/07) para determinaciones bioquímicas (PTHi, 25OHD, Ca, CTX, FAO, en suero y Ca/creat en orina de 2 hs) y se registró peso, talla, perímetro cefálico, edad gestacional y Apgar en 26 recién nacidos de dichas madres. Resultados obtenidos. Se observaron ingestas menores a las recomendadas para calcio (1000 mg/d) y vitamina D (5 ug/d) en el 44 y 56 %, respectivamente, de la población total. En la subpoblación en que se realizaron determinaciones bioquímicas, se encontraron niveles séricos insuficientes de 25OHD el 88% presentó niveles menores a 30ng/ml y el 4%, menores a 10ng/ml). No se observaron diferencias significativas en los niveles de 25OHD de la población según su raza. Los niveles de 25OHD correlacionaron negativamente con los de PTHi ($r = -0.41$, $p < 0.01$). El 53% de la población analizada pertenecía a clase socioeconómica baja. Al comparar este grupo con el de clase media, se encontraron niveles de 25OHD significativamente menores (16.3 ± 5.2 ng/ml vs 19.1 ± 5.0 ng/ml; $p < 0.05$), como así también menor tiempo de exposición solar (5.5 ± 0.9 vs.

8.9±1.1hs/semana; $p<0.02$). Las embarazadas con ingesta de calcio $\geq$ a 1000 mg/d presentaron niveles significativamente menores de CTX (372±197 vs 469±178 ng/ml; $p<0.05$). No hubo resultados significativos entre los parámetros neonatales analizados y las ingestas referidas de calcio y vitamina D, ni los niveles de 25OHD maternos. Conclusiones Aproximadamente la mitad de la población refirió ingesta promedio inadecuada de calcio y vitamina D. Los niveles bajos de 25OHD y el mayor nivel de resorción ósea en el grupo con menor ingesta de calcio, sugerirían la necesidad de considerar la suplementación de vitamina D y calcio durante el embarazo.

2011

Fractura en sacro posparto sin osteoporosis.

Gómez Acotto C¹, Betemps A², Roldan E¹.

1.Universidad Maimonides, Buenos Aires, Argentina. 2.Grupo Médico Las Lomas, Buenos Aires, Argentina.

Las fracturas por estrés en sacro durante el embarazo y en el posparto, son poco frecuentes. Presentamos una paciente de 33 años, que posparto comienza con dolor intenso en espalda y región lumbar en forma intensa. Durante el embarazo sus controles fueron normales y sin antecedentes patológicos de importancia. Incluso en interrogatorio refiere tercer embarazo sin complicaciones y habitualmente entrena como maratonista. No refiere ingesta previa de corticoides ni medicación que afecte metabolismo óseo. En su actividad física no incluye suplementos dietoterápicos. Su médico traumatólogo realiza RMN de columna donde constata la fractura de sacro y deriva para estudio de metabolismo fosfocálcico. El laboratorio mineral es normal así como la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuello de fémur. En la literatura son pocos los registros de fractura de sacro posparto.

2015

Osteoporosis transitoria de caderas y embarazo.

Graf C, Rial P, Mateodas M, Agolti M.

Centro Médico Mitre, ITEO, Clínica Modelo, Paraná, Entre Ríos. Argentina.

Se presenta una paciente de 31 años quien comienza con dolor en cadera izquierda, síndrome febril e impotencia funcional para caminar en el 8º mes de gestación. Se le realiza parto por cesárea y se consulta a traumatología. Una RX revela osteopenia de ambas caderas y disminución del espacio coxofemoral izquierdo. Laboratorio: rutina normal con VSG 33, PCR 13. Se observan leucocitosis, vit D 24 e inmunológico negativo. La RMN evidencia edema óseo en cadera izquierda con uniformidad de la cabeza femoral, sin fractura ni NOA, menos en la derecha. Se le realizó punción de cadera cultivo y biopsia, pero fueron negativos para infección, inflamación y tumor. Sin antecedentes de importancia, tomaba anticonceptivos orales. Embarazo 3 1 anembrionado, 1 aborto, 1 parto normal. No fuma ni presenta HTA, DBT, tampoco trastorno de tiroides. EF: limitación con bloqueo e impotencia funcional en cadera izquierda. Mucho dolor y escasa movilidad, menos en la cadera derecha. Sin hallazgos sistémicos. Se realiza DMO de ambas caderas que evidencia, en cadera derecha, DMO 0,845 mg/cm², Z-score 0,79. En la izquierda: DMO 0,540 mg/cm², Z-score -3,46. Se le indican reposo, ejercicios isométricos, descarga. Calcio 1500 mg/día. Vit D 100.000 más 7500 U semanales. Se le propone tratamiento con bifosfonatos, que rechaza categóricamente en el consentimiento informado. Se le indica entonces calcitonina nasal 200 umg por día. Puede observarse progresivamente mejoría del dolor en cadera izquierda y aumento en la derecha. Se realiza RMN control a los 70 días que muestra edema óseo en la cadera derecha con marcada disminución del edema y recuperación de la izquierda, sin signos de NOA ni anomalías de cabeza femoral. Nueva DMO de ambas caderas y columna: normal. Luego se le solicita centellograma óseo de 3 fases.

2016

Dos casos de osteoporosis relacionada con embarazo y lactancia tratados exitosamente con denosumab.

Sánchez A,¹ Zanchetta MB,² Danilowicz K³

1. Centro de Endocrinología, Rosario. 2. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires. 3. Hospital de Clínicas, Buenos Aires. Argentina.

Se presentan 2 casos de osteoporosis relacionada con el embarazo y lactancia (entidad rara). El caso 1 fue una mujer de 35 años que sufrió lumbalgia aguda en el 8º mes de embarazo, el dolor se reagudizó en el 4º mes del puerperio, y la RMN mostró deformación reciente de L1 y deformaciones antiguas de otras 3 vértebras lumbares. El laboratorio fue normal. La DMO (DXA) era normal en fémur proximal (Z-score -1,8). La pQCT de alta resolución mostró adelgazamiento cortical y severa afectación del hueso trabecular en radio y tibia distales. Se le practicó cifoplastia y se inició denosumab (Dmab) s.c. semestral. Al año, el volumen trabecular había aumentado 17% en el radio y 7% en la tibia; el grosor trabecular había aumentado 21% y 13%, respectivamente, sin cambios en hueso compacto. El caso 2 fue una puérpera primípara de 33 años, con dorsalgia aguda en la 3ª semana posparto que estaba amamantando. La RMN mostró hundimiento de los platillos superiores de D5 a 7. El laboratorio era normal, salvo leve deficiencia de 25OHD (23 ng/ml). Baja DMO (DXA) en columna y cuello femoral (Z-scores -4,6 y -2,5 respectivamente). Recibió calcitonina nasal por breve tiempo; no respondió a ranelato de estroncio administrado durante 1 año, pero tuvo una buena respuesta densitométrica al Dmab (+14% en columna al año). Ambas pacientes continuaron el tratamiento con Dmab. No hemos encontrado en la literatura informes de casos similares tratados con esta medicación.

Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo.

Mansur JL,¹ Giacoia E,² Costanzo PR³

1. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. 2. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". 3. Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO). Argentina.

Introducción: la obesidad materna es considerada un factor de riesgo para el déficit de vitamina D y ambos factores (obesidad y déficit de vitamina D) predisponen a patologías materno-fetales. En nuestro país existe una amplia variación estacional de los niveles de vitamina D, pero no está aclarado si la suma de ambos factores (obesidad y estacionalidad) aumenta el riesgo de tener déficit de aquella. Objetivo: comparar niveles de vitamina D en embarazadas de alto riesgo en tercer trimestre teniendo en cuenta variación estacional (invierno-verano) y el índice de masa corporal (IMC). Método: estudio de corte transversal. Se evaluaron pacientes en tercer trimestre de embarazo de alto riesgo, definido por la presencia de disfunción tiroidea, diabetes pregestacional, hipertensión inducida por el embarazo o diabetes gestacional. Se consideró: edad, semana de embarazo, IMC, estación del año (invierno/verano) y medición de 25OHvitaminaD (25OHD). Las pacientes no recibieron suplemento previo. Se definió obesidad con IMC: ≥ 30 kg/m². Según nivel de 25OHD, se clasificó en: deficiencia severa: ≤ 10 ng/ml, deficiencia: 10,1-19,9 ng/ml, insuficiencia: 20-29,9 ng/ml y suficiencia ≥ 30 ng/ml. Análisis estadístico: los datos fueron analizados utilizando InStat Statistical Software (GraphPad®, versión 3.01, San Diego, CA); se utilizaron como pruebas estadísticas: prueba de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión lineal. Los datos se presentan como $\bar{X} \pm DE$. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Resultados: 60 mujeres embarazadas de $30,1 \pm 6,3$ años, en tercer trimestre ($31,2 \pm 4,3$ semanas) 1) Los valores de 25OHD fueron menores en invierno (n=19) vs. verano (n=41): $10,7 \pm 3,5$ vs. $26,3 \pm 8,2$ ng/ml ($p < 0,0001$), respectivamente; no se observaron diferencias en edad, semana de embarazo e IMC. 2) Comparando los niveles de 25OHD en invierno vs. verano, la prevalencia de pacientes con deficiencia severa fue: 47,4% vs. 2,5% ($p < 0,0001$), deficiencia: 94,7% vs. 17,1% ($p < 0,0001$), insuficiencia: 100% vs. 61% ($p = 0,001$), respectivamente. Ninguna paciente tuvo niveles de suficiencia en invierno v. 39% en verano. 3) Las pacientes obesas (n=22) tuvieron menores niveles de 25OHD vs. no obesas (n=38): $18,0 \pm 9,1$ vs. $23,4 \pm 10,3$ ng/ml ($p = 0,04$), respectivamente. 4) Al

analizar según IMC y estación del año, las obesas tuvieron menor 25OHD en comparación con no obesas tanto en invierno: $8,9 \pm 1,4$ vs. $11,8 \pm 3,9$ ng/ml ($p=0,03$), como en verano: $22,2 \pm 7,9$ vs. $28,7 \pm 7,6$ ng/ml ($p=0,01$), respectivamente. Se halló una correlación negativa entre IMC y 25OHD en verano ($r:-0,24$, $p=0,028$) y no se halló correlación entre IMC y 25OHD en invierno. 5) Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD <20 ng/ml según estación e IMC, en verano se encuentran diferencias significativas entre obesas y no obesas: 33,3% vs. 7,7% ($p=0,049$), respectivamente; en invierno no se hallaron diferencias: 100 % vs. 91,6%, respectivamente. Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD <30 ng/ml no se observan diferencias en invierno ni en verano entre pacientes obesas y no obesas. Conclusiones: las embarazadas de alto riesgo en el tercer trimestre tienen valores de vitamina D significativamente más bajos en invierno que en verano y en obesas que en no obesas. Las pacientes con obesidad y durante el invierno deben ser consideradas con muy alto riesgo de déficit de vitamina D.

[Volver a índice](#)

INTERACCIONES MÚSCULO ESQUELÉTICA

2007

Variaciones de masa, calidad material, diseño y resistencia óseos con el estado muscular, y correlaciones sexuales, en adultos normales.

Feldman S, Capozza RF, Ferretti SE, Homse B, Zapata M, Marchetti G, Ferretti MV, Cointy GR, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario. Argentina.

El mecanostato óseo tiende siempre a compensar las variaciones de la calidad mecánica del tejido mineralizado en distintos puntos de la estructura ósea, direccionando la modelación/remodelación, optimizando de esta forma el diseño óseo en función del sensado osteocítico de las deformaciones estructurales impuestas por el uso mecánico, determinado principalmente por las contracciones musculares regionales. Las variaciones del diseño óseo (mecánico-dependientes) tendrían más importancia biomecánica que las de la masa mineral (metabólico-dependientes). Todas las osteopatías fragilizantes pueden explicarse por fallas de este mecanismo, frecuentemente metabólicas, que la DEXA no detecta. Para suplir esa falencia, hemos determinado indicadores tomográficos (pQCT) de masa (CMO y área cortical (AC)), distribución (momentos de inercia, MI's, indicadores de eficiencia de distribución del tejido para flexión y torsión), "calidad material" (vDMO cortical, vCtDMO, indicadora de rigidez intrínseca) y resistencia (Bone Strength Indices, BSIs= $MI's.vCtDMO$) del tejido óseo tibial, y de fuerza muscular (área de sección, AM), en scans de pantorrillas de 55 hombres, 75 mujeres pre-MP y 108 mujeres post-MP normales de Rosario, de 25 a 85 años, proponiendo que las variaciones de masa y diseño 1. son independientes, 2. responden de distinta forma a la musculatura, y 3. reconocen especificidad sexual. En apoyo de esas hipótesis, reconocimos patrones diferentes de variación para "masa" (CMO y AC mayores en hombres que en mujeres, siempre $p<0.001$, y suavemente declinantes -bajos valores de r - con el tiempo de MP), "calidad" (vCtDMO mayor en mujeres, siempre $p<0.001$, y claramente declinante -altos valores de r - tras la MP) y "diseño" (MI's mayores en hombres, no afectados por la MP). Los BSI's variaron menos que la masa y la calidad óseas tras la MP. El AM correlacionó (siempre lineal, $p<0.001$) con el CMO, el AC, los MI's y los BSI's (no con la vCtDMO), con menores pendientes para las mujeres post-MP (ANCOVA, $p<0.001$ siempre). La correlación entre AC (y) y AM (x) confirmó predicciones biomecánicas basadas en estimaciones de fuerza muscular y stress óseo inducido (linealidad, paso por el origen, pendiente $b \sim 0.05$). Estos resultados 1. apoyan la Teoría del mecanostato, 2. señalan una favorable tendencia al mantenimiento del diseño óseo tras la MP, y 3. autorizan a considerar en forma independiente las variaciones de masa, calidad, diseño y resistencia óseos y sus correlaciones musculares para el diagnóstico osteológico. Las gráficas de

correlación entre los indicadores óseos y la edad, el tiempo de MP o la masa muscular, Z-scorizadas para 0+1, 2 y 3 DS's, ofrecen referencias concretas originales para cuantificar comparativamente variaciones independientes de masa, "calidad material", diseño y resistencia, con especificidad de sexo y estado reproductivo, y para asociar o no esas variaciones con el estado de la musculatura. Esto permite 1. distinguir en forma original entre osteopenias (defectos de masa mineral sin correlato biomecánico) y osteoporosis (fragilidades óseas osteopénicas) de acuerdo con el moderno criterio del NIH, y 2. asignarles una etiología "mecánica" (proporcionalidad hueso/músculo natural, Z-scores normales) o "metabólica" (proporcionalidad alterada, Z-scores bajos), con importantes connotaciones terapéuticas (tratamiento fisioterápico en el primer caso, o medicamentoso en el segundo), complementando biomecánicamente el diagnóstico antropométrico de osteopenias (no de osteoporosis) que provee la DEXA según la antigua escala de t-scores de DMO areal de la OMS.

2007

Evaluación de la postura corporal. Alineación cervical.

Purrello S, Puche RC.

Servicio de Ortopedia y Traumatología Infantil, Sanatorio de Niños y Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

Objetivo: Esta comunicación refiere los primeros resultados en el diseño de una metodología de análisis objetivo de la postura corporal, que permita la evaluación prospectiva del curso de la rehabilitación. **Materiales y Métodos.** Se analizó la postura de 25 adolescentes, de 12 a 17 años, mediante un análisis morfométrico basado en medidas de ángulos y distancias sobre fotografías de frente y perfil en condiciones normalizadas. Ocho de los individuos se calificaron como de buena postura porque la posición relativa del cuerpo (tronco, cabeza y extremidades) en el espacio, mantenían estable el centro de gravedad con un mínimo gasto de energía. Los 17 restantes fueron pacientes que llegaron a la consulta porque sus padres no estaban conformes con la postura o presentaban patologías varias. Se presentan los resultados referentes a dos variables relacionadas con la posición de la cabeza, obtenidas sobre la imagen de perfil. La primera variable ("ángulo del cuello") se define con dos líneas trazadas desde el punto donde se encuentran el cuello, el tórax superior y los hombros; una de ellas paralela al piso y la otra trazada al meato auricular externo. La segunda variable llamada "ángulo de la mirada" se traza con dos rectas que parten del meato auricular externo: una paralela al piso y otra en dirección al nacimiento de los párpados. **Resultados:** Se investigó la precisión de las mediciones mediante la comparación de los valores obtenidos en dos diferentes oportunidades sobre la misma imagen. Para el "ángulo del cuello" el promedio de variación es de $2.0\% \pm 1.4\%$ y para el "ángulo de visión" es $2.2\% \pm 1.6\%$ (en ambos casos $P > 0.05$ para muestras apareadas). Las diferencias entre grupos para el "ángulo del cuello" es altamente significativa entre los dos grupos (Controles $78.7 \pm 3.5^\circ$ vs. $70.2 \pm 7.5^\circ$, $P = 0.0091$). Las diferencias entre grupos para el "ángulo de visión" no fueron significativas (Controles $11.5 \pm 3.4^\circ$ vs. $12.3 \pm 7.2^\circ$, "t" aproximada de Welch para distribuciones normales y diferentes variancias = 0.376, $P = 0.718$). Resultó inesperado observar que 20 de los 25 sujetos estudiados (controles + pacientes) presentaban una rectificación de la lordosis cervical. ($P < 0.05$). El intervalo de confianza del 95%, calculado para 20 sujetos con dicha anomalía del total de 25 estudiados es de 12 a 31. La observación fue comprobada mediante radiografías. **Conclusiones:** La postura corporal es una condición que depende de muchos factores. Esta primera evaluación de la postura cervical produjo el hallazgo de la rectificación de la lordosis cervical normal. Esta podría haber sido producida por el esfuerzo de mantener fija la cabeza durante varias horas diarias (computadora y TV), sumado a la falta de actividad física. La detección precoz del déficit postural y su corrección a través de la actividad física correctiva prevendría lesiones en la vida adulta.

Relación entre masa muscular esquelética corporal total (MMECT) estimada por DXA y masa ósea en adultos jóvenes normales.

Negri AL, Cachizumba M, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Escuela de Medicina de la Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina.

Es bien conocido que el esqueleto es sensible a la carga mecánica y que en sujetos normales el peso corporal es un importante determinante de la masa ósea. A pesar de ello, no está todavía claro que compartimiento corporal, la masa magra (muscularidad) o la masa grasa (adiposidad), es la que mejor correlaciona con la masa ósea. Recientemente la MMECT pudo ser calculada a partir del tejido magro blando apendicular medido por DXA. En este estudio nosotros investigamos la relación entre el peso y sus componentes (masa magra, grasa y masa muscular esquelética total) y la masa ósea medida como contenido mineral óseo total (CMOT) en un grupo de 51 sujetos normales (24 varones, media de edad 31.5 años y 27 mujeres, media de edad 30.7 años). También calculamos las razones MMECT% peso corporal(PC) y CMOT/ MMECT (g/g) como indicadores de muscularidad y de interacción hueso/músculo. La composición corporal se determinó por DXA (Lunar Prodigy, Madison Wisconsin). En los varones jóvenes la MMECT fue de 28.8 ± 4.9 Kg, y en mujeres de 19.8 ± 2.0 Kg; MMECT como % PC fue de 37% en varones y de 36% en mujeres. En los varones jóvenes el CMOT se correlacionó significativamente con el peso ($r=0.76$), y la altura ($r=0.65$) y se correlaciona mejor con la masa magra total ($r=0.74$) y la MMECT ($r=0.64$) que con la masa grasa ($r=0.42$). En las mujeres jóvenes el CMOT no se correlacionó ni con el peso ($r=0.37$) ni con la masa grasa ($r=-0.11$) pero se correlacionó significativamente con la altura ($r=0.53$) la masa magra total ($r=0.69$) y la MMECT total ($r=0.63$). A pesar de que el MMECT es significativamente mayor en hombres que en mujeres (2729 ± 415 g vs. 2044 ± 209 g), la relación CMOT/MMECT fue idéntica (0.10 ± 0.015 en varones y 0.10 ± 0.009 en mujeres). Concluimos que la muscularidad expresada como MMECT correlaciona mejor con la masa ósea y la interacción hueso/músculo expresada como CMOT/MMECT no es diferente entre hombres y mujeres jóvenes.

2008

Análisis tomográfico original del impacto del ejercicio aeróbico exhaustivo sobre la estructura tibial en maratonistas de ambos sexos.

Feldman S, Yelin I, Capozza RF, Mortarino P, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy GR.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Argentina.

La influencia del ejercicio físico sobre la estructura ósea (variable con la clase, intensidad y volumen de actividad) es difícil de demostrar, por la interferencia de factores genéticos y antropométricos comunes a músculos y huesos. La pQCT provee indicadores de la masa ósea (CMO), de la calidad mecánica de la compacta (vDMO cortical, DC), del diseño diafisario (momentos de inercia, MIs) y de la fuerza muscular local (área muscular, AM), cuyo correlato biomecánico permite evaluar relaciones de distribución/masa (d/m: correlaciones MIs (y) vs CMO cortical (x)) y de distribución/calidad (d/q: correlaciones MIs vs DC) en huesos largos, y las interrelaciones biomecánicas hueso/músculo (h/m), entre la masa o el diseño óseos (CMO, MIs) y el AM, con cierta independencia de ese problema. Este trabajo describe esos indicadores y relaciones, determinados en scans tomados cada 5% de la longitud tibial (19 por individuo, 665 en total) en 9 varones y 11 mujeres voluntarios sanos sedentarios, y en 9 varones y 6 mujeres maratonistas máster en entrenamiento activo, todos de 20 a 40 años, y los compara entre grupos, sitio por sitio, hipotetizando que la actividad aeróbica crónica de alto volumen diario debería mejorar las relaciones h/m, y estimular la labor modelatoria re-distribuidora de la compacta en las secciones diafisarias por el mecanostato óseo, optimizando su diseño para resistir en flexión y torsión (evaluado por los MIs) en función del uso mecánico; pero podría también reducir la calidad mecánica (DC) del cortical, por excesiva remodelación haversiana, con impredecible impacto sobre las relaciones d/m y d/q y la resistencia a fracturas. Pese a su gran actividad física, los maratonistas no mostraron mayor AM que los sedentarios. En cambio, tuvieron mayores CMO cortical y MIs, tanto en forma absoluta (ANOVA, siempre $p < 0.001$) como referidos a una misma AM

(curvas h/m, ANCOVA, siempre $p < 0.001$), especialmente cerca de las mediodiáfisis. Sin embargo, la DC, mayor en mujeres que en hombres, se redujo en ambos grupos de maratonistas (ANOVA, siempre $p < 0.01$). De cualquier modo, las relaciones d/m y d/q mostraron siempre mayores MIs para un mismo CMO cortical o una misma DC en los maratonistas (ANCOVA, $p < 0.001$). Confirmando la hipótesis, esto muestra en forma original que la masa y la estructura óseas humanas no sólo están adecuadas a la masa de la musculatura que las afecta, sino también a la intensidad y al volumen del uso de esos músculos. Pero, cuando el volumen de uso es exagerado, la calidad mecánica cortical (rigidez intrínseca, paralela a la DC) se puede reducir por exceso de remodelación haversiana (expresión de la reacción tisular reparadora de microfracturas por fatiga, que puede ser superada por su tasa de producción). Notablemente, la eficiencia re-distribuidora del material cortical por el mecanostato (evaluado por los MIs) en función de su asequibilidad (curvas d/m) y de su calidad mecánica (curvas d/q) resultó sensible a la intensidad y al volumen del uso mecánico, tendiendo a compensar arquitectónicamente la reducción de calidad de la compacta de los maratonistas. Esto evidencia firmemente que los maratonistas de ambos sexos tienen reducida la calidad mecánica de la compacta, pero mejorada su distribución arquitectónica, de modo que sus huesos resultan más robustos que los de sus controles sexuales sedentarios para una misma masa o calidad cortical, o para una misma masa muscular, y también en función del volumen del uso mecánico al que los músculos los someten. Esto les garantiza huesos mejor diseñados, pero no obligadamente más resistentes, porque también están más propensos a las fracturas por fatiga.

Los efectos negativos de la falta total de estimulación mecánica de la estructura ósea por paraplejia no son simétricos de los efectos positivos del exceso de actividad aeróbica.

Capozza RF, Cointy GR, Feldman S, Yelin I, Mortarino P, Ferretti JL, Rittweger J.
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Argentina.

Los efectos de la falta y del exceso de estimulación mecánica sobre la estructura ósea no tienen por qué ser estrictamente simétricos. Para dilucidarlo, determinamos indicadores de masa ósea (vDMO trabecular, área y CMO cortical: DTb, ACT, CCt), calidad material (vDMO cortical: DCt) y diseño diafisario (perímetros endo y periósticos, momentos de inercia: PmEO, PmPO, MIs) en scans seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud tibial (19 scans/cas o) en 9 hombres parapléjicos crónicos por trauma medular y en 18 dobles-controles apareados antropométricamente, de 20-50 años. Se correlacionaron los MIs con el CCt y con la DCt (curvas distribución/masa y distribución/calidad: d/m, d/c) para evaluar la eficiencia del rediseño cortical modelatorio a cargo del mecanostato óseo, y se compararon los datos con los de 9 hombres maratonistas entrenados y 9 controles etarios sedentarios, estudiados aparte (1045 scans en total). Los parapléjicos tuvieron menores DTb, DCt, ACT, CCt y MIs y mayor PmEO (-50%, -7%, -23%, -28%, -30%, +10%, siempre $p < 0.001$) que sus controles, en todos los cortes. Sus curvas d/m, lineales y positivas, fueron paralelas al control (ANCOVA, $p > 0.05$), pero mostraron valores bajos de ambos, Mis y CCt, y se desplazaron a la izquierda, exponiendo valores relativamente mayores de MIs (y) que los controles para igual CCt (x; ANCOVA, $p < 0.01$), reflejo de una distribución arquitectónica más eficiente del material cortical disponible. Las curvas d/q, hiperbólicas negativas en los controles, mostraron un desplazamiento difuso a la izquierda y abajo de los parapléjicos (menores valores de DCt y Mis, poco afectados estos últimos por la variación del PmEO), sin correlación evidente. Este comportamiento no resultó exactamente opuesto al de los maratonistas de referencia. Estos mostraron 1. cambios inversos a los parapléjicos para DTb, ACT, CCt y MIs (que aumentaron), pero no para CtD (que también se redujo); 2. un aumento del PmPO (no del PmEO), y 3. desplazamientos sólo hacia arriba de las curvas d/m (mayores MIs que el control para igual CCt), y hacia arriba y a la izquierda de las curvas d/q (mayores MIs para menor DCt). Esto evidencia en forma original que los efectos crónicos de la falta y del exceso de estimulación mecánica (de baja intensidad y alto volumen en los maratonistas) no son simétricos. La masa ósea y el diseño diafisario empeoran en los parapléjicos y mejoran en los atletas; pero, por un lado, la DCt cae en ambos por igual, por excesiva remodelación intracortical. En los atletas, la causa obvia de este efecto paradójico es la necesidad de reparación de microfracturas acumuladas por sobreuso; y en los parapléjicos, directamente el desuso. Además, la respuesta modelatoria del

mecanostato, compensadora de ese defecto común, contrasta, de un sobredimensionamiento diafisario en los atletas (MIs muy altos), a un fracaso regulatorio en los parapléjicos (MIs normales, o moderadamente bajos por remodelación endóstica). Esa evidencia puede sintetizarse prácticamente en 4 conclusiones: 1. los impactos del sobreuso y del desuso del esqueleto no tienen por qué ser estrictamente simétricos; 2. una causa de asimetría puede ser el tipo de actividad física seleccionado para comparar, 3. la calidad mecánica del material óseo puede deteriorarse por igual (aunque por distinto mecanismo) frente a variaciones aparentemente opuestas del entorno mecánico, y 4. las diferencias de efectos sobre la estructura ósea podrían depender de una diferente estimulación (input) de respuestas modelatorias o remodelatorias del mecanostato óseo, reflejadas respectivamente por los MIs y por la DCt.

Análisis multifactorial de la influencia de la musculatura, la talla, la longitud ósea, el peso y la edad en la determinación de la estructura de los huesos largos humanos.

Reina P, Cointry GR, Feldman S, Ramsdale P, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

Ya hemos demostrado, empleando DEXA, que el CMO corporal se asocia mejor con la masa magra que con la edad, el peso o la talla en hombres y mujeres pre-MP, y con la masa grasa en las pos-MP. Este estudio pretende fundamentar o redefinir biomecánicamente esas dependencias, determinando por pQCT indicadores de la masa ósea (CMO), de la calidad mecánica de la compacta (vDMO cortical: DC), del diseño diafisario (momentos de inercia: MIs) y de la resistencia diafisaria (Stress-Strain Index: SSI) de radios y tibias, y analizando la influencia combinada e independiente de la edad (o del tiempo de menopausia: TMP), el peso (P), la talla (T, o la longitud ósea: LO), y la masa muscular (área muscular máxima: AM) sobre sus valores, mediante modelos de correlaciones múltiples con altos coeficientes globales de determinación ($R^2=0.3-0.9$; p parciales $<0.05, <0.01, <0.001$ indicadas *, **, ***), en scans de antebrazos (sitios 4 y 66% proximales) y piernas (sitios 4, 14, 38 y 66% proximales) de 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 pos-MP voluntarios sanos, sin antecedentes de fracturas ni de tratamientos osteoactivos (1560 scans en total). En general, la inclusión de MA en los modelos afectó poco la influencia de T, pero redujo mucho la de P. La edad tuvo poca influencia, pero el TMP impactó mucho en las pos-MP. En las piernas, los indicadores de masa ósea se asociaron preferentemente a AM (***) y LO (*-***) en hombres y mujeres pre-MP, y a P, TMP, y T ó LO (**-***) en las pos-MP. Los indicadores de diseño y de resistencia mostraron influencias similares, pero más claras para los hombres (***) que para las mujeres (*), con mayor relevancia general de T y LO (***), y menor impacto de AM en general (*-***), y de TMP en las pos-MP (*). La calidad del material óseo (DC) sólo mostró asociación con TMP en las pos-MP (**). En los antebrazos, las correlaciones fueron menos significativas, y prácticamente sólo se mantuvo la influencia independiente ya referida para AM en hombres y mujeres pre-MP (***), y para TPM en mujeres pos-MP (**). Estos datos evidencian, en forma original, 1. la importancia general de la musculatura local como determinante de la estructura ósea en los miembros, por sobre la de la edad o del peso corporal, especialmente en hombres y mujeres pre-MP (confirmando nuestra evidencia previa densitométrica, basada en argumentos más antropométricos que biomecánicos); 2. la relevancia de la longitud ósea (determinante mecánico del stress fisiológico óseo flexor y de torsión) para el desarrollo de las características geométricas seccionales de los huesos largos; 3. la trascendencia del TMP para la determinación de la masa (no del diseño ni la resistencia) óseos en las mujeres pos-MP, por sobre los demás factores, indicando claramente la mayor participación del entorno endocrino-metabólico que del entorno mecánico sobre el esqueleto en la mujer privada de estrógenos; 4. la mayor intensidad de los vectores mecánicos determinantes de las propiedades óseas en los miembros inferiores, que tienen mayor masa muscular que los superiores, y soportan además la carga del peso corporal, reflejada en la mayor claridad con que estas relaciones se expresan en las piernas que en los antebrazos, y 5. La escasa o nula participación de los factores analizados (como era de esperar) sobre el parámetro de calidad ósea (DC), que consideramos determinado principalmente por factores genéticos, antes que mecánicos, excluidos ex-profeso del modelo de correlaciones múltiples adoptado. Estos hallazgos invitan a re-plantear el esquema completo de ajustes

antropométricos en uso para interpretar y evaluar todas las determinaciones absorciométricas óseas.

Determinación de la arquitectura tibial humana en función de la disponibilidad y la calidad del material cortical, del uso mecánico, y del sexo

Cointry GR, Feldman S, Capozza RF, Mortarino P, Rittweger J, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Argentina.

Hemos demostrado que la anatomía tibial humana refleja el traslado del soporte de cargas (peso, actividad muscular regional) por una superficie articular única (tobillo) a una doble (rodilla). Esto implica una distribución variable del material cortical disponible a lo largo de la diáfisis, en función de su rigidez intrínseca (proporcional a su DMO volumétrica, DC), crítica para determinar su resistencia, según la Teoría del Mecanostato Óseo. La pQCT estima muchas variables aptas para analizar las relaciones funcionales implicadas: la masa (CMO) cortical disponible (CC), la DC, la distribución arquitectónica del CC respecto de ejes críticos de flexión y torsión (momentos de inercia, MIs), índices de resistencia (Stress-Strain Indices, SSIs), y el área de corte muscular (AM), en los miembros. Las relaciones (y/x) críticas son las curvas de distribución/masa (d/m: MIs vs CC), de distribución/calidad (d/q: MIs vs DC), y de proporcionalidad hueso/músculo (h/m: CC, MIs ó SSIs vs AM). Este trabajo describe esas relaciones, determinadas en scans tomados cada 5% de la longitud tibial (19 por individuo, 380 en total) en 10 varones y 10 mujeres voluntarios sanos sedentarios de 20 a 40 años, y las compara entre grupos, sitio por sitio, para interpretar biomecánicamente la determinación de la estructura y la resistencia óseas conforme el criterio expuesto, y para evaluar sus diferencias sexuales, en apoyo de la hipótesis que propone al mecanostato óseo como orientador direccional y modulador local de la modelación diafisaria en función del uso mecánico. Confirmando la hipótesis, todas las correlaciones estudiadas fueron altamente significativas (siempre $r > 0.7$, $p < 0.001$). Las gráficas d/m, exponenciales positivas, mostraron MIs y CC más altos (ANOVA, siempre $p < 0.001$) y ordenadas y pendientes mayores (ANCOVA, siempre $p < 0.001$) en los varones. Las gráficas d/q, hiperbólicas negativas, mostraron MIs más altos, pero DC más bajos (ANOVA, siempre $p < 0.001$) y ordenadas más altas (ANCOVA, siempre $p < 0.001$) en los varones. Las gráficas h/m, lineales positivas, mostraron CC, MIs, SSIs y AM mayores (ANOVA, siempre $p < 0.001$) y pendientes paralelas con ordenadas más altas (ANCOVA, siempre $p < 0.001$) en los varones. El significado de todas estas diferencias en cada corte seriado creció en sentido proximal. Esto constituye una evidencia original de que: 1. La eficiencia arquitectónica del diseño diafisario (MIs) y la correspondiente resistencia (SSIs) tibiales son mayores en varones que en mujeres, independientemente de la disponibilidad (CC) o de la calidad mecánica (DC) del tejido cortical. 2. Ese diseño está arquitectónicamente orientado, en sentido proximal, en función de la adición creciente de stress de flexión o de torsión (determinante de los MIs), por sobre el de compresión pura (sólo relativo al CC) que se da cercano al tobillo. 3. Ese stress de flexión o de torsión proviene en forma importante de la musculatura regional (AM), obviamente más robusta en los varones. 4. Sin embargo, las diferencias sexuales observadas sólo pueden explicarse aceptando que los estrógenos, aparte de inhibir el crecimiento perióstico, también modulan localmente el trabajo del mecanostato, desplazando el setpoint biomecánico del sistema, que establece el punto de corte y el sentido de la respuesta de los osteocitos (estimuladora o inhibitoria de blastos y clastos vecinos, según el caso) al sensado de las deformaciones en tracción o en compresión provocadas por el uso. Estas relaciones fundamentales, extrapolables a todo el esqueleto, deben tomarse en cuenta ineludiblemente en toda evaluación absorciométrica de la resistencia ósea.

2009

Relación músculo-esquelética en el síndrome de Prader Willi.

Montangero V, Capiglion R, Roldan E.

Departamento de investigaciones Músculo Esquelético y pQCT SA. Argentina.

Objetivo: Es conocida y poco estudiada la osteopenia y posterior osteoporosis que padecen los portadores del Síndrome de Prader Willi. Este síndrome se caracteriza por atonía muscular, obesidad por insaciable apetito, hipogonadismo, incompleto desarrollo sexual y el retraso mental. Este síndrome se debe a la delación intersticial de cromosoma 15q. El objetivo de este trabajo es la observación y cuantificación de la relación músculo-esquelética en pacientes con este síndrome. **Material y métodos:** 25 pacientes de ambos sexos, cuyas edades estaban comprendidas entre 7 y 25 años fueron estudiados por métodos radiológicos, morfometría vertebral, índice radiogramétrico y determinación de edad ósea (Rx palmar). La relación músculo-hueso fue estudiada por pQCT de tibia con cortes tomográficos al 50% de la longitud. **Resultados:** La morfometría vertebral mostró una tendencia al acunamiento mayor a los valores normales de referencia, el índice radiogramétrico indica osteopenia, la edad ósea difiere de la cronológica en porcentajes variables. Los estudios por pQCT indican disminución de la masa muscular, aumento de grasa subcutánea, infiltración muscular de grasa, osteopenia con disminución del índice de resistencia ósea en algunos casos, pudo observarse aumento en la remodelación interna. **Conclusiones:** De esta observación puede concluirse que una posible causa de la osteopenia se deba a la falta de una estimulación adecuada del mecanostato óseo. La carente masa macular y el sedentarismo debido al sobrepeso, son factores a tener en cuenta en este síndrome. Sin dejar de considerar la influencia hormonal y genética.

Las influencias mecánicas superan a las hormonales en la determinación de las diferencias sexuales en la estructura tibial de individuos fértiles.

Feldman S, Capozza R, Mortarino P, Reina P, Yelin I, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy G.

Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina y Manchester University, UK.

Un análisis de la distribución del CMO total (ToC) en cortes seriados tibiales (pQCT, XCT-2000) tomados cada 5% de la longitud del hueso (C5-C95 de tobillo a rodilla) en hombres y mujeres normales jóvenes mostró curvas paralelas, con valores siempre mayores para los hombres. Además, la proporción entre indicadores de la distribución arquitectónica de la corteza (momentos de inercia, I s, proporcionales a la eficiencia del diseño seccional para resistir flexión y torsión, y) y de la masa cortical disponible (ToC, x) también fue mayor en los varones. Esto sugirió que las diferencias hormonales entre sexos determinarían que los varones presenten una mayor masa cortical que las mujeres fértiles, y una mejor eficiencia del *mecanostato* óseo para distribuirla según los requerimientos del uso mecánico de la pierna. No quedó claro, sin embargo, si el *mecanostato* óseo, desafiado o no mecánicamente, respeta leyes biológicas similares o diferentes para cada sexo antes de la menopausia. Este estudio analiza esas relaciones a lo largo de toda la tibia, y su asociación con la masa muscular sural (área seccional, AM, valor máximo, sitio S65) en un conjunto de 10 varones y 11 mujeres sedentarios y 8 hombres y 6 mujeres corredores de larga distancia, todos sanos, de 20-40 años, para describir e interpretar más completamente las diferencias sexuales en asequibilidad y distribución de la masa cortical, y su relación con el uso mecánico. El ToC, significativamente mayor en los hombres y en los corredores en todo el hueso (*extra-sum of squares*, $p < 0.001$), mostró el consabido decaimiento de 1/3 entre C5 y C15, con crecimiento continuo proximal hasta C95. Sin embargo, la expresión del ToC como porcentaje del valor mínimo (C15) de cada individuo mostró curvas virtualmente coincidentes para varones y mujeres para todo el hueso, sean sedentarios o corredores, aunque siempre más altas para estos últimos. Las curvas de correlación entre I 's (y) y ToC (x) resultaron exponenciales crecientes, con los datos femeninos acumulados globalmente a la izquierda (y abajo), y los masculinos a la derecha (y arriba) de la gráfica. Los datos de los corredores dentro de cada sexo se ubicaron significativamente más a la derecha que los de los sedentarios, pero todos los datos en conjunto siguieron siempre la misma curva general, en forma muy ajustada ($r = 0.838$, $p < 0.001$). Las correlaciones entre el ToC ó los I 's (y) y el AM (x), siempre lineales positivas, mostraron I 's

significativamente mayores para los varones y para los corredores para una misma AM (variable que no cambió dentro de sexo, pese a las diferencias en uso mecánico). La igualdad sexual en la distribución porcentual del ToC respecto del valor mínimo en todo el hueso sugiere que la estructura tibial responde normalmente a la misma clase de requerimientos (mecánicos) en varones y mujeres fértiles. La inclusión de los corredores en las correlaciones MIs vs ToC completó huecos en las gráficas y permitió establecer sin dudas una relación única para ambos sexos. El carácter exponencial de la curva, con los varones y los corredores corridos a la derecha, indica que la condición masculina y el uso mecánico de la pierna implican una distribución (MIs) proporcionalmente mejor del material óseo disponible (ToC) que la condición femenina y el sedentarismo; pero la unicidad de la relación indica que el esqueleto de *Homo sapiens* reacciona estructuralmente a la estimulación mecánica siguiendo leyes físicas constantes, independientes del sexo. Esta es la primera evidencia directa de estas relaciones fundamentales, que jerarquizan la influencia del entorno mecánico sobre la del hormonal en hombres y mujeres fértiles normales.

2011

Especificidad de sexo y de sitio en los efectos positivos del ejercicio sobre la tibia humana (Estudio seriado por pQCT).

Feldman S, Cointy GR, Reina P, Mortarino P, Ransdale P, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza R. *Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Division Space Physiology, German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.*

Este trabajo intenta evidenciar que, por sobre el patrón morfogenético, el desarrollo de todo hueso responde a influencias del ambiente mecánico (organizador estructural direccional, controlador de la resistencia a la deformación y a la fractura, con especificidad de sitio) y del ambiente endocrino-metabólico (controlador de variables sistémicas vitales, no esqueléticas, a costa de los requerimientos biomecánicos óseos, sin especificidad de sitio, pero con especificidad de sexo). Para describir e interpretar esas influencias y sus mutuas interacciones frente a variaciones amplias del entorno mecánico, analizamos la estructura tibial mediante cortes de pQCT (XCT-2000, Stratec) tomados cada 5% de la longitud tibial (sitios S5 a S95, del tobillo a la rodilla, 19 cortes/hueso) en 20 varones (V) y 20 mujeres (M) normales de 20-40 años, sedentarios (S, 10/10) o corredores entrenados de larga distancia (C, 10/10). Los indicadores tomográficos de masa ósea se modificaron por el ejercicio (ANOVA) sólo en los varones: El CMO total fue mayor en VC que en VS entre S25 y S75. El CMO cortical (CMOc) fue mayor de S10 a S45. El perímetro perióstico (PmPO) fue mayor de S55 a S75. El perímetro endóstico (PmEO) fue mayor de S20 a S40, pero menor de S45 a S75. El espesor cortical (CtTh) creció de S10 a S40 y decreció de S55 a S90. Los indicadores de la eficiencia del diseño diafisario para resistir flexión y torsión (momentos de inercia, MIs) fueron mayores de S35 a S85. El indicador de "calidad mecánica" del tejido (vDMO cortical) fue siempre menor en los V, y el ejercicio lo redujo en V y M, de S20 a S75. Los indicadores de resistencia diafisaria a flexión y torsión (*Bone Strength Indices*, BSIs; *Stress-Strain Index*, SSI, todos proporcionales al producto $MI \cdot vDMO$ cortical) mejoraron de S35 a S85 en VC vs VS y tendieron a hacerlo también, no significativamente, en MC vs MS. Ya habíamos demostrado (J Anat 216:470,2010) que la sección tibial humana normal presenta, hacia el tobillo, mínimos valores de CMOT, CMOc, PmPO, PmEO, CtTh y MIs, y máxima circularidad; hacia la mediodiáfisis, máximos CMOT, CMOc, CtTh y MIs, y un diseño irregular; y hacia la rodilla, máximos CMOT, PmPO y PmEO y mínimo CtTh, con diseño oval. Esas características distinguieron una adaptación ósea a no menos de 3 patrones diferentes de estimulación mecánica usual: compresión uniaxial casi pura hacia el tobillo (una única superficie articular soporta el peso del cuerpo entero); compresión + flexión antero-posterior y lateral + torsión hacia la mediodiáfisis; y compresión biaxial casi pura hacia la rodilla (dos ejes compresivos, uno para cada platillo articular, que pueden soportar cada uno el peso del cuerpo entero). Mostramos ahora 1. Que el ejercicio incrementa CMOT, CMOc y CtTh hacia el tobillo, manteniendo PmPO, PmEO y los MIs; aumenta CMOT, CMOc y los MIs en la mediodiáfisis, manteniendo CtTh; y aumenta PmPO, PmEO y los MIs y reduce CtTh hacia la rodilla, manteniendo

CMOt y CMOc. 2. Que estas mejoras son privativas de V, en tanto la vDMO cortical se reduce en V y M, con impacto global positivo (V) o neutro (M) sobre la resistencia ósea. Los efectos (1) evidencian la propuesta especificidad de sitio de la influencia del entorno mecánico en las condiciones estudiadas (contracciones musculares y tracciones ejercidas por las palancas óseas multiplicadoras de las cargas, en distintas direcciones). La reducción de la vDMO cortical por el ejercicio crónico reflejaría una mayor porosidad intracortical (remodelación haversiana necesaria para la reparación de microfracturas, fatiga ósea). La restricción de los efectos (1) a los V, y las diferencias sexuales en la vDMO cortical (inversas a los demás valores) evidencian la propuesta especificidad de sexo, que expresaría la influencia del entorno endocrino-metabólico (inhibición estrogénica de la aposición perióstica y de la remodelación intracortical, en todo el esqueleto, sin especificidad de sitio) en el modelo estudiado.

Interacciones músculo-hueso analizadas en las piernas de voluntarios sedentarios o deportistas entrenados mediante cortes seriados por pQCT.

Cointry GR, Capozza RF, Reina P, Feldman S, Grappiolo I, Ferretti JL, Rittweger J. *Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Division Space Physiology, German Space Agency, Colonia, Alemania.*

Existe creciente evidencia de que el trabajo muscular regional constituye el principal determinante primario de la fortaleza de la estructura esquelética de cada individuo, por encima de los condicionantes genéticos normales y de otros factores antropométricos o metabólicos. Este trabajo intenta fortalecer esa evidencia, analizando scans de pQCT (XCT-2000, Stratec) tomados cada 5% de la longitud tibial (sitios de S5, tobillo, a S95, rodilla, 19 scans/individuo) en las piernas de 20 varones y 20 mujeres sedentarios (S, 10/10) o corredores entrenados de larga distancia (C, 20/20). En todos los sitios escaneados se determinaron indicadores de la masa mineral ósea (BMC total y cortical tibiales, BMCT, BMCc; área seccional cortical tibio-peronea, Ac-2); del diseño tibial (momentos de inercia para flexión y torsión, MIs), y del área muscular de la pantorrilla (AM). Se calcularon las correlaciones entre MIs (y) y CMOt, CMOc ó Ac-2 (x) (curvas de “distribución/masa”, d/m); entre Mis (y) y la vDMO cortical, vDMOc (x) (curvas de “distribución/calidad”, d/c); entre CMOt, CMOc, Ac-2 ó los MIs de todos los sitios (y) y AM para el sitio S65 (AM-65), correspondiente al máximo diámetro muscular de la pantorrilla (x) (relaciones “hueso/músculo”, h/m, para masa y para diseño), tomando siempre los datos de los 4 grupos en conjunto. Además, se calcularon los residuales de las curvas d/m y d/c (indicadores de la mayor o menor eficiencia de distribución del material cortical en función de su disponibilidad -d/m- o de su calidad mecánica -d/c- para cada punto del eje x) para todos los sitios, y se correlacionaron también con AM-65 (relaciones h/m “mecanostáticas”). El ejercicio incrementó AM entre S55 y S75 (musculatura sural), con máximo efecto entre S-55 y S65, pero sólo lo hizo significativamente en los varones. Las correlaciones h/m calculadas para indicadores de masa, entre BMCT, BMCc ó Ac-2 y AM-65, fueron positivas lineales; y las calculadas para indicadores de diseño, entre los MIs y AM-65, fueron positivas exponenciales, en todos los sitios. Sus coeficientes de correlación r, siempre significativos, crecieron en general entre S5 y S25; se mantuvieron en valores máximos (alrededor de 0,8) entre S25 y S70, y cayeron entre S70 y S85; y sus pendientes (coeficientes de regresión b) crecieron siempre en sentido proximal. Las relaciones h/m “mecanostáticas” entre los residuales de las curvas d/m ó d/c para cada valor de x en cada sitio y el AM-65 fueron ambas lineales y muy significativas ($r=0,541$ y $0,695$, $p<0,001$). Los datos de los 4 grupos se alinearon a lo largo de las curvas de correlación siguiendo siempre el patrón de orden “mujeres S, mujeres D, varones S, varones D” en sentido creciente de ordenadas, y respetando siempre curvas únicas de correlación para los 4 grupos. Los resultados indican una significativa influencia del uso muscular 1. Sobre la masa mineralizada y el diseño diafisario de las tibias, con un grado de ajuste estadístico similar para todos los indicadores óseos (curvas h/m para masa y diseño), y 2. Sobre la eficiencia de distribución del material cortical en función de su disponibilidad y de su calidad mecánica a cargo del mecanostato óseo (curvas d/m y d/c). Las correlaciones entre los residuales de las curvas d/m ó d/c para cada valor de x y el AM-65 evidenciaron que la variancia de las relaciones d/m y d/c, que reflejaría influencias de factores no

capturados por los indicadores de masa y de calidad ósea estudiados en esas gráficas, estaría determinada en alto grado también (entre un 25 y un 50%, según sus coeficientes de determinación R^2) por el uso muscular. La obtención de curvas únicas para los 4 grupos en todos los casos sugiere fuertemente, y con recursos completamente originales, que las influencias musculares evidenciadas sobre la estructura ósea y sobre su control biomecánico por el mecanostato óseo son específicas de especie (*Homo sapiens*) e independientes de otros determinantes antropométricos y del sexo.

2014

Análisis original del poder determinante independiente de factores mecánicos y metabólicos sobre la estructura radial y tibial, en hombres y mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas normales.

Cointry G, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Rittweger J, Ferretti J, Capozza R
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC) y Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina; German Space Agency DLR, Colonia, Alemania.

La estructura ósea, por encima de su desarrollo morfogenético, está determinada exclusivamente por los entornos metabólico y mecánico del esqueleto. Estas influencias son difíciles de evaluar separadamente, debido a las múltiples interrelaciones alométricas que existen naturalmente entre músculos y huesos. En este estudio, intentamos analizarlas en forma discriminada, mediante tests de regresión múltiple “paso a paso”, utilizando un modelo original. Los análisis evaluaron en forma estandarizada el poder determinante independiente de dos factores mecánicos (largo óseo, área seccional muscular regional) y dos no mecánicos (edad o tiempo de menopausia -TMP-, peso corporal) considerados “típicos”, sobre indicadores tomográficos (pQCT) de la masa (CMO) trabecular y cortical, la mineralización (vDMO cortical, inversa a la microporosidad del tejido y paralela a su rigidez y a su tenacidad en el modelo seleccionado) y el diseño (perímetros, momentos de inercia -MIs-) y la resistencia (SSI) de las diáfisis de radios (huesos portantes, 2 sitios de *scan* por hueso) y tibias (no portantes, 4 sitios de *scan* por hueso) de hombres y mujeres pre-MP y pos-MP sanos ($n=47,70,122$) de 25-82 años, no fumadores ni bebedores, y sin antecedentes osteológicos. Los análisis proveyeron coeficientes de regresión β , cuyo valor determinó, al mismo tiempo, la influencia cuantitativa de cada factor en forma estandarizada (variaciones en DS de cada variable dependiente, por cada DS de variación de cada variable independiente, en todas las instancias posibles de confrontación) y su significado estadístico. Para interpretar los resultados, solo se contemplaron los coeficientes significativos. El orden de los significados obtenidos para los distintos indicadores mostró que 1) en hombres y mujeres pre-MP, los principales determinantes de las características óseas fueron el tamaño muscular para el radio y el largo óseo para la tibia; 2) el peso corporal fue un determinante significativo solo para las mujeres, y, entre de ellas, solo para las tibias; 3) en todos los individuos fértiles, las asociaciones entre los indicadores óseos “extensivos” (masa, diseño) con sus determinantes seleccionados fueron más ajustadas que las encontradas para el indicador “intensivo” de calidad material (vDMO cortical) y 4) todas las relaciones fueron independientes de la edad, pero, luego de la menopausia, el TMP fue un determinante significativo adicional, para radios y tibias. Esto evidencia, con argumentos originales, que a) respecto del entorno mecánico, los factores representados (palancas óseas, fuerza muscular pura, o combinada con el porte del peso) serían variables más relevantes que los confundidores etarios y antropométricos seleccionados para determinar las propiedades óseas “extensivas” (alométricas: masa, diseño, resistencia). En cambio, las propiedades óseas “intensivas” (rigidez y tenacidad tisulares, expresadas por la vDMO cortical) solo reconocieron influencias metabólicas; b) respecto del entorno endocrino-metabólico (tipo y actividad de las hormonas sexuales), los impactos de la musculatura y las palancas serían comparables en hombres y mujeres pre-MP, pero el TMP tendría un impacto mayor que el de otros determinantes, alométricos o mecánicos, sobre cualquier tipo de propiedad ósea, incluyendo la rigidez y la tenacidad del tejido mineralizado (reflejadas por la vDMO cortical) y excluyendo probablemente el diseño diafisario (MI's) como variable determinada. Esta forma de analizar e interpretar las influencias de los factores no genéticos determinantes de la estructura ósea, caracterizada por propiedades con alto correlato biomecánico, permitió discriminar el impacto óseo de las variaciones

del entorno mecánico en forma más independiente de la interacción de factores metabólicos que como podría conseguirse aplicando los modelos comparativos usuales, mediante evidencias originales, biológica y estadísticamente idóneas.

Diferencias de la masa muscular en mujeres con baja masa ósea y fracturas osteoporóticas respecto de aquellas con baja masa ósea y no fracturadas.

Mastaglia S, Bagur A, Oliveri B, Mautalen C

Centro de Osteopatías Médicas, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas (INIGEM) CONICET-UBA. Argentina.

Se evaluó retrospectivamente a 41 mujeres mayores de 60 años, 38 de ellas presentaron una densidad mineral ósea (DMO) inferior a -1DS de esqueleto total. La composición corporal evaluada por DXA fue reanalizada. Once de estas pacientes habían presentado fracturas (6 vertebrales, 4 no vertebrales y 1 de ambas). La función y la fuerza muscular no fueron evaluadas en el presente estudio. Los resultados del grupo total fueron: edad: 75 ± 8 años, índice de masa corporal (IMC) $25,4 \pm 4,0$ kg/m², masa grasa (kg) $24,1 \pm 6,9$, masa magra (kg) $34,1 \pm 3,4$ y esqueleto total *T-score* $-2,03 \pm 0,82$. La masa muscular apendicular (aMM) (kg/m²) $5,99 \pm 0,72$. La masa muscular de brazos (arMM) (kg/m²) $1,44 \pm 0,21$ y masa muscular de piernas (IMM) (kg/m²) $4,55 \pm 0,6$. El *T-score* de aMM fue $-1,16 \pm 1,03$, la aMM mostró una correlación significativa con masa magra ($r=0,63$; $p<0,001$) y masa grasa ($r=0,42$; $p<0,01$). La arMM y la IMM presentaron la misma correlación con masa magra ($r=0,63$; $p<0,001$) y una menor correlación entre ellas ($r=0,57$; $p<0,001$). Nueve pacientes (25%) mostraron una aMM inferior a 2DS del promedio normal joven (presarcopenia) y 12 (31%) tuvieron un *T-score* entre -1 y -2DS (baja aMM). El grupo de pacientes con fracturas osteoporóticas (Fx [$n=11$]) fue comparado con el grupo sin fracturas (no Fx [$n=27$]). Aunque el grupo de pacientes con fracturas presentó mayor edad, menor IMC, masa grasa y DMO *T-score*, la diferencia de estas variables no fue significativa. En cambio se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en: aMM ($5,49 \pm 0,57$ vs. $6,16 \pm 0,68$; $p<0,005$), aMM *T-score* ($0,86 \pm 0,96$ vs. $1,87 \pm 0,81$; $p<0,005$), arMM ($1,24 \pm 0,18$ vs. $1,51 \pm 0,15$; $p<0,001$), IMM ($4,7 \pm 0,6$ vs. $4,25 \pm 0,4$; $p<0,03$) y masa magra total ($32,3 \pm 25$ vs. $35,2 \pm 37,0$; $p<0,02$). Cinco de 11 pacientes pertenecientes al grupo de Fx mostraron presarcopenia y 5/11 presentaron baja aMM. Un paciente obeso de este grupo presentó una aMM normal. En cambio, solo el 15% de las pacientes no Fx tuvieron presarcopenia, y 27% baja aMM. Estos resultados preliminares enfatizan la necesidad de evaluar MM en pacientes con fracturas osteoporóticas y sin ellas a fin de identificar este factor de riesgo para la salud ósea y general.

2015

Prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres ambulatorias mayores de 60 años.

Zanchetta MB, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM); Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la sarcopenia se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa y fuerza muscular, con riesgo de presentar discapacidad física, deterioro de la calidad de vida y mayor mortalidad. **Objetivo:** describir la prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres ambulatorias, mayores de 60 años, que concurren a la consulta médica o a realizarse una densitometría ósea en una institución dedicada al estudio de la osteoporosis. **Materiales y métodos:** se evaluaron en forma consecutiva, durante 4 meses (desde 07/01/15 hasta 07/05/15), 150 mujeres mayores de 60 años. Todas las pacientes realizaron densitometría corporal total para el cálculo del índice de masa muscular esquelética (IMME), dinamometría (presión palmar o *hand grip* con dinamómetro de mano), prueba de *sit stand* y prueba de velocidad de marcha en un recorrido de 4 metros. Se organizó una historia clínica completa donde se consignaron enfermedades

preexistentes y medicación concomitante, número de caídas en el último año, actividad física, valor último de vitamina D sérica, valores de densidad mineral ósea (DXA) en columna lumbar (CL), cadera total (CT) y cuello femoral (CF), entre otros datos relevantes. El diagnóstico de sarcopenia se estableció según el consenso europeo, que exige para él la confirmación de un IMME menor de 5,5 más uno de los siguientes criterios: baja fuerza muscular (evaluada por dinamómetro de mano menor de 20) o menor rendimiento físico (prueba *Sit stand* o velocidad de la marcha insuficientes). Si se cumplen los 3 criterios se denomina sarcopenia severa. Se realizó análisis estadístico con el test de Student para las variables con distribución normal y, para variables no paramétrico, el test Wilkxon Rank Sum. Se analizó la relación entre las distintas variables con correlación de Pearson. La estadística se consideró significativa $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0. Resultados: la edad media de las pacientes fue de 71 ± 8 años (media $\pm$ DS), rango de 60 a 92 años. Del total de mujeres que tenían densitometría ósea y evaluando según región con peor densidad mineral ósea (columna lumbar o cadera), el 51% eran osteoporóticas, el 47,2% osteopénicas y solo el 3,7% normales. De acuerdo con los criterios del consenso europeo, 30 pacientes (20%) presentaban sarcopenia, de las cuales 12 tenían sarcopenia severa. Comparadas con las mujeres sin sarcopenia ($n=120$), el grupo de mujeres sarcopénicas tenía significativamente menor peso (kg): $56,3 \pm 8,9$ vs. $62,5 \pm 10,9$ ($p < 0,01$); IMC ($22,8 \pm 3,4$ vs $25,4 \pm 4,4$, $p < 0,01$); DMO CF (g/cm^2): $0,715 \pm 0,090$ ($n=29$) vs. $0,760 \pm 0,101$ ($n=112$) ($p=0,02$) y DMO CT (g/cm^2): $0,736 \pm 0,090$ ($n=27$) vs. $0,796 \pm 0,104$ ($n=100$) ($p < 0,01$). En cuanto al antecedente de caídas en el último año 15 (50%) algunas pacientes en el grupo de sarcopenia refirieron haberse caído al menos una vez vs. 37 (30,8%), $p=0,056$. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, talla, valor de vitamina D (ng/ml): $32,2 \pm 13,9$ ($n=21$) vs. $31,6 \pm 10,4$ ($n=81$) ($p=0,85$) rango 10,7 a 68,2; DMO CL o la realización de actividad física. Al evaluar las correlaciones entre las distintas variables se observó que el IMC correlacionaba con IMME ($r=0,67$ [$p=0,01$]) y con el tiempo de duración en el *Sit stand* ($r=0,22$; $p=0,02$), y el *hand grip* con la velocidad de marcha ($r=0,41$; $p=0,01$). Conclusión: la sarcopenia es una condición de gran importancia debido a sus potenciales consecuencias. Utilizando un reciente consenso de diagnóstico pudimos establecer que, de un grupo de mujeres mayores de 60 años que concurrieron a una institución dedicada al estudio de la osteoporosis, el 20% tenían sarcopenia. El reconocimiento de la alta prevalencia de esta condición es el primer paso para la posterior intervención terapéutica.

2016

Análisis original del poder determinante independiente de la musculatura, la masa grasa, el peso corporal, la talla y la edad sobre el CMO del cuerpo entero en 6.255 individuos normales de 5 a 90 años.

Denova Gutiérrez E, Capozza RF, Nocciolino LM, Ferretti JL, Clark P, Salmerón J, Cointy GR
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Argentina. Hospital Infantil "Federico Gómez". Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México

La determinación biológica de la masa mineral (CMO) del cuerpo reconoce múltiples factores. Este trabajo analiza, mediante correlaciones simples y múltiples, el poder determinante independiente de factores, clasificados en 2 grupos, que se proponen en forma original como los más significativos: 1) factores etarios y antropométricos: edad, peso y talla, y 2) las "otras 2" masas densitométricas del cuerpo: "muscular" (magra, MM) y grasa (MG), en 6.255 imágenes [Lunar DPX NT] de cuerpo entero (426 niños y 500 niñas de 5-20 años, 1.369 hombres de 20-90 años, 2.349 mujeres preMP de 20-50 años y 1.612 posMP de 50-90 años, seleccionadas como normales de un *screening* del Instituto Mexicano del Seguro Social (México), tal vez el mayor archivo del mundo en su tipo. Las correlaciones simples positivas entre CMO (y) y MM (x) mostraron pendientes paralelas para todos los grupos, y ordenadas decrecientes (mujeres preMP > hombres y posMP > niños/niñas). El Modelo 1 múltiple (R^2 global 0,717, $p < 0,001$) mostró que el poder determinante de la talla sobre el CMO fue superior al del peso en todos los adultos, y menos relevante en los niños, y que ambos, talla y peso, superaron siempre a la edad (r parciales para talla, peso y edad: niños/niñas, 0,470/0,561 vs. 0,618/0,601 vs. 0,345/0,325; hombres, 0,440 vs. 0,256 vs. -0,135;

preMP, 0,474 vs. 0,447 vs. -0,034 (ns); posMP, 0,524 vs. 0,394 vs. -0,347). Según el Modelo 2 (atractivo por incluir solo los 3 componentes del peso: BMC, MM y MG; R^2 global 0,762, $p < 0,001$), el poder de la MM superó claramente al de la FM (niños/niñas, 0,958/0,780 vs. 0,232/0,287; hombres, 0,524 vs. 0,048 (ns); preMP, 0,333 vs. 0,233; posMP, 0,723 vs. 0,207). Combinando los modelos 1 y 2 (R^2 global 0,827, $p < 0,001$), el poder determinante de la MM, mucho mayor que el del peso en niños/niñas (0,840/0,544 vs. 0,255/0,313), hombres (0,354 vs. 0,065 -ns-) y preMP (0,234 vs. 0,151), aunque no en posMP (0,045 vs. 0,317 -ns-), fue también mayor que el de la talla en niños/niñas (0,727/0,484 vs. 0,129/0,358); similar en los hombres (0,343 vs. 0,384), y menor en las mujeres (preMP, 0,320 vs. 0,410; posMP, 0,210 vs. 0,499), y la influencia de la edad fue positiva en niños/niñas (0,325/0,314), no significativa en hombres y mujeres preMP (-0,125, -0,008) y negativa en posMP (-0,364). En orden decreciente de poder determinante independiente sobre el CMO, 1) la MM (único factor estudiado con algún correlato biomecánico dinámico) es prominente en niños/niñas y hombres, significativa en todos los grupos, y muy superior al peso y a la MG; 2) la talla (siempre relevante, por el alto BMC cortical en huesos largos) predomina sobre los demás factores solo en las mujeres posMP (influencia de las pérdidas minerales fisiológicas sobre la curvatura espinal) si también se contempla la MM; 3) la edad, determinante obviamente positivo para niños/niñas, es negativa para posMP por su asimilación al tiempo de MP, aun contemplando la MM. El peso, si se cuentan también talla y edad, es solo relevante en los niños; su influencia tiende a anularse en todos los grupos si se incluye la MM. Focalizando en la MM y confirmando estudios previos en muestras argentinas y colombianas menores (Bone 1998 y 2004, OPInt 2005), la similitud de pendientes en las relaciones (BMC vs. MM) en los 5 grupos sugiere la presencia de un mecanostato común para la especie; las diferencias de ordenadas expresan la interferencia (positiva) de las hormonas sexuales sobre el *output* de ese sistema.

Las mujeres con sarcopenia presentan mayor prevalencia de fracturas por fragilidad.

Zanchetta MB, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM); Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral; Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la sarcopenia se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa y fuerza muscular, con riesgo de presentar propensión a las caídas, discapacidad física, deterioro de la calidad de vida y mayor mortalidad. **Objetivo:** evaluar la prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres, mayores de 60 años, que concurren a una consulta médica en una institución dedicada al estudio de la endocrinología/osteoporosis. De manera secundaria, relacionar el diagnóstico de sarcopenia con otros parámetros clínicos como antecedentes de caídas, fracturas por fragilidad, niveles de vitamina D y frecuencia referida de actividad física. **Materiales y métodos:** todas las pacientes efectuaron los siguientes procedimientos: evaluación de la masa muscular mediante densitometría corporal total (Lunar prodigy advance) para obtener el índice de masa muscular esquelética (IMME); evaluación de la fuerza muscular mediante la prueba de fuerza de prensión (dinamómetro hidráulico Baseline, Estados Unidos), evaluación del rendimiento físico (medición de la velocidad de marcha en 4 m y prueba *sit stand*). Se constató el número de caídas en el último año, actividad física, vitamina D, DXA en CL, CT y CF y antecedente de fracturas. Las pacientes se categorizaron como sarcopénicas si presentaban baja masa muscular medida por DXA más fuerza muscular baja o un rendimiento físico deficiente. **Resultados:** En el periodo evaluado (del 07/01/2015 al 01/03/2016) 250 mujeres mayores de 60 años accedieron a realizar todos los procedimientos del estudio. La edad media de las pacientes fue de $70,4 \pm 7,7$ años (media $\pm$ DS), con un rango de 60 a 92 años. Según los criterios del consenso europeo, 47 pacientes (18,8%) presentaban sarcopenia; el 40,4% ($n=19$) de las pacientes con sarcopenia refirieron el antecedente de una fractura osteoporótica (muñeca, vértebra o cadera) vs. el 15,9% en las no sarcopénicas. Comparadas con las mujeres sin sarcopenia, el grupo de mujeres sarcopénicas tenía significativamente menor peso ($56,4 \pm 8,8$ vs. 63 ± 11 kg, $p < 0,01$), IMC ($22,6 \pm 3,3$ vs. $25,6 \pm 4,4$, $p < 0,01$), DMO en CF ($0,714 \pm 0,093$ vs. $0,763 \pm 0,095$ g/cm², $p < 0,01$) y DMO en cadera total ($0,734 \pm 0,094$ vs. $0,805 \pm 0,107$ g/cm², $p < 0,01$). En cuanto al antecedente de caídas en el último

año, 48,9% (n=23) de los pacientes en el grupo de sarcopenia refirieron haberse caído al menos una vez vs. 36,5% en el grupo sin sarcopenia (p=0,11). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, talla, valor de vitamina D, DMO CL, % total de grasa corporal (medido por DXA) o la realización de actividad física. Al evaluar las correlaciones entre las distintas variables se observó que el IMC correlacionaba en forma positiva con IMME (r: 0,67; p=0,01) y con el tiempo de duración en el *sit stand* (r: 0,22; p=0,02), y el *hand grip* con la velocidad de marcha (r: 0,41; p=0,01). Conclusión: utilizando un reciente consenso de diagnóstico pudimos establecer que, de un grupo de mujeres ambulatorias mayores de 60 años que concurrieron a nuestra Institución, el 18,8% tenía sarcopenia. El 40,4% de las pacientes con sarcopenia refirieron el antecedente de una fractura osteoporótica (muñeca, vértebra o cadera) y la mitad refirió haber padecido una caída en el último año. Estos datos ejemplifican la íntima relación del tejido óseo con el muscular y recalcan la importancia de considerar la masa y función muscular al evaluar pacientes con predominancia de osteopenia y osteoporosis y alto riesgo de fracturas.

[Volver a índice](#)

CALCIFICACIONES HETEROTÓPICAS Y FIBRODISPLASIA OSIFICANTE

2013

Displasia fibrosa monostósica de cráneo.

Buttazzoni M, Galich AM

Sector de Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina.

Introducción: La displasia fibrosa (DF) es una patología benigna caracterizada por una proliferación anormal de tejido fibroso dependiente de la mutación del GNAS1 que determina expansión ósea. Se manifiesta en la infancia o adolescencia y cursa en general con lesiones asintomáticas. Es poco frecuente y no es hereditaria. La incidencia reportada es 1:4.000 a 1:10.000. Representa el 2,5% de todas las lesiones óseas y el 7% de los tumores benignos óseos. La malignización ocurre en un 0,5% de la DF monostótica. **Objetivo:** Describir características clínicas y evolutivas de los pacientes con DF monostótica de cráneo. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda por problema en la historia clínica electrónica (HCE) (2001-2013). Se evaluaron manualmente 22 HCE en forma retrospectiva con diagnóstico DF. Se excluyeron 2 pacientes con diagnóstico final de meningioma. **Resultados:** La población, n=20 (13 mujeres y 7 varones) tenía edad media 38,9 años (rango 17-67) y al diagnóstico 31,6 años (rango 13-60). Los síntomas dependieron de la localización de la DF. El más frecuente fue cefalea (30%), luego compromiso oftalmológico (20%), deformación facial y odontalgia (15%), sinusitis y trastornos auditivos (10%); fue asintomático el 20%. El 75% de los pacientes tenía compromiso de un solo hueso. Los más frecuentes fueron esfenoides (n=5) y frontal (n=5) y el 25% fue craneofacial. El lado más afectado fue el izquierdo (50%), frente a derecho (40%) y medial (10%). El diagnóstico anatómico se realizó por TC (n=15) y/o RM (n=11). Solo el 27% de las RM se efectuaron con gadolinio y no hubo refuerzo con contraste. El centellograma óseo realizado en el 70% de los pacientes mostraba hipercaptación en la zona afectada. La mayoría (80%) se sometió por lo menos a 2 métodos complementarios (TC-RMN-CENTELLO) y el 55% (n=11) tenía confirmación diagnóstica por biopsia. La fosfatasa alcalina (FAL) fue normal. En adultos (n=11) $75,8 \pm 35,2$ UI/L y en niños (n=5) 94 ± 34 UI/L (VN 30-300 UI/L). El seguimiento (n=18) fue entre 6 y 256 meses. El 27,7% evidenció progresión (3 DF craneofacial y 2 DF esfenoides) luego de un seguimiento superior a 5 años. Ninguno mostró signos clínicos de malignización. Trece pacientes tenían centellograma óseo al diagnóstico y 7 en el seguimiento postratamiento con bifosfonatos (BF) mostrando persistencia de la hipercaptación, similar al basal. Once pacientes recibieron BF, siendo el APD EV el más utilizado (n=7). El tratamiento determinó descenso de FAL, basal $78,7 \pm 28$ UI/L y post-BF $62,7 \pm 16,4$ (p<0,003). **Conclusiones:** La DF de cráneo es una patología rara. La DF monostótica fue predominante; el esfenoides y el frontal

fueron los huesos más comprometidos. Hubo predominio de mujeres y el lado izquierdo resultó el más afectado coincidiendo con la literatura.^{1,2} El tratamiento con BF determinó descenso de FAL, similar a lo publicado,³ en tanto la actividad ósea evaluada por centellografía permaneció sin modificaciones. Probablemente la disminución del remodelado óseo, relacionado con el tratamiento, determina la escasa progresión de las lesiones en el tiempo y la ausencia de sarcomatización. Dadas las localizaciones críticas de DF en cráneo sería recomendable el tratamiento con bifosfonatos. Referencias: 1. Cheng J, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(80):3-6. 2. Nityasri V, et al. *Dentomaxillofac Radiol* 2011;40:282-9. 3. Chappard, et al. *J Bone Miner Res* 1997;12:1749-52.

2016

Osificaciones heterotópicas.

Gullace ME¹, Etchenique MP¹, Diehl M¹, Kitaigrodsky AV¹, Barla J², Carabelli G², Guolo C³, Mansur JL⁴, Sancineto C²

1.Servicio de Endocrinología, 2.Servicio de Ortopedia y Traumatología y 3.Servicio de Kinesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. 4.Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Argentina.

Introducción: las osificaciones heterotópicas (OH) consisten en la formación de hueso maduro ectópico localizado principalmente en tejidos blandos periarticulares. La etiología puede ser hereditaria o adquirida, esta última asociada a lesiones neurológicas, traumatismos, vasculopatías o inmovilización. Se describe el caso de un paciente que presentó OH en miembros inferiores luego de un período prolongado de hospitalización. **Caso clínico:** un paciente varón de 47 años, con antecedente de internación durante dos meses en terapia intensiva por patología respiratoria, fue derivado a nuestra institución para evaluación por dolor invalidante y postración asociados a limitación de la motilidad articular en miembros inferiores de un año de evolución. **Antecedentes personales:** trastorno bipolar, obesidad, dislipidemia e hipotiroidismo. Presentaba obesidad con distribución central y rigidez en semiflexión en ambas caderas y rodillas con la consiguiente incapacidad de sentarse a 90° y de asumir la posición de pie con caderas y rodillas extendidas. Se realizaron estudios de laboratorio: calcemia 9,5 mg/dl (VR: 8,5-10,5), fosfatemia 3,8 mg/dl (VR: 2,5-4,5), creatinina 0,90 mg/dl (0,8-1,2), PTH: 27 pg/ml (VR: 10-77), 25OH vitamina D: 16 ng/ml, fosfatasa alcalina (FAL): 129 UI/l (VR: 31-100), fosfatasa alcalina ósea: 34 UI/L, beta cross laps (CTX): 0,664 ng/ml (VR h/ 0,570), calciuria: 153 mg/día (VR 50-300 mg), TSH: 5,5 µu/ml (VR: 0,5-4,5), cortisol salival 23 h: 1 nmol/l (VR 0,7-5,0). Radiografías: extensas OH periarticulares en ambas caderas, rodillas y tobillos. Centellograma óseo: captación heterotópica del radiotrazador en miembros inferiores con predominio de cadera y rodilla izquierdas. La densitometría ósea de radio medio fue normal. La calcemia y fosfatemia eran normales. Se objetivó deficiencia de vitamina D y aumento del remodelado óseo en contexto de inmovilización por OH. Se indicó tratamiento con bifosfonatos intravenosos (ibandronato 3 mg y luego zoledronato 4 mg) y colecalciferol. Evolucionó con mejoría parcial del dolor pero con persistencia de la rigidez e inmovilidad. Se decidió tratamiento con radioterapia local y cirugía en dos tiempos. Se realizó resección de las OH con liberación articular de ambas caderas y rodillas. Recibió tratamiento de rehabilitación durante la internación que incluyó, entre otras técnicas, el uso de movilizador pasivo continuo de rodillas y posterior reeducación de la marcha en forma progresiva con andador. Evolucionó favorablemente, con recuperación de la movilidad articular y de la capacidad para deambular. **Conclusiones:** la fisiopatología de las OH no está completamente aclarada. Se ha hipotetizado que células madre mesenquimáticas en estado latente podrían diferenciarse a osteoblastos, en un ambiente propicio y frente a diferentes estímulos como la inflamación local. Se han descripto diferentes terapéuticas pero la evidencia a la fecha es limitada. Entre ellas se encuentran los bifosfonatos (principalmente etidronato, no disponible en la Argentina), la extirpación quirúrgica y la radioterapia local, que ha sido asociada a una menor tasa de recidiva. Presentamos este caso por tratarse de una patología infrecuente, por la magnitud del compromiso clínico y por su evolución favorable con un tratamiento multidisciplinario.

[Volver a índice](#)

HIPERCALCEMIA

2009

Hipercalcemia hipocalciúrica esporádica: reporte de cuatro casos.

Pozzo MJ, Lozano MP, Rey M, Claus Hermberg H.

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

La presencia de hipercalcemia, hipocalciuria relativa y paratohormona (PTH) inapropiadamente normal o discretamente elevada hacen sospechar el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La presencia de patrón familiar confirma el diagnóstico. En el caso individual puede resultar muy difícil separar HHF de hiperparatiroidismo primario (HPT 1°) leve. Se ha propuesto la relación clearance de calcio/clearance creatinina (clca/clcr) para diferenciar ambas entidades. Más del 80 % de individuos con HHF tienen relación <0.01 y la mayoría de los HPT 1° >0.02 . Se han descrito casos aislados de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida por anticuerpos contra el receptor sensor del calcio (CASR) en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca). Objetivo: reportar pacientes que mostraron el fenotipo bioquímico descrito y que crearon dificultades en el diagnóstico diferencial. Casos clínicos: 4 pacientes de sexo femenino en las que se encontró hipercalcemia (en examen de rutina en 3 y en evaluación de retraso de consolidación de fractura en 1). Los datos bioquímicos se presentan en la siguiente tabla. Los valores de calcemia fueron los máximos hallados para cada paciente.

P	Edad	Ca total (mg/dl)	Ca iónico (mg/dl)	P (mg/dl)	Creat (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Ca u 24 hs (mg/24 hs)	Ca/cr u ayuno	Cl ca / cl cr
1	76	11.2	5.67	2.1	1.05	100	52	0.03	0.006
2	72	10.4	5.49	2.5	0.91	107	67	0.07	0.009
3	75	11.1	5.78	3.7	1.06	77	44	0.02	0.005
4	53	11.1	5.70	4.1	0.81	84.7	43	0.03	0.003

Valores de referencia: Ca total : 8.8-10.2 mg/dl, Ca iónico: 4.5-5.2 mg/dl, P: 3.0-4.5 mg/dl, Creatinina: 0.6-1.20 mg/dl, PTH intacta: 10-65 pg/ml

En todos los casos se descartó uso de litio o tiazidas. Las calciurias fueron reevaluados después de tratar con vitamina D en los casos que existía insuficiencia. En pacientes 1, 3 y 4 se descartó enfermedad celíaca. Ninguna paciente tenía litiasis. El screening de calcemia fue negativo en todos los familiares en primer grado disponibles. En la P1 se le realizó secuenciación del gen CASR buscando mutación de novo, que resultó negativo. Las pacientes 2 y 3 elevaron los valores de PTH en el seguimiento (en P 3 coincidente con la caída transitoria del filtrado glomerular). Ambas fueron exploradas quirúrgicamente previa realización de centellograma con MIBI que fue positivo. Se hallaron y resecaron adenomas de paratiroides de 1.5 g en P2 y 0.24 g en P3 coincidentes con la localización del centellograma. Las calcemias se normalizaron en los dos casos. P4 es portadora de tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoidea, con anticuerpos positivos para ambas. Conclusiones: es probable que la hipocalciuria relativa no sea tan infrecuente en los HPT 1° asintomáticos. Las pacientes presentaron valores de PTH más altos que los reportados en la HHF, lo que pueden orientar al diagnóstico a HPT1°. El mismo pudo comprobarse en 2 pacientes. La relación entre la hipercalcemia y enfermedad autoinmune en P4 es por el momento puramente especulativa.

2014

Hipercalcemia severa por enfermedad granulomatosa secundaria a la inyección de polimetilmetacrilato.

García ML¹, Rella NG¹, Scioscia MF¹, González DC²

1.Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; 2.Centro Mautalen. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La hipercalcemia asociada a granulomas ha sido descrita clásicamente en relación con sarcoidosis, tuberculosis e infecciones micóticas, así como con otras enfermedades

granulomatosas (EG); en todas ellas, el mecanismo propuesto se relaciona con un aumento de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{vitamina D}$ ($1,25\text{D}$) a partir de la activación de la enzima 1α -hidroxilasa local. Se han reportado casos raros de hipercalcemia en EG por cuerpo extraño. La hipercalcemia secundaria a EG por polimetilmetacrilato (PMM) ha sido descrita en pacientes aislados en la literatura. Caso clínico: paciente de sexo femenino, de 53 años, que ingresa por síndrome de impregnación y deterioro de la función renal de 2 meses de evolución. Como antecedentes refiere diagnóstico de diabetes insulino dependiente a los 22 años, con regular control metabólico, hipotiroidismo autoinmune, nefritis en la infancia, hernia hiatal, tabaquismo, cirugías de apéndice, amígdalas, colocación de prótesis mamarias y recambio posterior. Fractura de tibia y peroné traumática. G3 P1 A2, FUM a los 50 años. Tratamiento habitual con insulina glargina mas correcciones con análogos ultrarrápidos y levotiroxina. Al examen físico se constata disminución de la masa muscular, debilidad y descenso de la fuerza muscular generalizada. ECG con acortamiento del QT. En el laboratorio se detecta tricitemia, creatinina de 3,33 mg/dl (VR 0,4-1,1), urea de 73 (VR 10-50), calcio iónico de 1,75 (VR 1,1-1,32) y calcio total de 15,6 mg/dl (VR 8,5-10,5). Por esto último se ingresa muestra para dosaje de PTH, $25(\text{OH})\text{vitamina D}$ (25OHD) y perfil tiroideo. Se inicia tratamiento con plan de hidratación parenteral amplio y calcitonina. Debido a la persistencia de HCA se indica pamidronato. Se interconsulta al servicio de endocrinología. Se informa PTH 12 pg/ml (VR 15-65), con Ca 14,8 mg%, P 3,9 mg% (VR 2,5-4,5), Mg 2,3 mg% (VR 1,3-2,5), *clearance* de creatinina 23 ml/min (VR 80-120), 25OHD 34 ng/ml (VR 30-100), TSH 0,45 mU/l (VR 0,3-4,2) y T4L 1,5 ng% (VR 0,8-1,9). Se inician estudios descartándose patologías oncológicas e infecciosas. Se reinterroga a la paciente quien en esta instancia refiere colocación de PMM en región glútea hace 4 años y que tres meses atrás le indicaron 100.000 UI mensuales de 25OHD_3 por niveles insuficientes de 25OHD . Se solicita PET-TC con FDG, que pone en evidencia procesos hipermetabólicos en ambos glúteos y dosaje de $1,25\text{D}$, cuyo resultado es de 76 pg/ml (VN 18-60). Se indica la realización de biopsia confirmando el diagnóstico de granuloma por cuerpo extraño. La paciente presenta hipercalcemia recurrente, por lo que se le indican corticoides. Debido a la baja adherencia por parte de la paciente, el deterioro del control glucémico y la persistencia de niveles elevados de urea y creatinina, se indica tratamiento con denosumab 60 mg y se logra normalización de la calcemia. Conclusiones: 1) frente a una hipercalcemia no atribuible a causas comunes, el antecedente del uso de PMM, incluso a largo plazo, debe incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales; 2) la suplementación con 25OHD_3 , precipitó la hipercalcemia enmascarada por el déficit de 25OHD , el cual era probablemente secundario a la combinación del déficit dietario y el aumento del consumo, por la activación de la 1α -hidroxilasa; 3) se remarca la utilidad de la PET-TC con FDG para obtener imágenes que fueron útiles para localizar las lesiones hipermetabólicas y de la medición de $1,25\text{D}$ para determinar la etiología de la hipercalcemia mediada por granulomas secundarios a PMM; 4) los corticoides junto con el tratamiento de la enfermedad primaria constituyen el pilar de la terapéutica inicial en la hipercalcemia mediada por $1,25\text{D}$. En este caso recurrimos al uso de denosumab que nos permitió el control de la calcemia, sin deterioro de la función renal ni de la glucemia.

2016

Hipercalcemia en sarcoidosis, un mediador no esperado.

Galich AM, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Ullmann T
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la sarcoidosis es un trastorno granulomatoso crónico de etiología desconocida. Se asocia a hipercalcemia en el 20% de los casos. El mecanismo comúnmente aceptado es el aumento de las concentraciones de $1,25$ -hidroxivitamina D ($1,25\text{-OHD}$) en suero producida por los macrófagos de los granulomas. Estos contienen la enzima 1 -alfa hidroxilasa que convierte 25-OHD en $1,25\text{-OHD}$, acción no regulada por parathormona (PTH). El resultado es el aumento de la absorción intestinal de calcio (Ca) y de la resorción ósea, que incrementa la calcemia. También se han postulado otros mecanismos para la hipercalcemia como la proteína relacionada con PTH (PTHrp). La PTHrp es la causa más frecuente de hipercalcemia en tumores sólidos no metastásicos y linfoma no Hodgkin. Presenta gran homología estructural con PTH, por lo cual ambas se unen al receptor PTH-1 activando vías similares, simulando todas las acciones de la

PTH. Presentamos un caso de sarcoidosis con hipercalcemia probablemente mediada por PTHrp. Caso clínico: paciente varón de 37 años, derivado por hipercalcemia sintomática. Antecedentes de sarcoidosis de 1 año de evolución, con compromiso pulmonar, no tratada. Sin otros antecedentes personales o familiares de relevancia. Inició su cuadro 1 mes antes de la consulta con dolor mandibular, de irradiación frontal e intensidad moderada, que cedía parcialmente con antiinflamatorios no esteroides. Agregó progresivamente insomnio, piernas inquietas, poliuria, astenia, dolores articulares generalizados y pérdida de 3 kilos de peso. Al examen físico presentaba una placa infiltrada, de 1 cm recubierta con piel sana asintomática, ubicada en cola de ceja izquierda compatible con sarcoidosis cutánea. Laboratorio de ingreso: Ca 15,1 mg/dl (valor normal [VN] 8,5-10,5), Ca iónico 1,93 mmol/litro (VN 1-1,35), fósforo (P) 4,5 mg/dl (VN 2,5-4,5), creatinina 2,58 mg/dl (VN 0,6-1,3), PTH 4,8 UI (VN 8,7-77,1), 25OHD 29,4 ng/ml (VN >30), 1,25OH₂ D 30 pg (VN: 16-60), calciuria 1066 mg/24 horas (VN 50-250). Se interpretó como hipercalcemia no mediada por PTH. El paciente se internó e inició tratamiento con plan de hidratación amplio, calcitonina subcutánea (SCT) y deltisona 40 mg/día. Por persistir con hipercalcemia y falla renal aguda recibió 60 mg denosumab SCT. Evolucionó con mejoría clínica y de laboratorio, y fue dado de alta con deltisona 40 mg/día e hidratación abundante. Ante la presencia de hipercalcemia, P normal-bajo a pesar de la falla renal, PTH baja, 1,25-OHD normal, se sospechó como mecanismo de hipercalcemia la presencia de PTHrp. En nuestro país este péptido no es dosable, por lo cual no podemos confirmar el diagnóstico. Comentario: existen 2 publicaciones de casos de hipercalcemia en sarcoidosis atribuibles a PTHrp, con el dosaje de este péptido elevado en suero e inmunohistoquímica positiva en las células de los granulomas. Presentamos este caso debido a la baja frecuencia de PTHrp como mediador de hipercalcemia en sarcoidosis. El mecanismo de producción de este péptido se desconoce. En células *in vitro* de cáncer escamoso de pulmón se ha probado que la presencia de TNF alfa e IL-6 estimulan la síntesis de PTHrp. En pacientes con sarcoidosis se han detectado niveles aumentados de dichas citoquinas en el lavado bronquioalveolar, por lo cual se postula que la producción de PTHrp podría ser mediada por ellas. Este caso demuestra la importancia del dosaje inicial de P junto a la calcemia, el cual nos permitió sospechar otro mecanismo de hipercalcemia.

[Volver a índice](#)

HIPERPARATIROIDISMO

2006

Producción ectópica de PTH por carcinoma tímico.

Diehl M¹, Galich AM¹, Pechín A¹, D'Alurzo M², Specterman S³, Redal MA⁴, Plantalech L¹.

1.Servicios de Endocrinología, 2.Anatomía Patológica, 3.Oncología e Instituto de Biología y Medicina Experimental 4.Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La hipercalcemia por producción tumoral ectópica de PTH ha sido descrita en escasos pacientes con carcinoma de pulmón, páncreas, ovario y tiroides y en un paciente con timoma. Presentamos un paciente de sexo masculino de 79 años con antecedentes de nefrolitiasis desde los 35 años, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia renal crónica leve y enfermedad arterial periférica. Se diagnostica hiperparatiroidismo grave. (tabla) La ecografía cervical informa una imagen nodular mixta izquierda de 20 mm de diámetro compatible con paratiroides (PTH líquido de punción 8790 pg/ml) y el centellograma paratiroideo, hipercaptación a nivel esternal. La ecografía renal muestra litiasis bilateral. Recibe tratamiento con hidratación, calcitonina subcutánea y bisfosfonatos ev. con reducción de la calcemia y se plantea tratamiento quirúrgico que se posterga por contraindicación cardiológica, presenta angina de pecho y oclusión parcial de la carótida derecha. Se indica cirugía de revascularización por observarse en la cinecoronariografía lesiones de tres vasos. Previamente se realiza angioplastia con stent de la carótida derecha. Continúa

tratamiento en forma ambulatoria con calcitonina sc 300 UI/día e infusiones semanales de bisfosfonatos (ibandronato-zoledronato) por persistencia de la hipercalcemia, hasta resolver su cuadro coronario. Se interna en noviembre de 2005 por angor inestable. Se decide realizar la cirugía de revascularización miocárdica y paratiroidectomía en un segundo tiempo. Se halla durante la intervención una masa mediastinal que se reseca en forma parcial. La anatomía patológica informa un carcinoma de células epiteliales claras de timo con inmunohistoquímica positiva para PTH y ausencia de tejido paratiroideo. En el postoperatorio evoluciona con hipocalcemia e hipofosfatemia. Recibe tratamiento con calcio y vitamina D. Se interpreta el cuadro como hiperparatiroidismo por producción ectópica de PTH por el carcimoma tímico con síndrome de hueso hambriento post-resección tumoral. Posteriormente por aumento progresivo de los valores de calcemia y de PTH reinicia el tratamiento con bisfosfonatos. Se realiza una punción de la lesión cervical izquierda para evaluar estirpe celular, la citología muestra células epiteliales neoplásicas con inmunohistoquímica positiva para PTH. Con el objetivo de confirmar el origen de la secreción de PTH se investiga el ARN m de las proteínas glial cell missing (GCM), promotoras de la diferenciación paratiroidea (GCMB) y de células tímicas productoras de PTH (GCMA)¹, detectándose en las células epiteliales el ARNm de PTH y GCMA. Se confirma la estirpe tímica de las células que se interpretan como metástasis o extensión de la lesión mediastinal. La tomografía computada y resonancia nuclear de tórax y mediastino no evidencian masa tumoral. La nueva centellografía comprueba importante hipercaptación en el esternón. Se indica radioterapia externa y tratamiento con altas dosis de bifosfonatos, terapéuticas que no controlan hasta el presente la hipercalcemia (tabla). Se propone cinacalcet. Se concluye que el paciente presenta hiperparatiroidismo por producción ectópica de PTH procedente del timo. El timo humano no produce PTH en condiciones normales pero puede ser fuente de esta hormona en situaciones patológicas como las neoplasias tímicas. 1- Maret et al 2004, J.Clin. End Met 89 8-12.

	Pre Cx	Post Cx inmediata	Post CX tardía	Post radioterapia
Calcemia mg% (10.5-8.5)	14.4	7.5 ,6.9,9.8	12.1	12.7
Fosfatemia mg% (2.8-4.5)	2.4	2.2	2.1	2.1
PTHi pg/ml (h 65)	1297	<15	738	1009
F. Alca UI/ l (h 100)	396	145	298	367

Relación entre la hormona paratiroidea y la composición corporal en la enfermedad de Parkinson.

Parisi MS¹, Seijo M¹, Mastaglia SR¹, Fernandez MC¹, Díaz SP², Deferrari JM¹, Bagur A¹, Micheli F², Oliveri B¹.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2.Programa de Parkinson y Movimientos Anormales, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Se ha reportado una relación entre los niveles de parathormona (PTH) y parámetros de composición corporal. Bolland y col. basados en un meta-análisis de 17 estudios determinaron que las pacientes con hiperparatiroidismo primario presentaban mayor peso, por aumento de la masa grasa, que mujeres sanas controles (J Clin Endoc Metab 90:1525-30, 2005). En un estudio reciente, realizado en mujeres postmenopáusicas sanas, se sugiere que el sobrepeso y la obesidad podrían predisponer el desarrollo de hiperparatiroidismo primario (Bone 38:317-21, 2006). Otros autores han informado que los niveles de PTH serían un factor independiente predictor de obesidad (Eur J Endoc 151:167-172, 2004). Los pacientes con enfermedad de Parkinson poseen un elevado riesgo de caídas y por lo tanto, mayor riesgo de fracturas que la población general. A su vez, se ha descrito en estos pacientes una disminución del índice de masa corporal (IMC), reducción de la masa grasa y bajos niveles de 25OHD; todos factores relacionados con el riesgo de fracturas. En este contexto, se evaluó la relación entre los niveles de PTH y los parámetros de composición corporal, medidos por DXA, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se

analizaron los resultados obtenidos en 22 pacientes (12 mujeres, 10 hombres) con una edad promedio de ($X \pm DS$) 67.3 ± 6.8 años. Este grupo de pacientes fue comparado previamente con un grupo de 104 controles sanos apareados por sexo y edad, donde se observó: menor IMC y masa grasa (24.5 ± 3.9 vs 25.9 ± 2.3 kg/m^2 , $p < 0.05$; and 18.28 ± 7.71 vs 21.83 ± 5.49 kg, $p < 0.05$; respectivamente) (presentado en la XXII Reunión Anual de AAOMM). Se realizaron, en dicho estudio, las siguientes determinaciones del metabolismo mineral: calcemia, fosfatemia, 25OHD, PTH, fosfatasa alcalina total y ósea y calciuria. Los niveles de 25OHD se encontraban por debajo de los valores deseables de 30 ng/ml en 18 pacientes (81%). En un nuevo análisis de los resultados, se encontró que los niveles de PTH se correlacionaban negativamente con el contenido mineral óseo ($r: -0.479$, $p < 0.05$), la masa magra ($r: -0.537$, $p < 0.02$) y la masa grasa ($r: -0.537$, $p < 0.02$). Los niveles de 25OHD correlacionaron positivamente con el contenido mineral óseo ($r: 0.432$, $p < 0.05$), pero no se observaron correlaciones de este parámetro con la masa grasa, la masa magra, el peso, el IMC ni los niveles de PTH. (test de Spearman). Nuestras observaciones sugieren una relación entre los parámetros de composición corporal y los niveles de PTH en este grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson, diferente de lo reportado en la literatura.

2007

Hipercalcemia neonatal secundaria a hiperparatiroidismo neonatal severo (HPNS).

Brunetto OH, Arias Cáu AC, Insua C, Pacin M, Matsunga MR¹, Mendonça B¹.

División Endocrinología. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Argentina. 1. Hospital Das Clínicas, Sao Paulo, Brasil.

Introducción: La Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (HHF) y el Hiperparatiroidismo Neonatal Severo (HPNS) se asocian a hipercalcemia con inadecuadas concentraciones de PTH. Estos trastornos han sido asociados a mutaciones inactivantes del sensor – receptor de calcio (CaSR). El objetivo de este trabajo es describir la evolución de una paciente neonatal, su cuadro clínico, su tratamiento y diagnóstico molecular. Paciente de sexo femenino, derivada del Hospital de Zapala (Neuquén) por RNT/PAEG, PN 2900 gr por parto vaginal. Segunda hija de padres no consanguíneos. Hermana de 6 años sana. La paciente llegó al Hospital de Zapala con 4 días de vida por hipotonía, regular estado general y mala actitud alimentaria con Peso y talla en Percentilo 3. Los estudios mostraron Calcemia elevada 23.65 mg%, Fosfatemia 3.4 mg%. PTH 2500 pg/ml, 25 OH Vit D 23 ng/ml (Dia Sorin) y hipocalciuria (índice calcio/creatinina 0,033). Inició tratamiento con hiperhidratación, furosemida, sin respuesta por lo que se agregó calcitonina y pamidronato en 3 dosis y fue derivada a nuestro Hospital. Con 36 días de vida presentaba mal estado general, peso estacionario, letárgica, lesiones en piel de tipo eczema y dificultad respiratoria. Análisis de laboratorio: Calcemia 23 mg%, Fosfatemia 3.8 mg%, PTH 1036 pg/ml, 25 OH vitamina D normal e hipocalciuria (Ca/Cr 0.033). Requirió dosis de calcitonina y pamidronato a los 12 días de la primera dosis. Los padres tenían Calcemia en el límite superior e hipocalciuria y la madre además, déficit de vitamina D por lo que inició tratamiento con vitamina D. Las radiografías de huesos largos de nuestra paciente mostraron signos de osteopenia generalizada y resorción sub.-perióstica sin fracturas. La hipercalcemia persistente requirió repetidas dosis de pamidronato y calcitonina para estabilizar a la paciente y cuando estuvo normocalcémica se realizó paratiroidectomía total. Las glándulas paratiroides extraídas presentaron hiperplasia. El postoperatorio cursó sin complicaciones con calcemias normales. Se realizó estudio molecular del gen del CaSR, que reveló mutación no descrita en la literatura, en homocigosis en el codón 519 GAA1993TAA (E519X), la cual genera una proteína trunca con pérdida de la función del Sensor. Ambos padres presentaron la misma mutación en heterocigosis. **Conclusión:** Ante el cuadro de hipercalcemia neonatal severa secundaria a HPNS, el uso de pamidronato y calcitonina fueron los tratamientos médicos de urgencia que permitieron estabilizar clínicamente en forma transitoria a la paciente. El tratamiento definitivo fue la paratiroidectomía total. El estudio de biología molecular fue determinante para el diagnóstico definitivo y el consejo genético.

2008

Hipocalcemia en el postoperatorio de hiperparatiroidismo urémico. Factores predictores y beneficio del uso de bifosfonatos.

Ortiz MI, Plantalech LC, Diehl M, Crucelegui S, Rosa Diez GJ.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: El síndrome de hueso hambriento es una causa importante de hipocalcemia prolongada y comorbilidades durante el postoperatorio de Hiperparatiroidismo urémico (HPU). Se postula que la administración de bifosfonatos (BF) previo a la paratiroidectomía atenúa la hipocalcemia grave y reduce el consumo de calcio, vitamina D y el tiempo de internación post quirúrgico. Nuestro objetivo fue evaluar los factores de riesgo predictores de la hipocalcemia y el impacto de los BF prequirúrgicos en este síndrome. **Métodos:** Se evaluaron retrospectivamente 51 pacientes, con IRC en diálisis con HPU que fueron sometidos a paratiroidectomía subtotal en el Hospital Italiano durante el período 2003-2007. Todos recibieron calcio y calcitriol en el post operatorio inmediato según requerimiento y tratamiento dialítico diario con alta concentración de calcio (3,5 mg%). Se analizó calcemia (Ca), fosfatemia, fosfatasa alcalina (FAL), parathormona (PTH) basal y durante el primer año posterior a la cirugía. Las variables se expresan como media $\pm$ DS o mediana. Se elaboró un modelo que incluyó calcemia, fosfatemia, FAL y PTH basales con el objeto de determinar los predictores de hipocalcemia en la primer semana post-quirúrgica mediante un análisis multivariado. Se agrupó a los pacientes según hubieran recibido BF (4 recibieron Ibandronato: 3 mg EV, y 10 Pamidronato dosis: 30-360 mg EV) o no BF (n=37) previos a la cirugía. Se efectuó prueba de T o de Mann-Whitney, según correspondiera. **Resultados:** La población de 24 varones y 27 mujeres tenía una edad media de 42,8 $\pm$ 1,6 años y el tiempo en diálisis con una media de 76.6 $\pm$ 64 meses. La Ca basal promedio de 9,9 $\pm$ 0,12 descendió a las 24 hs de la cirugía a 8,8 $\pm$ 0,12, (p<0,05) y se mantuvo estable durante el primer año postquirúrgico (Ca 1 año 8.8 $\pm$ 0.4 p<0,05 vs basal). La FAL (381 $\pm$ 60,8 mUI/ml) y PTH (1388 $\pm$ 76 pg/ml) descendieron al año a 87 $\pm$ 12 (p<0.02) y 282,4 $\pm$ 67,9 (p<0.0001) respectivamente. Los predictores de hipocalcemia en la primer semana postoperatoria fueron la FAL (p<0,0002) y la Ca basales (p<0,03) (p< 0,0001y R² 0,42). No se observó diferencias en edad, sexo y tiempo de diálisis entre el grupo no vs si BP. El grupo BF presentó hipocalcemia tardía día 15 (no: 9,34 $\pm$ 0.93 mg/dl vs si BF: 7,73 $\pm$ 2.49 mg/dl, p<0,007) y 30 días (no: 9,24 $\pm$ 0.96 mg/dl vs si BF: 7,74 $\pm$ 1.24 mg/dl, p<0,0017) del postoperatorio, siendo las Ca en la primer semana comparables en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre el consumo de gluconato de calcio EV en gr (57,5 $\pm$ 46 vs 52,6 $\pm$ 53 NS), calcio elemental oral en gr (23.31 $\pm$ 15.5 vs 29,04 $\pm$ 22 NS) y calcitriol EV/VO entre ambos grupos (7,3 $\pm$ 6.13/vs 6,25 $\pm$ 3.8 y 17 $\pm$ 15.26 /21,83 $\pm$ 16 NS), durante el post-operatorio inmediato así como tampoco en los días de permanencia en el hospital (6,53 $\pm$ 3 vs 7,43 $\pm$ 3 días, NS). **Conclusión:** La hipocalcemia postoperatoria inmediata en pacientes operados de HPU tiene una relación inversa con el grado de remodelado óseo prequirúrgico. Los valores de calcemia y fosfatasa alcalina prequirúrgicos predicen la gravedad del síndrome de hueso hambriento. No encontramos beneficios en la atenuación de la hipocalcemia, ni reducción en el tiempo de internación con el uso de BF. Sin embargo, observamos hipocalcemias tardías, que se adscribe a la pérdida de efectividad de los BF, con el consiguiente aumento de la actividad de las unidades de remodelado óseo, síntesis y mineralización del osteoide. Se recomienda un control estricto de la calcemia durante el primer trimestre del post operatorio en pacientes pre tratados con BF.

2010

Adenoma solitario de paratiroides en una adolescente. Modo de presentación y evolución postquirúrgica.

Viterbo G, Tau C, Ayarzabal V, Castagneto J.

Metabolismo cálcico y óseo, Endocrinología y Cirugía, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires. Argentina.

El hiperparatiroidismo primario es extremadamente raro durante la niñez y la adolescencia. Se presenta un caso clínico de una paciente de 16 años y 7 meses de edad, cuyo cuadro comenzó 6

meses antes de la consulta con dos episodios de cólicos renales. No presentaba antecedentes personales ni familiares de importancia. Al examen físico se halló buen estado general, peso: 47 kg (z-Score: 0,0), talla: 159 cm (Z-Score: 0,0), desarrollo puberal completo y menstruaciones regulares (menarca: 13 años). Tensión arterial: 110/70 mmHg. La exploración del cuello no evidenció patología, la glándula tiroides presentaba tamaño normal a la palpación. Los exámenes de laboratorio mostraron hipercalcemia con rango de 11,8 a 13,9 mg/dl (v.n. 8,8-10,6), hipofosfatemia: 2,5 mg/dl (v.n. 3,0-4,5), hipercalciuria de 359 mg/día, 7,6 mg/kg/día (v.n. <4), e hiperparatiroidismo: PTH: rango de 317 a 569 pg/ml (v.n. 12-72), con función renal normal. El dosaje de catecolaminas urinarias fue normal. La ecografía de cuello mostró una imagen hipoecoica sólida de 1,8x1 cm en relación al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo que coincidía con una imagen hipercaptante en la centellografía con sestamibi-Tc99 y Tc99. El diagnóstico presuntivo fue adenoma paratiroideo. Las radiografías de cráneo y miembros mostraron osteopenia generalizada moderada a severa con ausencia de la lámina dura periodontal, sin imágenes osteolíticas. Las densitometrías óseas de columna lumbar y esqueleto total informaron: L2-L4: 0,83 gr/cm², Z-score: -3,5, y 0,8 gr/cm², Z-score: -4,1, respectivamente. Se realizó la exéresis quirúrgica de la glándula paratiroidea inferior izquierda que pesaba 1,225 g y medía de 2,2x1,7 cm y la anatomía patológica informó adenoma de células principales. Los niveles circulantes de hormona paratiroidea disminuyeron a 40 pg/ml a los 15 minutos y 27 pg/ml a los 30 minutos de la extirpación de la glándula. La calcemia se mantuvo elevada, sin embargo disminuyó a 10,9 mg/dl a los 30 minutos. El primer registro de hipocalcemia postoperatoria fue a las 18 hs de la cirugía (8,3 mg/dl), cuando inició calcitriol 0,75 µg y calcio 1 gr/día, normalizando la calcemia en pocas horas durante 5 días. Luego del 6° día de la cirugía, la interurrencia de un cuadro de gastroenteritis impuso el tratamiento con calcio endovenoso por 24 hs. Persistió con hipocalcemia leve asintomática durante los siguientes 9 días, y a los 15 días de la cirugía tuvo una severa hipocalcemia sintomática con hormigueos en los dedos (Ca: 5,8 mg/dl; P: 4,2 mg/dl; PTH 138 pg/ml), por lo que se aumentó el calcitriol a 1,5 µg y el suplemento de calcio a 2 gr/día. La hipocalcemia leve, asociada a hipercalciuria, se normalizó 12 días después. La hipofosfatemia se corrigió a las 48 hs de la cirugía. Por presentar disfonía en el postoperatorio, se realizó una endoscopia que constató parálisis de la cuerda vocal izquierda. Una densitometría ósea realizada al mes de la cirugía mostró aumento de 35% de densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L4: 0,96 gr/cm², Z-score: -2,4), y casi no tuvo cambios en esqueleto total. Conclusión: se presenta el caso de una adolescente con hiperparatiroidismo primario por adenoma solitario de paratiroides que evolucionó favorablemente tras la exéresis quirúrgica con normalización de los parámetros de laboratorio y recuperación parcial de la masa ósea.

2011

Carcinoma de paratiroides. Presentación como nódulo en cuello.

Urzich L, Deluchi L, Militello J, Lupo E, Bustos V, Osorio A.

Hospital Cosme Argerich. Ciudad de Buenos Aires Argentina.

Objetivo: Presentación de un caso de carcinoma de paratiroides que se presentó como nódulo en cuello y dolores óseos generalizados. Caso clínico: Paciente de 41 años que consultó por nódulo en cuello de reciente aparición y dolores óseos intensos generalizados. Traía como estudios previos: Laboratorio: calcemia: 9,7 mg%; fosfatemia: 3,2; PTH 24,2 pg/ml; fosfatasa alcalina: 3357 U/ml. Ecografía de cuello: nódulo sólido en lóbulo derecho polo inferior de 32x28mm. Rx de huesos largos y manos: quistes óseos generalizados. Centellograma paratiroideo con Tc 99 MIBI: mayor captación en lóbulo derecho irregular, sin captación en tiempos tardíos. Biopsia ósea: hiperparatiroidismo primario. Al examen físico presentaba nódulo palpable en lóbulo derecho tiroideo de 3x3 cm. En miembros inferiores áreas localizadas sobre región tibial con aumento de temperatura y rubor. Se solicitó PTH: 1834; calcemia 9,9; fosfatemia 2,2; FAL: 5226. Se realiza punción biopsia de nódulo tiroideo: adenoma de paratiroides. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo se envía a cirugía. Se realiza tiroidectomía total y tumorectomía paratiroidea. En el postquirúrgico presenta un síndrome de "hueso hambriento" que requirió tratamiento con gluconato de calcio endovenoso y luego tratamiento por vía oral con calcitriol 0,5 µg/día y calcio 3 g/día. La biopsia diferida diagnosticó carcinoma de paratiroides. Por inmunohistoquímica: carcinoma

neuroendócrino de bajo grado. En lóbulo derecho de tiroides: microcarcinoma papilar de tiroides (2 mm). Al mes continuaba tratamiento con calcio y calcitriol y presentaba TSH >100 UI/ml, tiroglobulina 0,83 µg/ml y anticuerpos antitiroglobulina (-). Se agrega tratamiento inhibitorio con levotiroxina. A los 6 meses presentaba calcemia: 8,6; fosfatemia: 3; FAL: 504. RNM de cuello, torax y abdomen sin imágenes patológicas. Al año solamente continuaba tratamiento con levotiroxina. Permanecía normocalcémica sin tratamiento. Los estudios por imágenes fueron negativos: ecografía de cuello, RNM de tórax y abdomen y centellograma óseo. A los 3 años de seguimiento PTH: 37,4; calcemia: 8,9; fosfatemia: 4,9; tiroglobulina 0,5. Imágenes negativas. Conclusión: El carcinoma de paratiroides es de muy baja frecuencia y está descripto como causante de hiperparatiroidismo. En esta paciente los valores de calcio fueron normales lo que está descripto en pocos pacientes. El seguimiento también es discutido, la calcemia y la PTH forman parte del seguimiento junto con los estudios por imágenes que hasta el último control han sido negativos.

2012

Recuperación rápida de la masa ósea postparatiroidectomía en un adolescente de 15 años de edad con adenomas de paratiroides.

Viterbo G¹, Tau C¹, Ayarzal V², Felipe L³, Belgorosky A¹.

1.Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, 2.Cirugía, 3.Medicina Nuclear, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires. Argentina.

El hiperparatiroidismo primario es extremadamente raro durante la niñez y la adolescencia. Se presenta el caso clínico de un paciente de 15 años y 3 meses de edad, cuyo cuadro comenzó 2 años antes de la consulta con gonalgia, genu valgum y astenia. No presentaba antecedentes previos personales ni familiares de importancia. Al examen físico presentaba peso: 73,5 kg (Z-Score: +1.35), talla: 164,2 cm (Z-Score:

-0.20), desarrollo puberal completo, genu valgum severo con distancia intermaleolar mayor de 30 cm. Tensión arterial: 119/70 mmHg. La exploración clínica del cuello no evidenció patología, la glándula tiroides presentaba tamaño normal a la palpación. Los exámenes de laboratorio mostraron hipercalcemia: 12,2 mg/dl (v.n. 8,8-10,6), hipofosfatemia: 2,3 mg/dl (v.n. 2,5-4,5), hipercalcemia: 6,4 mg/kg/día (v.n. <4), aumento de fosfatasas alcalinas: 2812 UI/l, y hormona paratiroidea elevada : PTH: 2653 pg/ml (v.n. 12-72), con función renal normal. El dosaje de 25-hidroxivitamina D fue de 6 ng/ml (v.n. 20-50) y el de catecolaminas urinarias fue normal. Las radiografías mostraron en el cráneo: osteopenia severa con imágenes en sal y pimienta, ausencia de la lámina dura periodontal; en miembros inferiores: osteopenia severa, raquitismo, genu valgum e imágenes osteolíticas; en ambas manos: osteopenia, raquitismo y múltiples imágenes de resorción subperióstica. La ecografía renal mostraba aumento de la ecogenicidad bilateral. La ecografía de cuello reveló una imagen nodular heterogénea de 3 x 2,6 x 2,1 cm (8,3 ml) en región de paratiroides inferior derecha que coincidía con una imagen hipercaptante en la centellografía con sestamibi-Tc99. El diagnóstico presuntivo fue adenoma paratiroideo. Las densitometrías informaron: L2-L4: 0,87 g/cm², Z-score: -2,3, fémur derecho: 0,67 g/cm², fémur izquierdo: 0,76 g/cm², y esqueleto total: 0,82 g/cm², Z-score: -3,4. Se realizó la excéresis quirúrgica de 2 adenomas paratiroides localizados por encima y por debajo del lóbulo derecho de la glándula tiroides. La anatomía patológica informó adenomas de células principales. El nivel circulante de PTH disminuyó a 38 pg/ml a los 30 minutos de la extirpación de los adenomas. El paciente desarrolló un síndrome de hueso hambriento severo después de la cirugía. La hipofosfatemia (1,4 mg/dl) se produjo muy rápidamente, incluso antes que la hipocalcemia. Como tratamiento requirió calcio endovenoso, calcitriol hasta 7,5 µg/día, y suplemento de calcio oral hasta 14,5 g/día durante 19 días posteriores a la cirugía para normalizar la calcemia y la fosfatemia. La densitometría ósea realizada a los cuatro meses de la cirugía mostró un aumento importante de la densidad mineral ósea con normalización en todas las áreas: L2-L4: 1,192 g/cm², Z-score: +0,7; fémur derecho: 1,097 g/cm², fémur izquierdo: 1,088 g/cm², esqueleto total: 1,065 g/cm², Z-score +0,4. Conclusión: se presenta el caso de un adolescente con hiperparatiroidismo primario por adenomas de paratiroides que evolucionó favorablemente tras la exéresis quirúrgica, requiriendo altas dosis de calcio y calcitriol para normalizar los parámetros de laboratorio con recuperación completa de la masa ósea luego de 4 meses de la cirugía.

2013

Calcificaciones aberrantes en esclerodermia e hiperparatiroidismo: una entidad clínica poco conocida.

Haseitel M, Paris V, Roganovich J, Bedran Z, Staciuk F

Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina.

Las calcificaciones cutáneas se clasifican de acuerdo con su etiopatogenia en: metastásicas, tumorales, idiopáticas, la calcifilaxis y las distróficas, responsables de las calcinosis en las enfermedades del tejido conectivo. De estas últimas, los pacientes con esclerodermia sistémica variedad limitada desarrollan con mayor frecuencia calcinosis. El principal mecanismo fisiopatogénico para su formación es la hipoxia de los tejidos comprometidos y el déficit de vitamina D. La calcinosis podría deberse a la reducida absorción por la piel, al compromiso renal en una enfermedad avanzada y/o a la reducción en la absorción intestinal. Presentamos dos pacientes con esclerodermia sistémica variedad limitada con calcinosis atípicas, en los que coincidían dos estados predisponentes: en el caso 1, calcinosis con hiperparatiroidismo primario y, en el caso 2, calcinosis con hiperparatiroidismo terciario. **Caso 1:** mujer de 35 años sin antecedentes patológicos previos conocidos. Comienza en los últimos 10 meses, en el contexto de su último embarazo, con hiperpigmentación cutánea progresiva, acompañada de pápulas eritematosas dérmicas con exulceración y liberación de material blanquecino de consistencia cálcica, en ambas regiones axilares y en pared anterior de abdomen y pliegues inguinales, con severo compromiso de su calidad de vida. Se realiza laboratorio inmunológico, metabolismo fosfocálcico y estudios complementarios, diagnosticándose esclerodermia sistémica variedad limitada e hiperparatiroidismo primario normocalcémico (sin criterios de afectación renal ni ósea). Al examen físico se observa esclerodactilia, hiperpigmentación cutánea generalizada, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud y úlceras cicatrizales en pulpejos de dedos de manos, sin compromiso pulmonar ni esofágico. **Caso 2:** mujer de 48 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica no filiada en diálisis peritoneal desde hace 5 años, hipertensa del mismo tiempo de evolución e hipotiroidea desde hace 3 años. Es derivada para evaluación de nódulo tiroideo de rápido crecimiento. Asimismo, al interrogatorio, refiere endurecimiento de la piel con borramiento de pliegues, hiperpigmentación generalizada, dolor, rigidez y deformación progresiva en ambas manos y pies con desarrollo de múltiples fístulas espontáneas con drenaje de material granular blanquecino cálcico. Al examen físico: tiroides 20 g irregular por la presencia de nódulo tiroideo de 3 cm en lóbulo derecho; esclerodactilia y esclerosis proximal en ambos miembros superiores; calcinosis cutis generalizada; mano en garra bilateral; telangiectasias, sin compromiso esofágico ni pulmonar intersticial pero con hipertensión pulmonar leve. Se realiza PAAF que informa clase IV de Bethesda (sospechoso de proceso proliferativo folicular). Se realizan análisis bioquímicos que arrojan los siguientes diagnósticos: esclerodermia sistémica variedad limitada e hiperparatiroidismo terciario (hipercalcemia e hiperfosfatemia). Se realiza tiroidectomía total y paratiroidectomía total con reimplante en antebrazo derecho. En la mayoría de los casos informados, la esclerodermia se asocia con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D. La profilaxis temprana en estos casos podría prevenir el aumento de la parathormona como reguladora de los niveles de calcio y, de esta manera, disminuir el incremento de las calcinosis, considerando, además, que en los pacientes con esclerodermia la deficiencia de vitamina D lleva a una evolución más agresiva. Más escasos aún son los informes sobre la asociación con hiperparatiroidismo primario o terciario referente a esta enfermedad, por lo cual se hace difícil el diagnóstico (ya que no se sospecha su asociación) y su manejo por ser multidisciplinario.

2014

Hiperparatiroidismo primario por adenoma atípico asociado a trombosis venosa.

Kitaigrodsky AV, Buttazzoni M, Diehl M, Guelman R, Plantalech L, Galich AM

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: en la actualidad la mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario (HPT) son asintomáticos o se presentan con síntomas leves. El carcinoma paratiroideo se sospecha en presencia de hipercalcemia severa, compromiso renal y óseo concomitante o masa cervical palpable. El diagnóstico diferencial entre adenoma atípico y carcinoma de paratiroides se realiza sobre la base de la histología y evolución clínica. Se ha descrito la asociación entre HPT e hipercoagulabilidad. Se describe un paciente con trombosis venosa profunda (TVP) al que se le diagnostica HPT grave por adenoma paratiroideo atípico. Caso clínico: varón de 59 años, internado en agosto de 2013 por TVP derecha. Presentaba debilidad y dolores musculares, tumoración en dorso de la mano y nódulo palpable en cuello. El laboratorio evidenció: calcemia (Ca) 13,5 mg/dl (VR 8,5-10,5), calcio iónico 1,74 mmol/ml (VR 1,0-1,35), fosfatemia (P) 1,7 mg/dl (VR 2,7-4,5), fosfatasa alcalina (FAL) 498 UI/L (VR 31-100), creatinina (Cr) 1,41 mg/dl (VR 0,6-1,3), parathormona (PTH) 2151 pg/ml (VR <65), 25(OH)vitamina D (25OHD) 14 ng/ml (VR >30). Centellograma óseo: aumento de captación en húmero, acetábulo y rama iliopubiana derechos, 4° metacarpiano izquierdo, ambas tibias, parrilla costal y calota. Las radiografías mostraron una imagen con expansión de la cortical en metacarpo y lesiones líticas múltiples coincidentes con el centellograma. TC: litiasis renal bilateral. Densitometría de radio medio: T-score -5,7. Se descartaron patologías protrombóticas. Se diagnosticó HPT grave con TVP. Ecografía: imagen compatible con paratiroides derecha de 32 x 16 x 17 mm. Centellograma Tc-Sestamibi: aumento de captación en localización concordante con la ecografía. Recibió anticoagulación y medidas hipocalcemiantes hasta la cirugía. Se realizó resección de paratiroides derecha inferior de 3 cm. La anatomía patológica informó adenoma atípico. Requirió en el posoperatorio aporte vía oral de calcio, vitamina D y magnesio (dosis máxima diaria: calcio elemental 4800 mg, citrato de magnesio 4224 mg, colecalciferol 3000 UI, calcitriol 1 µg) con descenso progresivo. Presentó mejoría del dolor muscular y disminución del tamaño de la lesión de la mano. A los 5 meses normalizó PTH (45 pg/ml). A los 9 meses elevó nuevamente PTH (193 pg/ml), en contexto de disminución de la dosis de calcio y vitamina D, con calcemia normal (9 mg/dl), vitamina D 44 ng/ml e hipocalciuria. Las radiografías de control mostraron osificación de los tumores pardos. Se aumentó el aporte de calcio y continúa en seguimiento. Discusión: los casos de HPT graves pueden deberse en ocasiones a carcinomas o adenomas atípicos. Se denomina adenoma atípico a los tumores de paratiroides que comparten características histopatológicas con los carcinomas (bandas fibrosas o figuras mitóticas) pero sin invasión capsular o vascular. Es importante el seguimiento periódico; la evolución favorable sin recurrencias o desarrollo de metástasis confirmará el diagnóstico de adenoma atípico. El HPT se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, que podría deberse en parte a un estado protrombótico. El mecanismo propuesto es el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), de la relación PAI-1/activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la disminución del inhibidor del factor tisular (TFPI), que en conjunto llevarían a un estado de hipercoagulabilidad y de hipofibrinólisis, aumentando el riesgo de complicaciones ateroscleróticas y aterotrombóticas. La TVP podría ser una manifestación rara y poco reconocida del HPT. Se recomienda en TVP sin causa clara la medición de calcemia en forma conjunta con PTH. Son necesarios futuros estudios para evaluar la posible relación causal entre ambas patologías.

2015

Hiperparatiroidismo primario con localización ectópica: utilidad de PET/TC con carbono 11 metionina.

Ortuño MV, Diehl M, Kitaigrodsky A, Figari M, Smith D, Jager V, Plantalech L.
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción y objetivos: el hiperparatiroidismo primario es una patología prevalente en la práctica clínica y la principal causa de hipercalcemia en el ámbito ambulatorio. En la mayoría de los casos se debe a la presencia de un adenoma o hiperplasia paratiroidea. La localización ectópica es excepcional y se observa en el 3-4% de los casos. Presentamos una paciente con hiperparatiroidismo grave de localización poco frecuente. Caso clínico: se trata de una mujer de 63 años que concurre desde hace dos años derivada por hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Refiere antecedente de litiasis renal coraliforme en 2007 y fractura de muñeca secundaria a una caída de la propia altura. Niega antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol o corticoterapia prolongada. Presenta calcemia 12,5 mg/dl en contexto de PTH elevada, densitometría con osteoporosis: *T-score*: -3,5 (0,563 g/cm²) en cuello femoral derecho y *T-score* de raquis lumbar L1-L4: -2,6 (0,864 g/cm²) y radiografías con presencia de fracturas vertebrales múltiples. Se diagnostica hiperparatiroidismo primario y se indica tratamiento quirúrgico. La ecografía muestra agrandamiento paratiroideo inferior derecho. Evoluciona posirugía, con hiperparatiroidismo persistente; los valores de calcemia son similares a los preoperatorios, por lo que se decide continuar con estudios diagnósticos para determinar la localización. Se realizan un nuevo centellograma paratiroideo con Tc-sestamibi, tomografía computarizada y resonancia nuclear magnética de cuello y tórax, con resultado negativo. Se decide realizar PET/TC con C11 (carbono 11 metionina). Este estudio informa la presencia de foco con moderada avidéz por radiotrazador en el compartimento mediastinal anterior, adyacente al infundíbulo del tronco pulmonar, que se corresponde en la tomografía computarizada con tejido que muestra densidad de partes blandas ubicado en topografía pericárdica, el cual mide 7,17 mm de diámetro. Se repite la resonancia tomando en cuenta los hallazgos evidenciados en la PET/TC con carbono 11 metionina que evidencia una imagen ovoide isointensa a hiperintensa en T1 e isointensa en T2 de 19 × 7 × 8 mm con ligero realce poscontraste en mediastino superior, por delante del tronco de la arteria pulmonar compatible con posible tejido paratiroideo ectópico. Se realiza la exploración del mediastino mediante una videotoracoscopia con disección de la grasa pericárdica y se reseca una lesión compatible con adenoma paratiroideo de 3 × 2 × 0,5 cm con descenso del 90% de la PTH intraoperatoria (688 a 69 pg/ml). La biopsia por congelación informa tejido compatible con paratiroides. Evoluciona con hipocalcemia y requiere suplemento de calcio intravenoso y vía oral así como calcitriol. Al alta presenta valores normales tanto de calcemia como de PTH (9,1 mg/dl y 29,6 pg/ml, respectivamente.) La anatomía patológica informa hiperplasia paratiroidea. Conclusión: el hiperparatiroidismo ectópico constituye un desafío diagnóstico y terapéutico. En nuestra paciente, la ubicación de la lesión cercana al pericardio dificultó la detección mediante el centellograma paratiroideo. La PET/TC con carbono 11 es un método incruento útil cuando las imágenes convencionales no localizan la glándula ectópica. Presentamos este caso de hiperparatiroidismo de localización mediastinal por su rareza y para jerarquizar la utilidad de la PET/TC con carbono 11 metionina como estudio de localización previo a métodos invasivos.

Carcinoma paratiroideo: presentación de dos casos de evolución prolongada con escasas manifestaciones clínicas simulando adenoma.

Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Bomarito MJ, Claus Hermberg H, Pozzo MJ.
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

El carcinoma de paratiroides es una causa poco común de hiperparatiroidismo primario y representa aproximadamente un 1% de todos los casos. Presenta algunas características que lo diferencian del hiperparatiroidismo primario por adenoma: tamaño tumoral, valores de calcemia y PTH más elevados, mayor grado de compromiso óseo y renal y la combinación de ambos, que es poco frecuente en el adenoma. La única terapia eficaz para el carcinoma de paratiroides es la

cirugía. La sospecha preoperatoria y el reconocimiento intraoperatorio del carcinoma de paratiroides son fundamentales para lograr un desenlace favorable. La cirugía inicial incluye la resección en bloque del tumor con todas las regiones de posible invasión en ese momento. Presentamos dos casos de carcinoma de paratiroides que comparten como característica la escasa manifestación clínica a pesar de la evolución prolongada de la enfermedad. Una de ellas se asoció además, en forma incidental, a microcarcinoma tiroideo con metástasis ganglionar. Caso 1. Paciente de sexo femenino de 56 años que refería astenia como única sintomatología. Laboratorio: Ca: 13,8 mg/dl (8,4-10); P: 1,6 mg/dl (2,7-4,5), PTHi: 292,3 pg/ml (10-65), creatinina: 0,83 mg/dl (0,45-1); mg: 1,9 mg/dl (1,7-2,6); FAL: 157 UI/l (35-105). Ecografía cervical que evidencia imagen 27 × 13 × 15 mm en topografía de paratiroides inferior izquierda coincidente con hipercaptación en MIBI. Revisando laboratorios previos se constata que la paciente tenía un registro de hipercalcemia e hipercalciuria 6 años antes. Se realizó paratiroidectomía, hemitiroidectomía y vaciamiento recurrential. AP: hallazgos vinculables a carcinoma paratiroideo (tamaño 2,5 cm, peso 3,2 g), 2/5 ganglios recurrentiales con metástasis de carcinoma papilar. Se completó tiroidectomía y se halló un microcarcinoma papilar en lado contralateral. Recibió yodo¹³¹ 150 mC y radiación externa modulada. Caso 2. Paciente de sexo femenino de 55 años, en estudio por vómitos de larga data sin causa aparente. Tiene antecedente de litiasis renal de 4 años de evolución por lo que es derivada al servicio. El estudio metabólico evidencia hiperparatiroidismo primario. Ca: 13,6 mg/dl (8,4-10) P: 1,7 mg/dl (2,7-4,5), PTH: 668,4 pg/ml (10-65), creatinina: 0,96 mg/dl (0,45-1); Mg: 2,3 mg/dl (1,7-2,6); FAL: 227 UI/L (35-105). Ecoimagen de 54 × 28 × 19 mm en topografía de paratiroides inferior derecha, coincidente con MIBI. OP: paratiroidectomía inferior derecha y tiroidectomía unilateral AP: hallazgos vinculables a carcinoma paratiroideo (tamaño 5 cm de 14,28 g). Recibió radiación externa modulada. En el posoperatorio, ninguna presentó hipocalcemia. Al año de la cirugía, ambas pacientes mantienen niveles de calcio y PTH normales. Conclusiones: a pesar de las escasas manifestaciones clínicas, los valores de PTH elevados por encima de los esperados para adenoma y las características tumorales permitieron sospechar la presencia de carcinoma y adoptar una conducta quirúrgica adecuada.

2016

Incidentalomas paratiroides: un nuevo diagnóstico, un nuevo problema. Incidencia en nuestro medio.

Mansur JL, Ivankovic L, Torchiari F

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. Argentina.

Los incidentalomas paratiroides (IP) fueron descriptos en 1967 por Attie para describir estos hallazgos durante cirugías de cuello. Katz, en 1992, los llamó "hiperparatiroidismos preclínicos" y Camaille, en 1996, aconsejó su extracción durante cirugías tiroideas. La descripción de IP como hallazgo ecográfico (Ultrasonido:US) ocurrió en 1999, cuando Frasoldati y Pesenti hallaron en 38/1.686 ecografías (2,3%) nódulos ovales en topografía compatible. Pero por PAAF, el 24% (n=9) era tejido paratiroideo (con PTH y calcio elevados en 5/9), 58% tiroideo, 11% linfóideo y 8% sin diagnóstico. Escasos trabajos desde entonces abordaron el tema, entre ellos un estudio nacional sobre 32 pacientes con IP en los cuales no se demostró hiperparatiroidismo primario (HPT) primario, y solo uno HPT secundario en el seguimiento (Pavlove SAEM 2013). Sung, en 2015, refiere una incidencia de 0,2 a 7,6% como hallazgos intraoperatorios, pero, como imágenes compatibles por US, Kwak en 2009 los refiere en el 1,7% de los pacientes derivados para PAAF tiroidea, y Ozdemir en 2012 en el 1,2 % de las ecografías, mientras que confirmaron adenoma en el 21,1% y 7,7% de las imágenes sospechosas, respectivamente. Se ignora si estas imágenes tienen jerarquía patológica y pueden ser un estadio inicial de HPT primario o solo masas no funcionantes semejantes a otros incidentalomas (adrenales o hipofisarios). Material y métodos: se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas (Dr. JLM) entre 2009 y 2015. Se realizaron ecografías de tiroides en 590 pacientes distintos, buscando aquellos en los que se diagnosticó un IP. Se realizó el estudio con un equipo Sono Site M-Turbo con transductor de alta resolución (10 MHz) (Dra L.I.) Se evaluó calcemia, PTH y vitamina D en todos los pacientes, y se realizó seguimiento. Se excluyeron los pacientes derivados para estudio de osteoporosis. Resultados: se

diagnosticó IP en 24 pacientes, todas mujeres (4,0%). Dieciséis eran premenopáusicas y 8 posmenopáusicas. Tenían diagnóstico de hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto 21 de ellas, y de nódulos tiroideos 3 pacientes. Se observó una imagen hipoecogénica ovoide en topografía extratiroidea compatible con una glándula paratiroidea en 10 casos, y dos o más (bilaterales) en 14 casos. Nueve pacientes tenían ecografías previas en otros centros informadas como normales. En la evolución se repitió la ecografía en 13 de nuestras pacientes, hallando imágenes similares en todas. La calcemia y PTH fueron normales en 23, con seguimiento en casi todas. La vitamina D se dosó en la mitad de los casos: fue mayor de 30 ng/ml en un tercio, entre 20 y 30 ng/ml en un tercio, y menor de 20 ng/ml en otro tercio. Una de ellas, de 46 años, con una imagen de 6 mm, tuvo PTH levemente elevada con calcemia normal, con vitamina D en rango deseable (38 ng/ml). En el seguimiento se elevó la calcemia, y un centellograma con MIBI resultó positivo, por lo que fue intervenida quirúrgicamente con resultado de un adenoma paratiroideo. Conclusiones: el hallazgo de IP parece cada vez más frecuente, dependiendo del equipo utilizado y la experiencia del ecografista. Nuestra incidencia del 4% como imágenes compatibles (sin confirmar la naturaleza paratiroidea) es más alta que las escasas publicaciones existentes sobre el tema. Es posible que muchas no presenten cambios ni ecográficos ni de laboratorio, pero otros casos, como el hallado en una de nuestras 24 pacientes, puede ser un estadio inicial de HPT primario, por lo que el seguimiento es indispensable.

Hiperparatiroidismo primario por mutación del receptor de calcio: tratamiento con cinacalcet.

Bosco MB¹, Pasqualini T², Galich AM¹, Diehl M¹, Mazzaro E³, Jaen A⁴, Plantalech L¹

1.Sección Osteopatías Metabólicas, Servicios de Endocrinología, 2.Pediatría, 3.Cirugía, 4. Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: el hiperparatiroidismo primario asociado a una mutación inactivadora del receptor sensor de calcio (CaSR) es una rara entidad. Se han reportado aproximadamente 208 mutaciones con pérdida de función del CaSR (cromosoma 3 q.21.1). Esta es la causa más común (60%) de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), denominada HHF tipo I; las otras HHF, de tipo II y III, involucran otros factores moleculares y cromosomas. La experiencia terapéutica con cinacalcet, como modulador alostérico del CaSR, en pacientes con HHF es limitada. Se presenta el caso clínico de una mujer de 18 años con diagnóstico HHF tratada con cinacalcet. Caso clínico: una paciente de 18 años consulta por una tumoración en el cuello de reciente aparición. La ecografía cervical describe un quiste posteroinferior izquierdo de 30 mm en el sitio de la paratiroides. La punción de este confirma ese origen por la medición de PTH >2000 pg/ml en líquido de aguja. Coincide con hipercalcemia (Ca) 11,5 (8,5-10,5) mg/dl, hipofosfatemia 1,5 (2,5-4,5) mg/dl, elevación de PTH: 275,6 (15-68) pg/ml, con niveles adecuados de 25OH vitamina D (>30) ng/ml, y con calciuria 115 (50-200) mg/24 horas. La ecografía renal no presentaba litiasis y la densitometría ósea era normal. Se efectúa en la cirugía la resección de tres y media glándulas paratiroideas, con un descenso adecuado de PTH intraquirúrgica. La anatomía patológica confirma hiperplasia con degeneración quística en dos de ellas. A pesar de la cirugía persiste la hipercalcemia de 12,5/11,9 mg% con PTH 89/79 pg/ml. Se descarta paratiroides supernumeraria, MEN 1 y 2 e HPT asociada con tumores de mandíbula. Se desconocen antecedentes familiares, es hija adoptiva. En su evolución se constata hipercalcemia y excreción fraccional de calcio de 0,006 sugeriendo del diagnóstico de HHF. El estudio genético confirmó una mutación heterocigota, inactivante R185Q, en el exón 4 del gen *CASR* (c.554 G>A). Se considera la entidad de HHF tipo I. La paciente presentaba hipercalcemia persistente (valor máximo Ca 12,8 mg/dl), mareos y episodios frecuentes de desmayos sin causa cardiovascular ni neurológica atribuible, por lo que se inició tratamiento con cinacalcet 30 mg/día. Se observó descenso de la calcemia (10,0-10,6) y PTH (78-55 pg/ml) y mejoría del cuadro clínico, así como buena tolerancia a la medicación. Conclusión: el presente caso describe una HHF de presentación atípica (tumor quístico de paratiroides palpable) debido a una mutación inactivante del gen del CaSR. Se consideró el uso de cinacalcet por los síntomas y por el tipo de mutación, que no impide la acción de este fármaco. El estudio genético confirma el diagnóstico, permite el asesoramiento genético, evalúa la correlación genotipo-fenotipo e indica el tratamiento según el tipo de mutación hallada. El tratamiento con cinacalcet como modulador

alostérico del CaSR se propone en varias publicaciones como la primera opción en HHF e hipercalcemia sintomática, pero los estudios son limitados por el escaso número de pacientes.

Fractura femoral atípica en paciente con hiperparatiroidismo primario.

Kitaigrodsky AV¹, Diehl M¹, Plantalech L¹, Carabelli G², Galich AM¹

1. Servicio de Endocrinología. 2. Servicio de Traumatología. Hospital Italiano de Buenos Aires Argentina.

Introducción: las fracturas femorales atípicas (FFA) asociadas al uso prolongado de bifosfonatos (BF) se consideran fracturas de estrés o por insuficiencia en un hueso con bajo remodelado. El hiperparatiroidismo primario (HPP) cursa con alto remodelado. La asociación de ambos cuadros no es habitual. Describimos un caso de FFA en forma simultánea al diagnóstico de HPP. **Caso clínico:** mujer de 70 años que consultó para evaluación por osteoporosis. Refería dolor en manos, muslos, rodillas y caderas, disminución de la fuerza en miembros inferiores con dificultad para caminar. **Antecedentes patológicos:** hernia hiatal, síndrome depresivo. **Medicación:** ibandronato 150 mg/mes y calcio desde hacía 5 años en forma irregular, esomeprazol 20 mg/día, meloxicam 15 mg/día. **Laboratorio (LAB):** paratohormona (PTH) 189 pg/ml (8,7-77,1), 25OH vitamina D (VD) 16 ng/ml (>30), calcemia (Ca) 10,2 mg/dl (8,5-10,5), fosfatemia (P) 2,1 mg/dl (2,7-4,5), creatinina 0,7 mg/dl (0,5-1,2), fosfatasa alcalina ósea (FAO) 14 UI/L (3,8-22,6), C-telopéptidos (CTX) 0,526 ng/ml (<0,570), calciuria (CaU) 200 mg/día (50-250). **DXA (T-score)** L1-L4 -2,7, cuello femoral 1,8. Se suspendió el BF e inició colecalciferol 100.000 UI/mes y calcio 1 g/día. A los dos meses presentó FFA izquierda que fue intervenida quirúrgicamente y FFA incompleta derecha. **Centellograma óseo:** captación cortical externa en diáfisis femoral izquierda y derecha sugestivas de FFA. En los dos meses siguientes se confirmó el diagnóstico de HPP. **LAB:** PTH 125 pg/ml, VD 25 ng/ml, Ca 11,1 mg/dl, P 3,1 mg/dl, FAL 135 UI/L, FAO 37 UI/L, CTX 0,930 ng/ml, CaU 278 mg/día. **Ecografía renal:** microlitiasis. **Ecografía:** paratiroides 22 x 13 x 9 mm inferior izquierda. **Centellograma Tc-sestamibi:** hipercaptación coincidente. Se realizó paratiroidectomía inferior izquierda con 54% de descenso de PTH intraoperatoria. La anatomía patológica confirmó el adenoma paratiroideo. Fue dada de alta con colecalciferol 100.000 UI, lácteos, calcio 800 mg/día, calcitriol 0,5 µg/día. A 4 meses de la cirugía: mejoría de los dolores, bienestar general. **LAB:** PTH 54 pg/ml, VD 32 ng/ml, Ca 9,6 mg/dl, P 3,4 mg/dl, FAL 78 UI/L, FAO 10 UI/L, CTX 0,255 ng/ml, CaU 108 mg/día. **Radiografía:** consolidación de la fractura operada, sin progresión de la fractura del fémur derecho. **Discusión:** presentamos un caso de FFA asociada a HPP. Es una asociación inusual dado que la mayoría de los casos de FFA se vinculan al bajo remodelado óseo, como consecuencia de la administración crónica de BF. También se ha implicado en la fisiopatogenia a factores mecánicos, que llevarían a la fractura por estrés favorecida por determinado ángulo fémoro-tibial. Es conocida la acción del HPP a nivel cortical: aumenta la porosidad. Proponemos que este efecto, debilitando la cortical, junto a factores mecánicos, pudo originar dicha fractura debido a que inicialmente el remodelado era normal-alto. En este caso, parecería tratarse de un HPP que se encontraba normocalcémico bajo BF que, al suspenderlo, se pone de manifiesto. Si bien la asociación entre fracturas atípicas y HPP no es habitual, podría estar subreportada. Sugerimos tener en cuenta esta posibilidad en pacientes con HPP que reciben tratamiento médico prolongado.

Masa mediastinal posterior como causa de hiperparatiroidismo primario persistente: desafío diagnóstico.

Guzmán M, Musumeci M, Salas J, Rodríguez P, Giacoia E, Corino M

Servicios de Endocrinología y Metabolismo, Bioquímica, Anatomía Patológica, Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la presencia de tejido paratiroideo ectópico se encuentra en 9-20% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Las anomalías en el número y la posición anatómica son comunes. La diferenciación de tumores benignos y malignos de paratiroides es a veces difícil; en general, el diagnóstico se hace sobre la base de los hallazgos clínicos y criterios histológicos, lo que constituye un verdadero desafío. **Caso clínico:** paciente femenina, de 63 años, con

antecedentes de nefrolitiasis, osteoporosis. Hiperparatiroidismo primario por adenomas paratiroides diagnosticado por cirugía en otro centro: paratiroidectomía inferior izquierda y derecha con resección de adenomas de paratiroides (2) y paratiroides superior izquierda con aparentemente histoarquitectura normal (agosto de 2015). Laboratorio posquirúrgico: Ca: 13,7 mg/dl, PTH: 596,8 pg/ml, P: 2,1 mg/dl, Mg: 1,70 mg/dl, 25OHD: 16 ng/ml. Es derivada a nuestro Hospital (marzo de 2016) con clínica de hipercalcemia severa sintomática, alteraciones cardiovasculares (bradicardia, QT prolongado), tendencia al sueño, poliuria, polidipsia y epigastralgia. Al ingreso: Ca: 13,7 mg/dl, albuminemia normal, P: 2,4 mg/dl, Mg: 1,6 mg/dl, PTH: 587 pg/ml, 25OHD: 13 ng/ml. Hipercalcemia refractaria a tratamiento con bifosfonatos y calcitonina. Centellograma de paratiroides Tc-99 sestamibi: gran foco hipercaptante por debajo de la glándula tiroides ingresando en el mediastino. RM cuello y tórax: en el mediastino superior, por detrás de la tráquea y el esófago -al cual desplaza-, se observa una formación alargada de 29,4 mm de diámetro máximo, que podría corresponder a tumor paratiroideo sin signos de metástasis. Centellograma óseo: negativo. Videotoracoscopia: se extrae masa mediastinal. Macroscópicamente, tumor sólido, marrón amarillento de 5x4x1 cm, con focos parciales de hemorragia, encapsulado. Peso 25 g. PTH intraquirúrgica: preincisión: 843 pg/ml; 10 min: 198 pg/ml; 15 min: 133 pg/ml. Laboratorio control (posqx): Ca: 9,6 mg/dl, P: 1,53 mg/dl, Mg: 1,7 mg/dl, PTH: 101 pg/ml. *Screening* familiar negativo para síndromes hereditarios. Anatomía patológica: hiperplasia primaria paratiroidea. Inmunomarcación: CD34 (positivo) en endotelios vasculares; no se reconocen permeaciones intravasculares. D240 (podoplanina) positivo en endotelio de revestimiento de vasos linfáticos: no se identifican permeaciones intravasculares. S100: (positivo) en tejido nervioso: no se observa invasión perineural. Ki67: inferior al 5%. Revisión de tacos de otro centro (1º Cirugía): hiperplasia paratiroidea inferior izquierda y derecha. Alta hospitalaria con buena evolución. Lab. control (4 meses posqx): Ca: 10,5 mg/dl, P: 2,6 mg/dl, Mg: 1,8 mg/dl, PTH: 72 pg/ml, 25OHD: 31 ng/ml. Paciente en buen estado general. Comentario: los pacientes con diagnóstico de hiperplasia paratiroidea ectópica presentan niveles de calcemia muy elevados con signos sintomatología florida, gran tamaño glandular y enfermedad ósea severa. Es clave el diagnóstico diferencial con síndromes genéticos, adenomas múltiples y carcinoma paratiroideo; la anatomía patológica es sumamente valiosa en estos casos. El manejo inicial con imágenes que logren ubicación, monitorización de PTH intraquirúrgica y la exploración cervical bilateral por el cirujano se considera fundamental en estos pacientes para evitar la persistencia de la enfermedad. Nuestra paciente cumplió con los criterios clínicos y por anatomía patológica de hiperplasia ectópica.

Efectos bioquímicos de la suplementación con vitamina D o calcitriol en el hiperparatiroidismo primario (HPP).

Pérez BM, Podestá MP, Córdoba-Figueroa GR, Serrano-Salinas R, Pavlove M, Karlsbrum S, Salerni H

División Endocrinología Hospital "Carlos G. Durand". Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: el HPP puede coexistir con déficit de vitamina D (VD), asociándose con niveles más altos de parathormona (PTH) y mayor afectación ósea. El calcitriol (Ctriol) tiene efectos directos regulatorios sobre las células paratiroides, aunque existen pocos datos sobre su efecto en HPP. VD y Ctriol son tratamientos posibles, aunque con riesgo de empeorar la calcemia en HPP. Para minimizar el riesgo, el Ctriol fue evaluado en primera instancia, dada su menor vida media, mediante su administración nocturna (menor efecto hipercalcemiante). Objetivo: comparar los cambios bioquímicos de la suplementación con Ctriol nocturno vs. D₂ o D₃ en pacientes con HPP y 25OHD baja. Material y métodos: estudio longitudinal retrospectivo que evaluó historias clínicas de pacientes con diagnóstico bioquímico de HPP (n=122), asistidos entre 2000 y 2015. Se excluyeron aquellos con otras alteraciones o con indicación de fármacos que afectasen el metabolismo del calcio. Se seleccionaron los HPP con 25OH <30ng/ml sin tratamiento previo. Se compararon los que recibieron Ctriol (n=16) con un grupo similar (edad, sexo, calcemia y PTH) tratado con vitamina D₂ o D₃ (n=17). Se evaluó calcemia (Ca), fosfatemia (P), creatininemia (Cr), PTH, 25OHD, fosfatasa alcalina (FAL), creatininuria (Cru), calciuria (CaU) y Ca/Cr 24 h, al diagnóstico (basal) e intratratamiento (Trat). Los valores de PTH y FAL se expresaron en forma de cociente valor

hallado/límite superior del rango (UNL). Análisis estadístico con SPSS v20. Se consideró significativo $p < 0,05$. Resultados: se detallan en la tabla. Los cambios significativos o las tendencias están en negrita.

	D₂/D₃ (n=17)	Ctrial (n=16)	p
Edad (años)	59±10	62±6	0,33
Tratamiento (días)	211±152	74±60	0,002
Dosis	4100±2000 UI/día	0,34±0,12 µg/día	

	Basal	Trat	Cambio %	p	Basal	Trat	Cambio %	p
Cai mg/dl*	5,7±0,2	5,8±0,2	+2±4	0,047	5,6±0,2	5,7±0,4	+1,3±4	0,19
Ca mg/dl*	10,3±0,5	10,5±0,7	+1,6±7	0,37	10,02±0,5	10,4±0,5	+3,6±4	0,015
P mg/dl*	3,4±0,5	3,3±0,4	-4,7±26	0,22	3,32±0,8	3±0,6	-4,7±26	0,35
Cr mg/dl*	1±0,8	1±0,6	+6±18	0,39	0,9±0,3	0,9±0,2	+6±14	0,53
CaU mg/24h*	232±124	338±184	+74±101	0,08	252±125	326±148	+52±92	0,13
Ca/Cr24h*	0,21±0,13	0,27±0,13	+53±72	0,09	0,26±0,1	0,31±0,1	+37±67	0,27
PTH UNL§	1,7 (1,1-2,6)	1,4 (1,1-2,3)	19 (-36+11)	0,07	1,3 (1,1-1,9)	1,1 (0,7-1,8)	-20 (-36,2)	0,028
25OHD ng/ml*	18±8	34±8	+125±143	<0,01	17,8±9	16,9±8	-2,5±8	0,34
FAL UNL§	1 (0,9-1,2)	1 (0,9-1,3)	-9 (-22, +2)	0,09	1 (0,76-1,4)	1 (0,5-1,5)	-5 (-14+24)	0,87

* Media ± DS, test T pareado. § Mediana (Q1-Q3). Wilcoxon sign rank test.

El tratamiento con VD produjo un aumento mínimo y significativo del Cai, sin variaciones de P ni Cr. Hubo una tendencia al aumento de CaU y Ca/cr 24 y al descenso de PTH y FAL. El Ctrial aumentó leve y significativamente el calcio total, sin impacto sobre Cai, Cr, P ni CaU. A diferencia de la VD, el Ctrial disminuyó significativamente PTH (mediana 20%). Si bien hubo una clara diferencia en la duración del tratamiento entre grupos, el descenso de PTH fue independiente de esa duración (R^2 0,09, $p=0,3$), especulando que una vez producido este podría sostenerse en el tiempo. La regresión no pudo vincular los cambios observados con características de los grupos (edad, duración del tratamiento, Ca, PTH o 25OHD basal). Conclusiones: ninguno de los dos tratamientos incrementó sustancialmente Ca ni CaU, y resultaron igualmente seguros y eficaces. Ctrial mostró mayor capacidad de descender PTH, por lo que resultaría útil en el tratamiento médico del HPP. La reposición con D₂/D₃ tendría efectos más fisiológicos a través de la normalización de 25OH, sin riesgos a pesar de su mayor vida media.

[Volver a índice](#)

HIPOCALCEMIA E HIPOMAGNESEMIA

2014

Psoriasis pustulosa generalizada asociada a hipocalcemia.

Bosco MB, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Torre AC, López A, Bollea Garlati A, Galimberti RL, Galich AM

Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: la psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel caracterizado por hiperproliferación de los queratinocitos con alteración en su diferenciación. La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una variedad poco frecuente y en ocasiones grave. Si bien se desconoce su etiología, se han identificado diversos factores desencadenantes como fármacos, radiación ultravioleta e infecciones y, en raras ocasiones, la hipocalcemia. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló PPG en contexto de hipocalcemia severa e hipovitaminosis D. Caso clínico: mujer de 29 años, con antecedente de tiroidectomía total a los 22 años por enfermedad de Graves, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo posquirúrgico, con toma irregular de calcio y vitamina D. Ingresa por lesiones cutáneas eritematoescamosas y pustulosas generalizadas, fiebre e hipocalcemia sintomática. Se realizó raspado metódico de las lesiones, que fue positivo y mostró los signos de la vela estearina, membrana desplegable y rocío sangrante. Presentaba como otros antecedentes: embarazo reciente sin complicaciones (5º mes de puerperio), obesidad (índice de masa corporal 36 kg/m²). Su medicación habitual incluía: levotiroxina 200 µg, calcio elemental 1500 mg y calcitriol 0,5 µg/día. Presentaba en el laboratorio de ingreso: calcemia total (Ca) 4,5 (8,5-10,5) mg/dl, albúmina 2,8 (3,2-5) g/l, Ca corregida por albúmina 5,5 mg/dl, creatinina 0,67 (<1,2) mg/dl, parathormona <3 (15-68,3) pg/ml, 25(OH)vitamina D 18,5 (>30) ng/ml, tirotrofina 33,65 (0,47-4,64) µU/ml y tiroxina libre 1,2 (0,7-1,8) ng/dl. Inició tratamiento con gluconato de calcio parenteral, aporte oral de calcio, calcitriol y colecalciferol, junto a antibiótico sistémico que fue suspendido al tercer día. La biopsia de las lesiones cutáneas confirmó el diagnóstico de PPG. Evolucionó con normalización de la calcemia y mejoría clínica sin tratamiento específico por su psoriasis. Se constató al mes la involución completa de las lesiones cutáneas; solamente persistieron áreas de eritema posinflamatorio. Discusión: en las distintas formas clínicas de psoriasis, la hipocalcemia suele ser un hallazgo común de laboratorio, que por lo general resulta consecuencia de la hipoalbuminemia que acompaña a esta enfermedad, pero no constituyen hipocalcemias verdaderas. Sin embargo, existe otra situación clínica diferente y menos frecuente, en la cual la hipocalcemia actúa como factor desencadenante de la psoriasis. En los casos comunicados hasta la fecha de psoriasis pustulosa generalizada desencadenados por hipocalcemia, se presenta en el contexto de hipoparatiroidismo con hipocalcemia severa, como en el caso de nuestra paciente. El mecanismo propuesto depende, por un lado, de la intervención del calcio en la formación de uniones celulares, mediante moléculas de adhesión calcio-dependientes como las cadherinas; por otro lado, de su participación en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos: disminuciones en la concentración del calcio iónico permitieron observar un aumento en la tasa de proliferación celular y trastornos en su diferenciación. La vitamina D también desempeña un papel por su participación en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como en la inmunomodulación. Los tratamientos descriptos consisten en la reposición de calcio y vitamina D; en algunos casos también se utilizaron retinoides o corticoides tópicos. Cabe destacar que en todos los casos reportados en la literatura, la mejoría clínica de estos pacientes se evidenció al alcanzar la normalización de la calcemia, tal como en el caso clínico presentado. Consideramos que en todos los casos de psoriasis grave debe evaluarse la calcemia dado que su corrección determina una favorable evolución de la enfermedad.

[Volver a índice](#)

HIPOPARATIROIDISMO Y PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

2009

Pseudohipoparatiroidismo en niños.

Tau C, Viterbo G, Geniuk N.

Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una enfermedad hereditaria caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la hormona paratiroidea. Los pacientes con PHP-Ia a menudo tienen asociadas otras resistencias hormonales y presentan características físicas llamadas osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA (bradidactilia, pequeña talla, obesidad, facies de luna llena, retardo mental, calcificaciones ectópicas). Se presentan 13 niños (8 niñas y 5 niños) afectados de PHP, sus características clínicas y biológicas, y la implicancia del tratamiento. La edad de inicio de la enfermedad fue variable: ($X \pm DS$) 4.7 ± 4.4 años, (0.1-12.4 años). La edad de consulta fue 7.9 ± 3.9 años (2.2-14 años). Los motivos de consulta fueron convulsiones en 6 pacientes, tetania en 1 paciente, calcificación en muslo 1 paciente, obesidad 1 paciente, retraso madurativo 2 pacientes. Dos niños con PHP fueron estudiados por tener un familiar con la enfermedad. En el momento de la consulta el Z-score de talla fue -0.11 ± 1.5 (rango -2.66 a 2.30) y de peso: 0.93 ± 1.93 (rango -1.51 a 4.7). Dos pacientes tenían pequeña talla. El Z-score de índice de masa corporal fue de 2.2 ± 2.0 (-0.60-5.59), 6 pacientes eran obesos y 1 tenía sobrepeso. Todos presentaron facies lunar y 12 tenían calcificaciones extraesqueléticas en lugares variados: ganglios de la base del cráneo, subcutáneas como calcinosis cutis en abdomen, miembros, dorso, o grandes calcificaciones en muslo. Nueve pacientes tuvieron retraso madurativo. Nueve presentaron bradimetacarpia, más comúnmente en 4ª y 5ª metacarpianos. Todos los pacientes tuvieron por lo menos 2 estigmas del fenotipo de OHA. De los 13 niños, 3 tenían antecedentes familiares de la enfermedad; dos de ellos un hermano, y otro la madre afectada. Todos los pacientes presentaron hipocalcemia (7.0 ± 1.5 , rango 4.2-8.7 mg/dl), hiperfosfatemia (8.2 ± 1.8 , rango 6.2-11 mg/dl) y PTH elevada (483 ± 543 pg/ml, rango 88-2100), en el momento de la consulta. En 5 pacientes se estudió la reabsorción tubular de fósforo, fue $>95\%$ en 2 pacientes. Las radiografías mostraron osteopenia en 5 pacientes y signos de osteólisis en 2. Los pacientes fueron tratados con 0,25 a 1 mg de calcitriol (26 ± 12 ng/kg/día) y de 1 a 3 g de calcio/día al realizarse el diagnóstico. Los pacientes que concurren a control en forma periódica como se indicaba, regularizaron el calcio y el fósforo sérico en 1 mes y mostraron la típica imagen en espejo. La dosis de calcitriol fue monitoreada con la calciuria. Doce niños tuvieron hipotiroidismo a los 6 ± 3.9 años de edad (rango 5 meses-13.8 años) debido a resistencia a la TSH. La TSH de ingreso fue de 15.6 ± 9.8 . Los 12 niños fueron tratados con levotiroxina. En 7 niños se estudió resistencia a la GhRH por tests de estimulación de arginina y clonidina, hallándose baja respuesta en 4 pacientes. Si bien se detectó déficit de hormona de crecimiento (HC) en 4 de 7 pacientes estudiados, solo en 2 de ellos se pudo iniciar tratamiento con HC, a los 10,3 y 11,8 años de edad. En 6 niños se estudió resistencia gonadal con test de LHRH, hallándose resistencia en 2 pacientes. A pesar de la heterogenicidad de esta enfermedad, el tratamiento con derivados de la vitamina D fue beneficioso, y la tolerancia a la medicación excelente. El objetivo de la terapia es mantener la calcemia normal, evitar la hipercalcemia y suprimir los niveles de PTH para evitar aumento de la remodelación ósea y enfermedad ósea por hiperparatiroidismo. El diagnóstico temprano, el estudio de otras resistencias hormonales y el control periódico de los pacientes, son de relevancia para promover el crecimiento y disminuir las secuelas de hipocalcemia de estos pacientes.

2011**Hipoparatiroidismo neonatal secundario a hipercalcemia materna.**

Viterbo G, Tau C.

Metabolismo cálcico y óseo, Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Si bien la hipocalcemia es relativamente frecuente en el período neonatal; el hipoparatiroidismo congénito, ya sea permanente o transitorio, como causa de la misma, es extremadamente raro. Se presenta el caso de un bebé, sexo femenino, cuyo cuadro clínico comenzó a los 22 días de vida con una convulsión focal, afebril, que derivó en una internación en otro centro con el diagnóstico presuntivo de infección urinaria. La paciente padeció un segundo episodio convulsivo a la edad de 45 días que motivó una nueva internación y consulta a nuestro servicio. Nacida de prétermino, 36 semanas, por cesárea debido a hipertensión arterial materna con peso adecuado para la edad gestacional, 2,850 kg. Al examen físico se encontraba en regular estado general con tendencia al sueño y rechazo parcial al alimento, con peso de 3,900 kg (-0,18 SDS) y longitud corporal de 52 cm (-0,5 SDS). Los exámenes de laboratorio mostraron hipocalcemia de 5,9 mg/dl (vn 8,8-10,6), hiperfosfatemia de 10,9 mg/dl (vn 4,3-6,7), PTH de 27,3 pg/ml y función renal normal (creatinina: 0,41 mg/dl). El resto de los exámenes de laboratorio que incluyeron fosfatasas alcalinas totales (FAL), magnesemia, hepatograma, hemograma, albúmina, ionograma, estado ácido base, glucemia y orina completa fueron todos normales. Como antecedente, su madre padecía insuficiencia renal crónica y había sido sometida a una paratiroidectomía parcial 7 años antes, y a un trasplante renal 3 años antes del embarazo. Durante el mismo, estuvo tratada con 3 cápsulas de calcitriol por semana y 4 mg de metilprednisona por día. Los exámenes de laboratorio maternos mostraban hipercalcemia de 10,6 mg/dl (vn 8,4-10,2), fosfatemia de 2,9 mg/dl (vn 2,7-4,5), hiperparatiroidismo de 457 pg/ml (vn 12-72), hipercreatininemia de 1,72 mg/dl, FAL de 289 UI/l y magnesemia de 1,92 mg/dl. Con estos resultados, el diagnóstico presuntivo de la paciente fue hipoparatiroidismo neonatal transitorio secundario a hipercalcemia materna por hiperparatiroidismo. La paciente fue tratada con gluconato de calcio endovenoso y calcitriol 1,5 µg, carbonato de calcio 1 gramo, y vitamina D₂ 800 UI por día por vía oral, con buena tolerancia. La bebé evolucionó favorablemente con mejoría de la actitud alimentaria, normalizando la calcemia en 3 días y la fosfatemia en 7 días después de haber comenzado el tratamiento. Se ajustaron las dosis del mismo con controles periódicos de calcemia y calciuria descendiendo el aporte de calcio y calcitriol en forma paulatina. Conclusión: se presenta el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo neonatal transitorio secundario a hiperparatiroidismo materno que evolucionó favorablemente luego del tratamiento médico con calcitriol y calcio, normalizando los parámetros de laboratorio en 7 días y en vías de resolución luego de 2 meses de tratamiento. Esta entidad, aunque es infrecuente, debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de hipocalcemia neonatal tardía. Por este motivo, es de relevancia controlar la calcemia de los bebés nacidos de madres hiperparatiroides durante las primeras semanas de vida.

Enfermedades raras del esqueleto: detección de osteopenia en la osteodistrofia de Albright.Gómez Acotto C¹, Tangari A², Roldan E¹.*1.Universidad Maimónides, 2.Sanatorio de la Trinidad Mitre. Buenos Aires, Argentina.*

El pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) se asocia a resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) frecuentemente acompañado de resistencia a la hormona tirotrópica (TSH); debido a alteraciones presentes en la subunidad alfa de la proteína G estimuladora. La resistencia hormonal determina hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipotiroidismo en estos casos. La variante PHP1a es la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) una mutación heterocigota inactivante del gen GNAS1 de la cuál se especula que deben existir unos 300 afectados en el país. Se piensa que el escaso conocimiento de esta condición contribuye al sub-diagnóstico. Por ese motivo presentamos a una paciente de 33 años, que en el chequeo ginecológico presenta osteopenia leve (DXA), por lo que es derivada a osteología, en la historia clínica refiere que su hija tiene "problemas con el calcio". La niña de 4 años de edad, diagnosticada de PHP1a, por su pediatra, es actualmente tratada con

reemplazo de calcio y vitamina D. Clínicamente presenta manifestaciones óseas de la enfermedad con resistencia a la PTH e hipotiroidismo. La madre presenta aspectos típicos de AHO, como ser baja talla, facies redonda acortamiento de 3 y 4 metacarpiano; con laboratorio que no evidencia resistencia actual a la PTH. La densidad mineral de columna lumbar con Z-score de -1,4 (DXA). Este un raro caso de osteopenia en una mujer premenopáusica que debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales para lo cuál se describen los antecedentes y principales variables.

[Volver a índice](#)

LITIASIS RENAL

2015

Antecedentes familiares de pacientes formadores de cálculos renales y su correspondiente alteración bioquímica.

Abdala R, Spivacow FR, Loachami FO, Rey AP.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la urolitiasis es una patología que muestra muchas variables en cuanto a su forma de presentación. La predisposición hereditaria no ha sido muy bien estudiada, por lo tanto son escasos los reportes en la literatura que relacionan litiasis renal con historia familiar de urolitiasis. En la actualidad se sabe que su prevalencia está en aumento probablemente relacionada con factores ambientales y cambios en el estilo de vida. Entonces, estudiar al paciente en todos sus aspectos resulta importante para abordar el tema desde distintas perspectivas. Nuestro objetivo es evaluar los antecedentes familiares de pacientes formadores de cálculos renales y su correspondiente alteración bioquímica. Material y método: se evaluaron en forma consecutiva 1955 historias clínicas de pacientes adultos que acudieron a nuestra institución con el diagnóstico de urolitiasis sintomática, excluyéndose los que se presentaron con filtrado glomerular < 60 ml/min y los obtenidos por estudios de imágenes. Todos realizaron un estudio metabólico completo acorde con nuestro protocolo, que incluyó: orina de 24 horas recolectada en dos días consecutivos (período A y B) y muestra aislada de orina (C) y de sangre para medición de metabolitos. A todos se los interrogó acerca de los antecedentes familiares de la patología y se incluyeron únicamente los pacientes con trastorno bioquímico único. Resultados: del total de la muestra analizada (n=1955), 992 fueron hombres y 963, mujeres, con una relación H:M=1,03; la edad media fue 45,15 años; el BMI promedio fue de 26,38 kg/m² (sobrepeso). Se observó que el 28,14% del total presentó antecedentes familiares de litiasis renal, de los cuales el 14,97% era de 1° grado, 4,65% de 2° grado y el 8,52% contestó que tiene antecedentes familiares pero no aclaró quién era el familiar afectado. Al realizar discriminación por sexo, el 26% de los hombres vs. el 31,7% de las mujeres mostraron historia familiar de litiasis. Cuando se comparó entre los diferentes trastornos metabólicos se observó que existen antecedentes familiares en: hipercalcemia idiopática (HI): 31,27%; hiperuricosuria (UO): 25,7%; pHu persistentemente ácido (AUP): 26,61%; hipocitraturia (CIT): 20,5%; hipomagnesuria (MG): 29,54%; hiperoxaluria (OX): 36,9 %; cistinuria (CIS): 75%; hiperparatiroidismo primario: 26,68%; sin actividad metabólica: 28,6% y volumen urinario bajo: 26,9%. Los valores promedio de los metabolitos excretados en cada trastorno fueron: HI 315±98 mg/24 h (4,1 mg/kg/d), UO 902 ±167 mg/24 h, hipocitraturia 225±102 mg/24 h, hiperoxaluria 52,5±10,1 mg/24 h, AUP pHu 5,16±0,2. Discusión: podemos observar que existe relación entre la historia familiar y el riesgo para desarrollar litiasis renal. Esta relación varía de acuerdo con el sexo y su trastorno metabólico primario, observándose mayor asociación en los pacientes con cistinuria. En el resto de los trastornos bioquímicos, los antecedentes familiares se observan entre 20 y 31%. En contraposición al estudio presentado por Marickar y cols. (uno de los trabajos más importantes) podemos apreciar que las mujeres predominan sobre los hombres en la historia familiar. Es

importante comprender que existe relación entre familiares con diagnóstico de litiasis renal para poder determinar aquellos que son predisponentes para desarrollar cálculo.

2016

Antecedentes familiares en niños con litiasis renal.

Abdala R, Spivacow R, Loachamin F

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Introducción y objetivos: la urolitiasis en niños es una patología poco frecuente. En los países occidentales representa entre el 2 y 2,7% de todos los pacientes con litiasis renal. Hay varios factores predisponentes, de los cuales las alteraciones metabólicas y las anomalías genitourinarias son consideradas los más importantes; estos factores solos o combinados, junto con la dieta, el medioambiente y la patología infecciosa son las causas principales de su producción. La predisposición genética no ha sido muy bien estudiada y, por lo tanto, resultan escasos los reportes en la literatura que relacionan la litiasis renal con la historia familiar de esta. Nuestro objetivo es evaluar, en niños con litiasis renal, los antecedentes en su grupo familiar. Material y métodos: se seleccionaron 215 niños (menores de 17 años) con una edad promedio de $11,1 \pm 3,8$ años (97 mujeres y 118 varones) todos los cuales registraron antecedentes de cólicos renales y presencia de litos ya sea en ecografía, TC, eliminación de cálculos en forma espontánea o bien por extracción. La función renal fue normal en los 215 niños. A todos se les estudiaron los antecedentes familiares de acuerdo con diferentes grupos: Grupo I: un miembro directo (padre, madre o hermano); Grupo II: más de un miembro directo; Grupo III: un miembro directo de 2do grado (abuelo, tíos, primos); Grupo IV: más de un miembro de 2do grado; Grupo V: niños con antecedentes familiares de litiasis renal, que no pudieron precisar quién. El análisis estadístico para variables continuas se llevó a cabo mediante el test de Student y la prueba de Wilcoxon Rank Sum para aquellas variables que no tenían distribución normal. Las variables categóricas se analizaron con el test Two-Sample Proportion o con el test exacto de Fisher. Resultados: se encontraron antecedentes familiares de litiasis renal en el 50,2% (n=108) de los niños, 39% (n=42) eran mujeres y 61% (n=66) varones ($p < 0,05$). Predominaron los antecedentes familiares en los Grupo I y III que representaron el 48,1% y 35,2%, respectivamente; mientras en los Grupos II y IV se observaron antecedentes familiares en el 2,8% y el 12%, respectivamente. En el grupo V encontramos un 16,7% (18 niños). Conclusión: de los 215 pacientes estudiados con litiasis renal, encontramos antecedentes familiares en más de la mitad (50,2%), que representan casi el doble de los observados por nuestro grupo en adultos (27,4%). Hubo un claro predominio en varones y los familiares de primero y segundo orden (Grupo I y III) representaron el 83,2% del total. La mayor carga hereditaria de los niños puede explicar probablemente la diferencia con los adultos litiasicos.

[Volver a índice](#)

VITAMINA D

2006

Interrelaciones entre 25-hidroxivitamina D (25-HO-D₃), parathormona (PTH) y marcadores óseos en mujeres institucionalizadas mayores de 65 en Lleida (España) y en San Isidro, Buenos Aires (Argentina).

de Portela ML¹, Mónico A², Barahona A², Gonzalez Chavez MM³, Zeni SN³.

1.Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

2.Departamento de Tecnología de Alimentos, Universitat de Lleida, España. 3.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Es conocido que el bajo aporte de vitamina D reduce la absorción de Ca, incrementa los niveles de PTH y la pérdida de hueso. Si bien la ingesta adecuada g (600UI/día) para personas mayores de 70 años, de vitamina D es de 15 acuerdo a los diferentes estudios es necesario un aporte mayor para prevenir hiperparatiroidismo secundario y disminuir el riesgo de fracturas. En un análisis previo hemos demostrado que a diferencia de lo que tradicionalmente se ha considerado, la hipovitaminosis D es frecuente en España. En esta presentación comparamos no sólo el estado nutricional con respecto a vitamina D, sino evaluamos la interrelación entre los niveles de 25hidroxivitamina D, PTH y FAO en mujeres mayores de 65 años, residentes en lugares geográficos de similar índice de heliofanía, situados en el hemisferio Norte, Lleida (España) (L) (LN 43 0) y en el hemisferio Sur, Gran Buenos Aires (GB) (LS 34 0) (GB). Al finalizar el verano (años 2003-2004), se evaluaron a 81 mujeres (L 50, GB 31). Se registró edad, sexo, peso, talla, historia clínica, dietética y farmacológica y se extrajo sangre en ayunas. Se determinó 25-OH-D₃ (RIA), PTHmediano molecular (RIA) y FAO (colorimetría, previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo. Se estimó cualitativamente la exposición solar. Se calculó la ingesta promedio diaria de Ca y vitamina D, en base a los consumos promedio semanales de los alimentos servidos en los respectivos centros durante el período del estudio. Ninguna de ellas recibían suplementos vitamínicos. El 50% en L y 43% en GB tenían 25OHD₃ menores a 10 ng/ml;. Un total de 24% en L y 20% GB tenían PTH mayores 100 ng/ml. Los niveles de 25HOD₃ se correlacionaron inversamente con los de PTH en ambas ciudades (L $r=0.33$, $p<0.035$; GB $r=0.40$, $p<0.046$). La FAO fue significativamente mayores en GB, aunque por la gran dispersión en los niveles de PTH, no se observó diferencias significativamente entre ambas regiones. Ambos grupos tenían niveles de ingesta de Ca similar (800 mg/d) e inferior a la ingesta adecuada de 1200 mg/día y la ingesta de Vitamina D g/día) debido a que en Argentina fue menor en L que en GB (1.7 vs. 4.0 productos lácteos se encuentran enriquecidos. La exposición solar fue baja en ambos casos. Conclusiones: La deficiencia de Vitamina D, de calcio y el hiperparatiroidismo secundario fue importante en ambos grupos lo que debe ser corregido en forma urgente a corto y largo plazo para prevenir un gran impacto sobre la salud ósea.

	25-HO-D ₃ (ng/ml)	mmPTH (pg/ml)	FAO (UI/L)
Lleida (España)	10.9±5.8	100.0±112.7	55±9
San Isidro (Argentina)	12.4±5.41	119.6±150	65±20*

(*) $p<0.01$ entre ambas regiones.

2007

Genotipos de metilentetrahidrofolatorreductasa y del receptor de vitamina D en pacientes con Síndrome de Turner.

Peralta ME, Silvano L, Perez A, Muñoz L, Sobrero G, Boyanovsky A, Centeno V, Ulla MR, Miras M, Tolosa de Talamoni N.

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba y Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Introducción: Osteopenia, osteoporosis secundaria e incremento en el riesgo de fracturas son frecuentes en el Síndrome de Turner (ST). Se desconoce si la formación ósea disminuida responde a un defecto intrínseco del hueso debido a la pérdida de material del cromosoma "X", o si está relacionada con anormalidades hormonales o con ambos. Objetivos: 1) determinar los genotipos del gen del receptor de vitamina D (RVD) y del gen de metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR) en pacientes con ST, 2) analizar la relación de los genotipos citados con el cariotipo, fenotipo y diferentes variables asociadas con el metabolismo fosfocálcico 3) comparar las frecuencias genotípicas de estos sitios polimórficos entre pacientes ST y un grupo control de mujeres sanas.

Sujetos y métodos: Se aisló ADN de sangre entera de 65 pacientes con ST (EC media: $15,9 \pm 7,8$ años; rango 4,9 - 44,2) y de 68 mujeres sanas (EC media: $17,3 \pm 8,3$ años; rango: 4,8 - 30). Los genotipos de RVD se determinaron usando las restrictasas Fok I y Apa I. Para MTHFR se utilizó la restrictasa Hinf I. En suero se dosaron calcio, fósforo, PTH de molécula intacta, osteocalcina N-Mid y β -crosslaps (ECLIA). El cariotipo se efectuó con técnicas de bandeado cromosómico. La densidad mineral ósea (DMO) se analizó en fémur y columna lumbar por absorción de rayos X de energía dual (Norland). Para el estudio estadístico se emplearon análisis de varianza (ANOVA) y contraste post hoc de Bonferroni. Resultados: Del total de pacientes, 43 (66,20%) presentaron cariotipo 45X y el resto presentó mosaicismo. La distribución genotípica para MTHFR en las pacientes con ST (CT 55,56%, CC 33,33%, TT 11,11%) no mostró diferencia significativa con la del grupo control (CT 60,00%, CC 28,33%, TT 11,67%). En lo que respecta a RVD, la frecuencia genotípica de Fok I de pacientes Turner (Ff 49,23%, FF 41,54%, ff 9,23%) resultó similar a la observada en el grupo control (Ff 50,00%, FF 37,88%, ff 12,12%), mientras que Apa I se distribuyó de manera diferente en ambos grupos (Aa 63,30%, AA 15,00%, aa 21,70% en pacientes con ST vs Aa 37,50%, AA 41,10%, aa 21,40% en el grupo control, $p=0,004$). No se encontró asociación de los distintos genotipos con la DMO lumbar y femoral, los niveles de Ca, P, PTH y marcadores óseos como osteocalcina y β -crosslaps. Conclusiones: La distribución genotípica del gen de RVD sitio polimórfico Apa I en pacientes con ST es diferente a la de las mujeres normales. Las pacientes con ST presentan un significativo predominio del genotipo heterocigota Aa y muy baja frecuencia de individuos homocigotas AA. Se desconoce el significado funcional de esta diferencia.

Prevalencia de fractura vertebral asintomática y déficit de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Larroudé MS, Moggia MS, Yantorno MP, Diaz RD, Macias GA, Man Z.
Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

Las fracturas vertebrales son frecuentemente subdiagnosticadas en la práctica clínica, y el déficit de vitamina D (VD) es más frecuente de lo sospechado. La radiología lateral simple de columna lumbar y dorsal, utilizando el método de Genant para la morfometría semicuantitativa, es de mucha utilidad para poder identificarlas. Objetivo Determinar la prevalencia de fracturas vertebrales (FV) asintomáticas en mujeres postmenopáusicas (MPM) con diagnóstico de osteoporosis que concurrieron al centro para su control y los niveles de VD en los pacientes fracturados utilizando dos clasificaciones de valores de suficiencia de VD. Material y método Se evaluaron 337 MPM con más de cinco años de menopausia, con una edad promedio de 67 años (51-85). A través del interrogatorio se descartó el antecedente de FV. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, renal o tratados con corticoides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se les realizó radiografía lateral simple de columna dorsal y lumbar. Se consideró FV cuando se observó un descenso mayor al 20% de la altura del cuerpo vertebral. Los niveles de 25 (OH) vitamina D fueron medidos por Radioinmunoensayo utilizando un Kit Diasorin. La vitamina D fue categorizada utilizando la clasificación de Bruce Hollis deficiencia de VD < 10 ng/ml, insuficiencia 10-20 ng/ml, hipovitaminosis 20-30 ng/ml, valores deseables > de 30 ng/ml y McKenna deficiencia de VD < 10 ng/ml, insuficiencia 10-20 ng/ml, hipovitaminosis 20-40 ng/ml, valores deseables > de 40 ng/ml. Resultados: En 94 pacientes (27,89%) se detectaron FV, 31 (33%) de estos pacientes tenían más de una fractura vertebral. En total se detectaron 146 fracturas, 103 (70%) torácicas y 43 (30%) lumbares. No detectamos deficiencia de vitamina D en el grupo de pacientes fracturados. De acuerdo a la clasificación de Hollis 29/ 94 (30,9 %) tenían insuficiencia (25(OH) D 10-20 ng/ml), 38 (40,4%) tenían hipovitaminosis D (25(OH)D 20-30 ng/ml), y 27 (28,7%) tenían valores deseables. Con la clasificación de McKenna 64 (68%) presentaban hipovitaminosis y 1 (1,1%) tenía valor deseable de vitamina D. De los pacientes con más de una fractura 8 (25,8%) tenían insuficiencia de VD, 13 (42%) tenían hipovitaminosis y 10 (32,2%) tenían valores mayores de 30 ng/ml de VD de acuerdo a Hollis, y ninguno presentaba valor deseable de acuerdo a la clasificación McKenna Conclusión: Es sabido que la presencia de 1 fractura vertebral predispone a padecer futuras fracturas. El diagnóstico de las mismas es una herramienta útil para determinar grupos de riesgo. Una simple radiografía de columna lateral es un método económico y accesible, cuyos beneficios son relevantes para el paciente y la salud pública. En nuestra población de MPM con OP

diagnosticamos 31,9% de FV con radiografía lateral simple de columna dorsal y lumbar, de las cuales el 28,7% o el 1,1 % (30 o 40 ng/ml según Hollis o McKenna respectivamente) presentaron valores suficientes de vitamina D.

2008

Niveles de vitamina D circulantes en pacientes con fibromialgia primaria.

Velozo EJ, Ceballos Recalde MF, Burgos L, Rafaelli S, Rosa J, Soriano ER, Catoggio LJ, Plantalech LC.

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires y Fundación Dr. Pedro M. Catoggio para el Progreso de la Reumatología. Argentina.

Introducción: La Fibromialgia (FM) es un síndrome con una prevalencia del 2% que afecta mayoritariamente a mujeres (7:1) de cualquier edad. Se caracteriza por fatiga y dolor musculoesquelético difuso crónico asociado a trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo. Su etiología aún es desconocida. La vitamina D (VD) es importante en el metabolismo y en la función del músculo esquelético, su deficiencia favorece la aparición de miopatía proximal y de dolores músculo-esqueléticos difusos crónicos, similar a lo que ocurre en FM. Se postula que los pacientes con FM podrían tener niveles bajos circulantes de VD, aunque otros trabajos mostraron resultados contradictorios. **Objetivos:** 1- Determinar los niveles de VD en pacientes con FM, comparados con un grupo control 2- Correlacionar el grado de deficiencia de VD y los marcadores de remodelación ósea con la severidad y alteración de la calidad de vida, generadas por la enfermedad. **Materiales y métodos:** Se reclutaron pacientes de sexo femenino entre 30 y 60 años de edad, en forma consecutiva, desde enero de 2007 hasta marzo de 2008 que cumplían criterios para el diagnóstico de FM (ACR 1990). Se estableció un grupo control de igual sexo y edad. Se excluyeron los pacientes y controles medicados con calcio (Ca) y VD. A ambos grupos se les administró un auto cuestionario sobre consumo diario de Ca y VD, horas de exposición al sol, escalas visuales análogas (EVA) de dolor y calidad de sueño, cuestionario de impacto en calidad de vida en FM (FIQ) y escala Beck para depresión. Se determinó en suero: 25OHD (VD circulante), Ca, Fósforo (P), PTH, Fosfatasa Alcalina total (FAL) y B Cross Laps (BCL). Las variables continuas se compararon con test de Mann Whitney, y las categóricas con Chi2. El análisis se realizó para cada variable, en forma global y estratificado en estaciones invierno y verano. **Resultados:** Se analizaron 60 pacientes y 58 controles en ambos períodos estacionales. La edad media fue 47.3 años (DS 8). El tiempo medio de evolución de los síntomas fue de 35.9 meses (DS 50.7). La media de puntos dolorosos fue de 16.5 (DS 1.6), EVA de dolor 67.7 (DS 19.7), EVA de sueño 61.8 (DS 23.4), FIQ 55.7 (DS 16.9) y Beck 15.4 (DS 8), sin diferencia significativa en las distintas estaciones. El nivel medio de 25OHD fue 19.75 ng/dl en FM y 20.60 ng/dl en los controles (NS). Las horas promedio semanales de exposición al sol de los pacientes fue significativamente menor, (4 hs vs 7 hs (p 0.012)). En FM se detectó un aumento significativo de PTH (0.001) y FAL (p 0.009) comparado con los controles que se mantuvo en el invierno al analizarlo por periodos estacionales (0.002 y 0.0005 respectivamente). Se reagrupó según los niveles de 25OHD en pacientes con (< 10 ng/dl) o sin deficiencia y se evaluó cada variable en forma comparativa destacándose, un mayor nivel de Beck, 19.9 vs 13.4 (p 0.045) en FM con deficiencia de VD. Este valor corresponde a depresión moderada. No hubo diferencia en los niveles de dolor, alteración del sueño ni FIQ en estos subgrupos. **Conclusión:** 1) No se observó diferencia en los niveles circulantes de 25OHD en todo el período de observación entre los grupos. 2) La elevación de PTH y FAL en FM sugiere un tiempo prolongado de hipovitaminosis D. 3) Las pacientes con niveles críticos de VD presentan significativamente cuadros clínicos de depresión moderada que se adscribe a la deficiente exposición a la luz solar. Queda por evaluar la relación causa-efecto de hipovitaminosis D y depresión o de concomitancia.

Efecto de la suplementación de diferentes dosis de vitamina D₂ y D₃ sobre los niveles de 25 hidroxivitamina D y el metabolismo óseo.

Seijo M, Mastaglia SR, Somoza J, Bagur A, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Existen datos controvertidos sobre el régimen de administración (tanto dosis como frecuencia) de vitamina D₂ (D₂) y vitamina D₃ (D₃) para obtener niveles adecuados de 25 hidroxivitamina D (25OHD). El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia de diferentes dosis diarias de vitamina D₂ e intermitentes de vitamina D₃ sobre los niveles de 25OHD y el laboratorio mineral óseo en mujeres sanas posmenopáusicas. **Materiales y Métodos:** Se evaluaron durante 3 meses 40 mujeres posmenopáusicas, edad promedio ($X \pm DS$) 65.4 $\pm$ 5 años, a las cuales se las dividió en 5 grupos (G). Tres de ellos recibieron D₂ en dosis diarias de 800UI (G1), 4.800UI (G2) y 9.600UI (G3) y las dos restantes recibieron 100.000 UI de D₃ en 1 dosis (G4) y 2 (G5) dosis (basal y a los 45 días). Los criterios de exclusión fueron: cualquier condición o medicación que afecte el metabolismo mineral y óseo y la suplementación con vitamina D durante los 12 meses previos al estudio. Se determinó en suero: calcio, fósforo, 25OHD, fosfatasa alcalina ósea (FAO), Cross Laps (SCTX) y Parathormona intacta (PTHi). En orina de 24hs se determinó calcio y creatinina. Los valores de 25OHD basales fueron similares en los 5 grupos (rango: 12.0 a 13.9ng/ml). A los tres meses de la administración de vitamina D se observó un aumento significativo de los valores de 25OHD en todos los grupos analizados ($p < 0.05$), alcanzando una concentración promedio mayor a 30 ng/ml sólo en G2 (31.6 $\pm$ 12.7) y G3 (38.1 $\pm$ 11.6), estos últimos mayores que los alcanzados por G1 (22.2 $\pm$ 2.8), G4 (22.9 $\pm$ 3.7) y G5 (27.3 $\pm$ 5.6) ($p < 0.02-0.002$). Las otras variables bioquímicas analizadas se mantuvieron dentro de valores normales. Si bien no se observaron variaciones significativas en los parámetros analizados se vio una tendencia a la disminución de la PTHi, en los grupos de D₂ diaria (G1:-38%; G2:-24%; G3:-30%; G4:-2%; G5:-3%). **Conclusiones:** La administración diaria de D₂, mayor a la recomendada, es eficaz para lograr niveles óptimos de 25OHD. La administración de D₃ en dosis de 100.000UI (1 ó 2 en 3 meses) es insuficiente para alcanzar niveles adecuados de 25OHD, requiriendo quizás mayor dosis o frecuencia. Con ninguno de los regímenes se observaron efectos adversos de hipercalcemia y/o hipercalcemia. Hubo una tendencia a mayor descenso de la PTHi en los regímenes diarios de D₂, aunque no fue significativa.

Polimorfismos del extremo 3' del gen del receptor de vitamina D y densidad mineral ósea en pacientes con síndrome de Turner.

Peralta López ME¹, Silvano L², Pérez A¹, Muñoz L², Sobrero G², Boyanovsky A², Centeno VA¹, Miras M, Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina. 2.Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Una formación ósea defectuosa de etiología aún desconocida y el hipogonadismo característico del síndrome de Turner (ST) determinan la frecuente aparición de osteoporosis secundaria, que se manifiesta clínicamente por un incremento en el riesgo de fracturas. Estas pacientes suelen presentar alteraciones del metabolismo de la vitamina D y existen evidencias que sugieren que estas pacientes serían más vulnerables a dietas con bajo calcio. Estudios previos de nuestro laboratorio demostraron una asociación entre algunos polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR) y densidad mineral ósea (DMO) en mujeres postmenopáusicas. Estos antecedentes motivaron el presente trabajo, en el que realizamos un estudio comparativo de la distribución de los polimorfismos del extremo 3' del gen del VDR, a fin de conocer si éstos, solos o en haplotipos, podrían estar relacionados con la DMO, marcadores óseos o parámetros del metabolismo fosfocálcico en pacientes ST. Para ello, se aisló ADN de sangre entera de 65 pacientes ST (15 $\pm$ 7 años) y de 68 controles (17 $\pm$ 8 años). Un fragmento del gen del VDR se amplificó por PCR y se cortó con las enzimas de restricción Bsm I, Apa I y Taq I. Se determinaron DMO lumbar y femoral, y en suero: calcio, fósforo, PTH, osteocalcina y β -crosslaps. Análisis estadísticos: ANOVA y test de Bonferroni. **Resultados:** Los genotipos de los sitios Bsm I y Taq I se distribuyeron de manera similar en ambos grupos mientras que para Apa I la distribución genotípica

fue diferente (ST: AA 15%, Aa 63,3%, vs controles: AA 41,1 %, Aa 37,5%; $p < 0,01$). El genotipo bb (sitio Bsm I) se asoció a menor DMO ($p = 0,001$) mientras que los otros genotipos no mostraron asociación con DMO. Los marcadores y parámetros óseos fueron similares para todos los genotipos. Se detectaron 17 haplotipos diferentes predominando en ambos grupos el haplotipo BbAaTt. Conclusión: El genotipo bb se asoció a menor DMO en pacientes ST. Un mayor número de casos permitiría quizás reconocer haplotipos predictores de alteración ósea en esta patología

Raquitismo hipofosfatémico familiar. Evolución con tratamiento prolongado con sales de fósforo y calcitriol.

Tau C¹, Del Río L², Pellisa E¹.

1. *Metabolismo Cálculo y Óseo*, 2. *Endocrinología y Laboratorio Central*, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

El Raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF) es un raquitismo hereditario caracterizado por hipofosfatemia, pérdida renal de fósforo y pequeña talla. La causa de la enfermedad es un factor sanguíneo llamado fosfatona que actuaría en los transportadores de fósforo del tubo proximal renal inhibiendo la reabsorción tubular de fósforo. El tratamiento usado actualmente son sales de fósforo y calcitriol. Dado que hay pocos datos en relación a la evolución clínica bajo dicho tratamiento, se analizaron en forma retrospectiva 19 niños con RHF, 13 niñas y 6 niños. Todos consultaron por deformaciones de miembros inferiores (genu varum $n = 17$, genu valgum $n = 2$) a los 3.84 ± 2.69 años de edad ($X \pm DS$) rango: 1-11.4). Trece pacientes eran menores de 4 años. Seis tenían antecedentes familiares de la enfermedad. Los signos clínicos al ingreso fueron pequeña talla (Z-Score -2.29 ± 1.57), dolicocefalia ($n = 13$), escleróticas azuladas ($n = 15$), abscesos dentarios ($n = 2$). El peso al ingreso fue (Z-Score) -1.12 ± 1.2 . Todos presentaban signos de raquitismo en radiografías de muñecas, rodillas y tobillos. Previo al tratamiento, se estudiaron la calcemia (Ca), fosfatemia (P), fosfatasa alcalina (FAL), 25-hidroxivitamina D (25OHD), paratohormona (PTH), creatinina, calciuria (UCa) y reabsorción tubular de fósforo (RTF). Todos los niños tenían hipofosfatemia (2.66 ± 0.42 mg/dl, valor normal: 4.5-5.6 mg/dl) y FAL elevadas (1218 ± 547 UI/L). La RTP estuvo disminuida en 16 pacientes: 74 ± 8.2 %. Un paciente presentó niveles de déficit de 25OHD (< 10 ng/ml), mientras que 8 niños tuvieron niveles de insuficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), 5 de ellos se acompañaron de PTH elevada. La PTH de todo el grupo fue de: 61.1 ± 35.3 pg/ml. La calciuria en mg/kg/día fue de 1.02 ± 0.73 , estando disminuida en 9 niños (< 0.50 mg/kg/día). Luego de corregir el déficit de vitamina D, y con el fin de ajustar dosis de fósforo, los pacientes realizaron una prueba de fósforo luego de 50 minutos de ingesta de 125 a 500 mg de fósforo según edad, incrementando el P sérico a 3.57 ± 0.58 mg/dl ($p > 0.000$). Inmediatamente iniciaron tratamiento con sales de fósforo (K-Phos Neutral, Beach Pharmaceutical) divididas en 5 tomas diarias con intervalo de no más de 6 horas entre toma y toma (68 ± 14 mg/kg/día), y calcitriol en dos tomas diarias (26 ± 6 ng/kg/día). Los controles se realizaron cada 4 meses, del crecimiento, deformaciones esqueléticas, parámetros bioquímicos, radiológicos cada 6 meses y ecografía renal anual. Luego de 6.2 ± 3.9 años de tratamiento, los pacientes estaban clínicamente mejor, no se cansaban al caminar, mantuvieron la talla: -2.13 ± 1.68 y disminuyeron de peso: -0.62 ± 1.67 ($p > 0.01$). Los niveles de P se mantuvieron bajos (2.45 ± 0.3 mg/dl), las FAL disminuyeron a 966 ± 356 UI/L ($p > 0.01$). La calciuria aumentó a 2.1 ± 1.1 mg/kg/día ($p > 0.01$). Los niños con mayores niveles séricos de fósforo al inicio, fueron los que tuvieron mejor talla al final del estudio ($p > 0.03$). El raquitismo radiológico mejoró. La creatinina sérica aumentó de acuerdo a edad (0.37 ± 0.11 a 0.47 ± 0.13 mg/dl, $p > 0.01$) pero ningún paciente tuvo valores por encima del límite superior para edad. Diez niños tuvieron episodios de elevación de PTH (108 ± 30 pg/ml) y 8 tuvieron episodios de hipercalciuria (> 4 mg/kg/día). Dos pacientes presentaron aumento de ecogenicidad piramidal en la ecografía renal. Conclusión: los pacientes con RHF tratados en forma prolongada con sales de fósforo y calcitriol mantuvieron un buen crecimiento, mejoraron los parámetros bioquímicos y los signos radiológicos de la enfermedad. Sin embargo, el monitoreo debe ser periódico con el fin de detectar y corregir las posibles complicaciones de hiperparatiroidismo ó hipercalciuria.

El calcitriol induce la activación de PKC/PTPALFA/C-SRC upstream a la fosforilación de ERK 1/2 Y P38 MAPK en células de musculo esquelético.

Buitrago C, Boland R.

Departamento Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

El 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamina D $_3$ (calcitriol: 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), como otras hormonas esteroideas, modula la expresión génica a través de su receptor intracelular específico (VDR) y también induce respuestas biológicas rápidas no vinculadas con la transcripción, a través de vías de señalización transmembrana. Aunque la existencia del VDR en células musculares esqueléticas ha sido documentada, las acciones específicas del 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ en estas células target no han sido completamente elucidadas. En diferentes tejidos, el calcitriol promueve respuestas biológicas vía las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), específicamente ERK 1/2 y p38 MAPK. c-Src es miembro de una familia de tirosina quinasas involucradas en la activación de ERK 1/2 y p38 MAPK. La defosforilación de c-Src en residuos de Tyr 527 le permite activarse, por eso c-Src ha sido reportada como un sustrato de la proteína tirosina fosfatasa alfa (PTPalfa) la cual se activa por acción de PKC. Previamente demostramos en células musculares de la línea C2C12 que en la estimulación de ERK 1/2 y p38 MAPK por el 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ interviene c-Src. En el presente trabajo investigamos los pasos metabólicos previos a la activación de c-Src modulados por el calcitriol en estas células. Observamos que el calcitriol estimula c-Src en forma dependiente de PKC. En consecuencia, investigamos el rol de PTPalfa en la activación de c-Src. Los resultados obtenidos demuestran que el 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ promueve la fosforilación en Tyr 789 de PTPalfa, la cual es necesaria para estimular a c-Src por defosforilación en tirosina. Un significativo incremento en la actividad fosfatasa de PTPalfa fue observado a los 60 min de tratamiento con calcitriol. Además, se detectó co-localización de PTPalfa y c-Src promovida por el 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ que es suprimida con el compuesto Ro318220, inhibidor específico de PKC. Finalmente, corroboramos la asociación física de PTPalfa con c-Src por ensayos de co-inmunoprecipitación luego del tratamiento de las células con 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ y el éster de forbol TPA. Concluimos que el calcitriol activa a PKC, la cual induce la actividad quinasa de c-Src a través de la estimulación de PTPalfa, eventos que ocurren upstream en el mecanismo de regulación positiva de ERK 1/2 y p38 MAPK por la hormona.

Efecto de una monodosis de 100.000UI de vitamina D $_3$ en pacientes con hipovitaminosis D.

Ferro V¹, Bagur A^{1,2}, González D², Fernández MC^{1,2}, Seijo M¹, Oliveri B^{1,2}, Parisi MS¹.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires; 2.Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina.

La hipovitaminosis D se asocia frecuentemente a pérdida de masa ósea y a fracturas osteoporóticas y por lo tanto es fundamental su corrección. Sin embargo hay poca información sobre las dosis y esquemas de administración de vitamina D que aseguren niveles óptimos en sangre a corto plazo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la efectividad de una monodosis de 100.000UI de vitamina D $_3$ para reestablecer niveles adecuados de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en pacientes con hipovitaminosis D. Material y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 38 historias clínicas de mujeres que tenían niveles de 25OHD inferiores a 32 ng/ml, sin cuadro clínico que haga sospechar un síndrome de malabsorción. Se analizaron los resultados en suero de calcio, fósforo, 25OHD, fosfatasa alcalina ósea, crosslaps y parathormona intacta (PTHi); y en orina calcio de 24hs; basales y a los 90 días de recibir una dosis oral única de 100.000 UI de vitamina D $_3$ (equivalente a 1.100UI diarias). Resultados: La edad X $\pm$ DS fue 63.3 $\pm$ 9.6 años, 4 eran premenopáusicas y 34 posmenopáusicas. Se dividió a la población en 3 grupos (G) de acuerdo a los niveles basales de 25OHD. G1: $\leq$ 10 ng/ml (2 pacientes), G2: $>$ 10 y $\leq$ 20 ng/ml (19 pacientes) y G3: $>$ 20 y $<$ 32 ng/ml (17 pacientes). Los niveles de PTHi se encontraban aumentados en 8 pacientes. Los demás parámetros de laboratorio se encontraban dentro del rango de referencia. A los 90 días, 21 mujeres (55%) del total alcanzaron niveles adecuados de 25OHD ($\geq$ 32 ng/ml). Los niveles de 25OHD aumentaron en promedio 80% en la población total, 20.3 $\pm$ 5.9 vs 33.4 $\pm$ 8.8 ng/ml

(basal vs 90 días respectivamente, $p<0.001$); 193% en el G1 (9.5 ± 0.7 vs 27.5 ± 6.4 ng/ml), 111% en el G2 (16.5 ± 3.1 vs 34.1 ± 10.5 ng/ml, $p<0.001$) y 32% en el G3 (25.7 ± 2.5 vs 33.3 ± 6.8 , $p<0.01$). Los aumentos observados fueron inversamente proporcionales a los niveles basales de 25OHD ($r:-0.69$, $p<0.001$). Alcanzaron niveles ≥ 32 ng/ml de 25OHD el 50% de los pacientes del G1 ($n=1$), 63% del G2 ($n=12$) y el 53% del G3 ($n=9$). Los niveles de PTHi no se normalizaron en aquellas mujeres con niveles basales aumentados. No hubo casos de hipercalcemia ni hipercalcemia durante el tratamiento. Conclusión: Una dosis única de 100.000 UI de vitamina D₃ no fue suficiente para obtener niveles óptimos de 25OHD (≥ 32 ng/ml) en casi la mitad de la población estudiada, ni para normalizar los niveles de PTHi cuando estuvieron elevados. Los resultados indican que la determinación de los niveles de 25OHD luego del tratamiento sería de gran utilidad para evaluar la necesidad de nuevas dosis. Una dosis única mayor a 100.000 UI o dosis adicionales en un plazo menor a 3 meses, serían necesarias cuando no se hayan obtenido los niveles óptimos, garantizando de esta manera la efectividad del tratamiento en un mayor porcentaje de pacientes.

2009

Niveles de vitamina D en dos grupos de mujeres que habitan el sur argentino: efecto de la estación anual y su implicancia en el metabolismo óseo.

Pellegrini GG^{1,2}, Gonzales-Chaves MMS^{1,2}, Fajardo M³, Ponce GM³, Somoza J^{1,2}, Toyos GI⁴, Zeni SN^{1,2}.

1.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. 2.CONICET. 3.Universidad Nacional de la Patagonia "San Juan Bosco", 4.Laboratorio privado en Ushuaia. Argentina.

Diversos estudios demostraron que en nuestro país existe insuficiencia de vitamina D (25HOD) en un amplio número de individuos independientemente del nivel socioeconómico y de la región habitada. Dicha insuficiencia desencadena un hiperparatiroidismo secundario que estimula la mayor actividad ósea y la consecuente elevación en los niveles de los marcadores bioquímicos, pérdida de la masa ósea e incremento en el riesgo de fracturas. Teniendo en cuenta que en el sur de nuestro país la radiación solar es menor, el efecto sobre los niveles de 25HOD por el cambio estacional serían más marcados. Objetivo: Evaluar la variación estacional (invierno vs. verano) en los niveles de 25HOD, su dependencia con el estado estrogénico e influencia sobre distintos parámetros de metabolismo óseo. Para ello se evaluaron 40 mujeres (20 pre y 20 postmenopáusicas) que habitan en dos zonas australes de nuestro país (Cdno. Rivadavia 45° LS y Ushuaia 54° LS), al final del verano (fin de marzo-1er semana de abril) y al final del invierno (fin de agosto - 1er semana de septiembre). Se tomaron muestras de suero entre las 8 y 9 de la mañana en ayunas donde se evaluó: Cas, Ps, 25HOD (Diasorin, Minnessotta USA), PTH (medio molecular, RIA), CTX (Crosslaps, Nordic Bioscience Diagnostics A/S) y FAO (Precipitación con lectina de germen de trigo). Al evaluar a ambos grupos individualmente se observó que los valores promedio de las determinaciones bioquímicas efectuadas no mostraron diferencias significativas (ANOVA) entre ambas regiones; por lo cual fueron consideradas como un único grupo poblacional. Resultados: (tabla). Los valores promedio mostraron aumento significativo en los niveles de 25HOD entre invierno y verano sin diferencias entre pre y postmenopáusicas. Los niveles de CTX se encontraron aumentados en ambas estaciones anuales en las post respecto de las premenopáusicas. Los niveles de FAO mostraron una tendencia al aumento en el verano en ambos grupos de mujeres sin diferencias entre ellos.

	Premenopáusicas		Postmenopáusicas	
	Invierno	Verano	Invierno	Verano
Cas (mg/dl)	9,6±0,5	9,4±0,4	8,3±0,9	9,7±0,6
Ps (mg/dl)	3,3±0,4	3,8±0,6	3,5±0,6	3,8±0,7
25HOD(ng/ml)	13,8±5,3	23,9±10,4*	14,2±7,2	23,1±10,6*
PTH(pg/ml)	51,6±17,8	52,6±37,3	59,3±25,2	54,8±36,1
CTX (ng/L)	223,0±69,2	217,8±77,1	313,1±119,4**	335,8±137,9**
FAO (UI/L)	56±10	61±11	62±15	73±20

* $p<0.05$ invierno vs. verano ** $p<0.05$ post vs. premenopáusicas

Se observaron niveles inadecuados de vitamina D a fines del invierno en el 100% de las pre y en el 95% de las postmenopáusicas, mientras que al fines del verano aún existía insuficiencia de vitamina D en el 65% de las pre y en el 78% de las postmenopáusicas. Asimismo, los niveles de PTH correlacionaron negativamente con los niveles de 25OHD ($r=-0.313$ $p>0.024$). Conclusión: Se confirma la marcada insuficiencia de vitamina D al final del invierno tanto en pre y postmenopáusicas así como una amplia insuficiencia de vitamina D en ambos grupos al final del verano. M099 UBACyT.

Suplementación con dosis intermitentes de vitamina D₃ en voluntarios de la campaña Antártica 2008.

Brito GM^{1,3}, Ferro MV¹, Méndez Navarro CM², Guerrero LP¹, Parisi MS^{1,4}, Somoza J^{1,4}, Mautalen CA¹, Oliveri B^{1,4}.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Comando Naval Antártico, Armada Argentina, 3.ANPCyT, 4.CONICET. Argentina.

Los niveles adecuados de 25 hidroxivitamina D (25OHD) son fundamentales para la salud ósea y general en todas las edades. Estudios previos realizados por nuestro grupo mostraron que los niveles de 25OHD en los hombres sanos de la Campaña Antártica disminuían aproximadamente a la mitad en invierno, llegando a niveles mínimos entre 10-15 ng/ml de 25OHD en diferentes bases antárticas (San Martín 68°S, Belgrano 78°S, Esperanza 63°S), sin recuperarse en verano (Oliveri B. *et al* EJCEN 1994, Oliveri B. *et al* EJCEN 1999). El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad de la suplementación con dosis intermitentes de vitamina D₃ para obtener y mantener los niveles adecuados de 25OHD durante la Campaña Antártica 2008 en la Base Orcadas (60° S). Población: 12 voluntarios sanos de ($X \pm SD$) 33.7 $\pm$ 5.6 años, IMC 28.0 $\pm$ 4.6 kg/m²; quienes partieron de Buenos Aires (BA) (34°S) en Diciembre de 2007 y arribaron en Enero de 2008 a Base Orcadas, donde permanecieron un año; regresando a BA en Febrero 2009. Métodos: Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas en BA (basal y regreso), y en la Antártida en cuatro oportunidades (Marzo, Junio, Septiembre, Diciembre 2008) en las que se determinó 25OHD, calcemia (Cas), fosfatemia (Ps), fosfatasa alcalina total (FAL) y ósea (FAO). Se realizó densitometría (DXA) (Lunar-Prodigy) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), fémur total (FT) y esqueleto total (ET) para evaluar densidad mineral ósea (DMO) y composición corporal (masa grasa y masa magra) previo a la partida y al regreso. La población se dividió en dos grupos de suplementación: Grupo 1 (n=6): recibió 100.000 UI D₃ mensual, entre Marzo-Agosto 2008. Grupo 2 (n=6) recibió 200.000 UI D₃, cada dos meses desde Marzo a Julio (600.000 UI D₃ total en ambos grupos). Resultados: Durante la Campaña Antártica los valores de Cas, Ps, FAL, FAO, se mantuvieron en rangos normales. Los niveles de 25OHD de marzo de 2008 (primera muestra en la Antártica previa a la suplementación) fueron menores a los de BA en diciembre 2007 (19.8 $\pm$ 5.6 vs 31.9 $\pm$ 9.39; $p<0.004$). Los niveles promedio de 25OHD alcanzados con la suplementación fueron similares y adecuados con ambos esquemas, los mismos variaron entre: 31.1 $\pm$ 8.1 ng/ml (julio) y 30.7 $\pm$ 11.7 ng/ml (septiembre), mostrando una tendencia a disminuir en diciembre (3-4 meses luego de última dosis de D₃): 24.6 $\pm$ 5.8 ng/ml ($p<0.07$, NS), recuperándose los niveles en la muestra de arribo a BA: 31.2 $\pm$ 13.1 ng/ml. Comparando las mediciones pre y post-campaña, no se observaron cambios significativos en la DMO de CF, FT, ni ET, aunque la DMO de CL (L2-L4) aumentó luego de la Campaña Antártica: 1.247 vs 1.275 g/cm² ($p<0.03$). En la composición corporal se observó una tendencia en la mayoría de los sujetos a disminuir la masa grasa ($X=2.3$ kg) y a aumentar la masa magra ($X=0.5$ kg) aunque estos cambios no fueron significativos. Los niveles promedio de heliofanía efectiva y de temperatura media, variaron en los rangos siguientes: valores mínimos en el período junio-agosto: 0.4 hs/día y -6.3 °C respectivamente y los máximos entre diciembre-enero 2009: 2.45 hs/día y 1.9 °C. Los valores de radiación global y UVB se encuentran en análisis. Conclusiones: Los dos regímenes de suplementación fueron suficientes para obtener y mantener niveles adecuados de 25OHD hasta septiembre de 2008, sugiriéndose una dosis adicional en dicho mes. El aumento de DMO observado en CL durante la Campaña Antártica (similar al descrito en la investigación anterior, Oliveri B. *et al* EJCEN 1999), podría deberse a mayor actividad física con sobrecarga sobre la columna.

Genotipos del receptor de vitamina D y de estrógeno en tres miembros osteoporóticos de una familia.

Echecury M¹, Nebel E¹, Pérez A², Picotto G², Tolosa de Talamoni N², Sánchez A³.

1.Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico de Rosario; 2.Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. 3.Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina.

Existe una relación entre algunos sitios polimórficos del gen del receptor de vitamina D (VDR) y del receptor de estrógenos (ER) con la densidad mineral ósea (DMO). El objetivo del presente trabajo fue estudiar esta relación en tres pacientes con osteoporosis, relacionados familiarmente. Las características de los pacientes estudiados fueron las siguientes: Paciente PC: Varón, 28 años de edad, soltero, empleado gastronómico. Pesa 55 kg; IMC 19,2 kg/m². Fuma 10 cigarrillos diarios. Tuvo cinco fracturas periféricas entre los 8 y los 20 años de edad. A los 23 años le tomaron radiografías en examen preocupacional y se detectó osteopenia. La densitometría (DXA) mostró T-score lumbar de -3,3 y femoral de -3,4. Se descartaron causas de osteoporosis secundaria, y solamente se le indicó aumentar la ingesta de calcio con la alimentación. Recientemente ha iniciado tratamiento con ranelato de estroncio. Paciente LB: Mujer, 53 años de edad, 3 años postmenopausia, ama de casa, sin antecedentes de fracturas. Diagnóstico de osteoporosis a los 50 años (8 meses de amenorrea), por antecedente de un hijo con osteoporosis. Historia familiar: madre viva de 78 años, sana; padre fallecido a los 80 años con demencia. La DMO lumbar por QCT es baja (T-score -2,73). Paciente NB: Mujer, 31 años de edad, soltera, empleada administrativa, sin antecedentes de fracturas. Peso: 62 kg; talla: 1,54 m. Diagnóstico de osteoporosis a los 27 años, por antecedente de un medio hermano con dicha enfermedad. DMO lumbar (DXA) T-score -2,4; cuello femoral T-score -1,6. No tiene factores de riesgo para osteopenia y se descartan causas de osteoporosis secundaria. Recientemente inició tratamiento con ranelato de estroncio y suplemento oral de calcio. Los tres pacientes están emparentados: PC y NB son medios hermanos, hijos ambos de LB, pero de padres diferentes. Se estudiaron los alelos del receptor de estrógeno (sitio polimórfico PvuII), y del receptor de vitamina D (sitios polimórficos BsmI y Fok I) por la técnica de RFLP. Los genotipos se indican con letra imprenta mayúscula (ausencia del sitio de corte de la enzima de restricción) y letra imprenta minúscula, para la presencia de sitio de corte. Los resultados obtenidos fueron: Paciente PC: Pp, bb, Ff. Paciente LB: Pp, bb, Ff. Paciente NB: pp, bb, FF. Se destaca el hallazgo de que los tres pacientes son homocigotas para el alelo bb, que indica presencia de sitios de restricción en ambos alelos, y que es el que resultó más frecuentemente asociado con baja DMO en la población de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis estudiadas en la ciudad de Córdoba y alrededores (cf. Pérez A, et al. *JBMM* 26:358, 2008).

Prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Larrroude MS, Moggia MS, Díaz RD, Pérez Sainz M, Macías G, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

La vitamina D es esencial para la salud ósea y músculo esquelética. En los últimos tiempos la deficiencia de vitamina D ha generado gran preocupación. La obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo para hipovitaminosis D debido a que los pacientes obesos suelen tener menor exposición a la radiación ultravioleta ya sea por realizar menor actividad física o por el posible secuestro de vitamina D por los adipocitos. Esto determinaría menor síntesis de 25(OH) vitamina D [25(OH)D] debido a un feedback negativo con la 1,25(OH)2D y la PTH. De acuerdo a un estudio reciente solo el 10,6% de las personas entre 20 y 49 años con sobrepeso y obesidad tienen valores mayores o iguales a 36 ng/ml de vitamina D. Objetivo: Establecer la prevalencia del déficit de vitamina D en una población de mujeres postmenopáusicas (MPM), osteoporóticas, con sobrepeso y obesidad. Material y método: Se evaluaron 397 MPM, edad promedio 65 (53-98) años con diagnóstico de osteoporosis realizado por absorciometría dual de rayos X (DXA) en la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° Sur) que asistieron al Centro TIEMPO entre octubre y diciembre de 2005, para la evaluación de masa ósea. Se excluyeron las pacientes con enfermedad

tiroidea, hepática e insuficiencia renal y las que recibían corticosteroides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se consideró el Índice de Masa Corporal (IMC) < 19 como bajo peso (BP), entre 19-25 normopeso (NP), entre 25-30 sobrepeso (SP) y mayor de 30 obesidad (O). La 25(OH)D fue medida por RIA con un kit Diasorin y fue dividida en < de 20 ng/ml, entre 20-30 ng/ml, entre 30-40 ng/ml y > de 40 ng/ml. Resultados: Se registró BP en el 2% (8) de las pacientes, edad promedio 66 (54-80) años, NP en el 37,8% (150) edad promedio 64 (53-79) años, SP en el 45,3% (180) edad promedio 66 (55-98) años y O en el 14,9% (59) edad promedio 67 (54-80) años. Detectamos en los pacientes con BP 12,5% (1) con valores < de 20 ng/ml, 75% (6) con valores entre 20-30 ng/ml, y 12,5% (1) con valores entre 20-30 ng/ml. Con NP 22,7% (34) con valores < de 20 ng/ml, 47,3% (71) con valores entre 20-30 ng/ml, 24,7% (37) entre 30-40 ng/ml y 5,3% (8) con valores mayores de 40 ng/ml. Con SP 23,9% (43) con valores < de 20 ng/ml, 53,3% (96) con valores entre 20-30 ng/ml, 22,2% (40) entre 30-40 ng/ml y 0,6% (1) con valores mayores de 40 ng/ml. Y en pacientes con O 44,1% (26) con valores < de 20 ng/ml, 42,4% (25) con valores entre 20-30 ng/ml, 13,5% (8) entre 30-40 ng/ml. Conclusión: Si bien la obesidad ha sido considerada como un factor protector para la osteoporosis nosotros detectamos un 60,2% de MPM osteoporóticas, con sobrepeso y/u obesidad en las cuales el 79,5% presentaban valores menores a 30 ng/ml de 25(OH)D.

Osteomalacia hipofosfatémica de manifestación tardía y esporádica ligada al X.

Plantalech L, Buttazzoni M, González S, Redal MA.

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología y Unidad de Medicina Molecular y Genómica, Instituto de Ciencias Básicas y de Medicina Experimental (ICBME) del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

El raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémica ligada al X se caracteriza por talla baja, miembros inferiores arqueados, abscesos dentarios asociada a hipofosfatemia/ hiperfosfatemia, normocalcemia, niveles normales de PTH y normales o bajos de calcitriol y elevación de la fosfatasa alcalina. Su presentación es temprana, familiar y de herencia dominante. Diferentes mutaciones del gen PHEX son la causa de esta enfermedad. Recientes estudios dan cuenta de formas esporádicas (Gaucher, 2009) y de manifestaciones tardías y con variado fenotipo (Econs, 1998). Se describe un caso clínico, sin antecedentes familiares, de aparición tardía de osteomalacia hipofosfatémica. Caso clínico: Una mujer paraguaya de 33 años consulta por dolores óseos a predominio de ambas caderas de 11 años de evolución. Se manifiestan luego del primer parto (22 años) y se acentúan en el segundo embarazo (24 años). Fue tratada mediante osteotomías correctoras en ambos fémures proximales de caderas y alendronato, calcio y 0.25 mcg de calcitriol por considerar que padecía osteoporosis. No refiere problemas óseos en su familia de origen (madre, padre, hermanos, primos e hijos). El examen físico revela: 70 kg, 1.60 m, IMC 27.3. Miembro inf izq acortado y miembro inferior derecho en abducción, dolor a la percusión del raquis, y a la palpación de miembros superiores. Marcha tipo "pato". Exámenes complementarios: 1) Rx: zona de Looser en peroné derecho, Fx de ambas ramas ileo-púbicas, algunas vértebras biconcavas. 2) Centellograma óseo con rosario costal bilateral e hipercaptación en cadera, pelvis y rodillas. 3) DMO de raquis: valor abs z -2.9 y cuerpo entero z-1.2. 4) Laboratorio: Cap 8.4 mg%, Pp 2.0 mg%, Ca/cru 0.03, Cl P 24 ml/min, RTP 64%, PTHmm 298 pg/ml (100), 25OHD: 26 ng/ml, 1,25(OH)₂D₃ <4 pg/ml (25-45). Anticuerpos anti gluten negativos. 5) Por centellograma y RNM se descartan tumores productores de FGF23. Se interpretó el cuadro como manifestación tardía de raquitismo y osteomalacia dependiente de vitamina D (hiperparatiroidismo secundario asociado a deficiencia de calcitriol); se indicó calcio 1.5 gr y calcitriol 0.75 mcg/día. A los dos años: mejoría clínica, radiológica y de parámetros de DMO raquis z -1.5, cuerpo entero z-1.7, CF z -1.1, troc z -2.1. Persiste con hiperfosfatemia se agrega fosfatos vía oral 2 gr/día. Se efectúan estudios genéticos: 1) CYP27B1 (codifica 1α hidroxilasa) no se observaron mutaciones en los exones 2 y 8 y 1,3-7,9. (GeneDx). 2) FGF23: No se observaron mutaciones en los 3 exones del gen (ICBME). 3) PHEX: Se comprobó una mutación (A>G) en posición 41 del intrón 8 que determina error de "splicing" y por ende síntesis defectuosa de la proteína miembro de la familia M13 de metaloproteasas (ICBME). Esta mutación ya ha sido comunicada (ver nº 53, www.phexdb.mcgill.ca de Dixon PH, 1998 y Compton J, 2002). Conclusiones: En esta paciente los altos requerimientos de calcio y fósforo y la síntesis inadecuada de calcitriol durante los embarazos

evidenció la enfermedad. La investigación genética se impone en pacientes con osteomalacia y raquitismo hipofosfatémicos de aparición tardía y esporádica (FGF23-PHEX-DMP1). Alteraciones del PHEX son frecuentes en casos esporádicos (75%) y de presentación tardía, con variada expresión del fenotipo clínico y bioquímico (C Gaucher 2009). La detección de la alteración genética desactiva la búsqueda de tumores inductores de osteomalacia por pérdida de fosfatos que tienen una lenta y tardía expresión clínica.

2010

Suplementación con vitamina D₂ y D₃ en adolescentes sanos de Ushuaia, Argentina.

Castagneto J¹, Tau C¹, Scaiola E², Rodríguez M², De Roccis C², Pellisa Z¹.

1. *Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*, 2. *Servicio de Pediatría, Clínica Médica y Laboratorio, Hospital Regional de Ushuaia, Provincia de Tierra del Fuego, Argentina*.

Con el objeto de mejorar los niveles de vitamina D en adolescentes sanos de Ushuaia (55°S), zona de riesgo de deficiencia del sur de Argentina, se administraron 100.000 UI de vitamina D₂ (ergocalciferol) o vitamina D₃ (colecalfiferol) cada 3 meses: al inicio del invierno (Marzo), durante el invierno (Junio) y en primavera (Septiembre). Los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) fueron medidos al inicio del estudio, un mes luego del primer suplemento y dos meses después de recibir la última dosis (Septiembre 2008, Abril y Noviembre 2009). Luego de firmar cada familia un consentimiento informado, se estudiaron 34 adolescentes sanos, edad (media±DS) 18,5±2 años (rango de 14,7 a 21,6), 23 mujeres y 11 varones. Se les realizó un cuestionario con referencia a la exposición solar y la ingesta diaria de calcio a cada sujeto. Se registraron el peso, la talla y el tipo de piel de cada uno de los individuos. Ninguno había recibido previamente suplementos de vitamina D. Al inicio del estudio se les midió los niveles séricos de calcio (SCa), fósforo (SP) y de fosfatasa alcalina (AP). El peso fue de 0,16±0,74 (Z-Score) y la talla de 0,2±0,81. Diecisiete adolescentes recibieron vitamina D₂ y 17 recibieron vitamina D₃. SCa fue de 9,4±0,4 mg/dl, SP fue de 4,3±0,7 mg/dl y AP fue de 91±63 UI/L. Los niveles basales de 25OHD séricos fueron de 13,4±6,3 ng/ml (rango 4-26) en septiembre/primavera 2008 (grupo D₂ 14,6±6,4, grupo D₃: 12,1±6,1, n.s.). Un mes luego del primer suplemento, mayo 2009, los niveles séricos de 25OHD se incrementaron significativamente en todos los adolescentes: 29,3±7,8 rango 12-44 ng/ml (p<0,000), pero fueron más altos en el grupo D₃ con respecto al grupo D₂ (33,3±5,2 vs 25,1±7,9 ng/ml, p<0,001). La mayoría de los adolescentes que recibieron vitamina D₃ (84%) llegaron a niveles de 30 ng/ml y tan solo 4 adolescentes del grupo que recibió vitamina D₂ (24%) llegaron a esos niveles. Al final del estudio, 14 meses luego de su inicio y dos meses después del último suplemento, los niveles séricos de 25OHD disminuyeron significativamente con respecto al pico alcanzado al mes del primer suplemento: 21,3±4,6 rango 12-31 ng/ml (p<0,000). Sin embargo, a pesar de que los niveles de 25OHD decrecieron en el grupo total, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos al final del estudio (D₃: 22,5±4,3; D₂: 20,1±4,7 ng/ml, n.s.). Ninguno de los adolescentes presentó niveles de intoxicación durante el estudio (>50 ng/ml). La ingesta de calcio fue menor que la recomendada por la FDA: 569±323 mg/día. Conclusión: estos resultados indican que, para prevenir el déficit de vitamina D en zonas de riesgo, 3 suplementos de 100.000 UI de vitamina D administrados durante el otoño, el invierno y la primavera resultarían adecuados y seguros para incrementar los niveles séricos de 25OHD. Si bien los niveles de 25OHD no fueron diferentes al final del estudio entre los adolescentes que recibieron D₂ o D₃, la vitamina D₃ parecería ser más efectiva que la D₂ en alcanzar valores normales de 25OHD al mes de recibir el suplemento.

2011

Estudio comparativo de la farmacocinética de la vitamina D₂ y D₃ en adultos jóvenes.

Seijo M¹, Mastaglia SR^{1,3}, Brito GM^{1,3}, Keller GA², Somoza J^{1,3}, Diez RA², Di Girolamo G², Oliveri B^{1,3}.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina; 2.2° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina; 3.CONICET. Argentina.

Se ha descripto en los últimos años mayor potencia de la vitamina D₃ o colecalciferol (D₃) que la vitamina D₂ o ergocalciferol (D₂) para aumentar o mantener niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD), aunque otros trabajos mostraron que ambos calciferoles son equivalentes. El objetivo de este estudio fue comparar la farmacocinética de D₂ y D₃. Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo durante 11 semanas (septiembre a diciembre de 2010) en la ciudad de Buenos Aires (34 ° S). Treinta y tres jóvenes voluntarios sanos (7H/26M) con una edad de (X±DS) 33,4±6 años y el IMC 22,6±2 Kg/m² fueron incluidos. Los sujetos fueron divididos en grupos: D₂ (n=11), D₃ (n=11) y placebo (n=11). En los grupos D, los sujetos recibieron una dosis de carga de 100.000 UI basalmente y 4.800 UI/día de la vitamina D asignada desde el día 7 al 21. Desde el día 22 al 77 no se administró vitamina D, para evaluar su eliminación. En el grupo placebo se administró una solución similar sin contenido de vitamina D. Las muestras de suero fueron obtenidas basal y a los días: 3, 7, 14, 21, 35, 49, 63 y 77. Se midió calcemia, fosfatemia, PTHi, FAO, 25OHD (RIA-DIASORIN) y en orina de 2 horas el índice calciuria/creatininuria. Para el análisis farmacocinético de los resultados se utilizó el programa Phoenix WinNonlin de Pharsight Products. Se calcularon: la Cmax (máxima concentración(Co) alcanzada), el Tmax (tiempo en el que se alcanzó la máxima Co plasmática), la AUCO-t (área bajo la curva Co- tiempo utilizando el método del paralelogramo), la ACO-inf (área bajo la curva Co-tiempo entre tiempo 0 e infinito, equivalente a la suma de ACO-t y el área residual), área residual (cociente entre la última Co plasmática detectada y el cociente de eliminación), constante de eliminación (Ke) (pendiente de declinación de Co plasmáticas obtenidas por su correlación lineal). Para las comparaciones estadísticas se utilizó un test de Student no apareado. Los niveles basales de 25OHD (ng/ml) fueron: D₂: 16,3±7; D₃: 24,2±6 (p<0,01) y placebo: 22,6±7. No se observaron diferencias significativas en los otros parámetros bioquímicos. En el grupo placebo no se modificaron los valores de 25OHD durante el período observado, mientras que en ambos grupos suplementados se observaron aumentos significativos de 25OHD comparados con valores basales en todos los puntos estudiados. Considerando la diferencia entre los valores basales de 25OHD, para el análisis farmacocinético, se sustrajeron los valores basales de 25OHD al valor alcanzado en cada paciente evaluado. Para los sujetos tratados con D₃, el AUC fue 1107±481 ng.d.ml⁻¹ (rango 331-1920, IC del 95% desde 823 hasta 1391), ke -0,246±0,104 día⁻¹ (rango: -0,479 a -0,125, 95 IC% -0,307 a -0,185) y t½ 3,267±1,274 días (rango de 1,448 a 5,545, IC 95% 2,514-4,020). Para los pacientes tratados de D₂-AUC fue 1005±352 ng.d.ml⁻¹ (rango 638-1784, IC 95%: 797-1213), ke -0,321±0,245 día⁻¹ (rango: -0,911 a -0,107, el 95% IC -0,466 a -0,176) y t½ días 3,105±1,658 (rango 0,761-6,469, 95% IC 2,124-4,085). No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de farmacocinética evaluados entre los dos tratamientos. En las condiciones experimentales seleccionadas, la vitamina D₂ fue igual de efectiva que la vitamina D₃ para el incremento y el mantenimiento de los niveles de 25OHD.

Prevalencia de fractura vertebral asintomática y déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas con sobrepeso y obesidad.

Larroudé MS, Moggia MS, Lichtcajger G, Man Z.
Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

Las fracturas vertebrales (FV) son frecuentemente subdiagnosticadas y la obesidad se ha asociado a protección para la osteoporosis (OP) y las fracturas. Objetivo: Evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas y el déficit de vitamina D (VD) en pacientes con osteoporosis que tienen sobrepeso y obesidad. Material y método: se evaluaron 66 pacientes de sexo femenino, edad promedio 67,6 años. El diagnóstico de OP se realizó con una densitometría mineral ósea efectuada con un equipo DXA Lunar Prodigy Advance en columna anteroposterior. A través del interrogatorio

se descartó el antecedente de FV. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, renal o tratados con corticoides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se les realizó radiografía lateral simple de columna dorsal y lumbar. Se consideró FV cuando se observó un descenso mayor al 20% de la altura del cuerpo vertebral. Se consideró obesidad y sobrepeso de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) entre 25-30 sobrepeso (SP) y mayor de 30 obesidad (O). La 25(OH)vitamina D fue medida por RIA con un kit Diasorin y fue dividida en <20 ng/ml, entre 20-30 ng/ml y entre 30-40 ng/ml. Resultados: 19,7% (13/66) pacientes presentaban O, edad promedio 67,61 años (58-80) de las cuales el 15,4% (2/13) tenían FV. 61,5% (8/13) tenían valor de VD <20 ng/ml, 23% (3/13) entre 20 y 30 ng/ml y 15,5% (2/13) presentaban valores >30 ng/ml. Asimismo se encontraron FV en las pacientes que tenían baja VD. El 80,3% (53/66) tenían SP, edad promedio 67,6 años (55-84), de las cuales el 15,09% (8/53) mostraban FV radiológica. El 43,4% (23/53) tenían valores <20 ng/ml de VD, 41,5% (22/53) valores entre 20 y 30 ng/ml y 15,1% (8/53) valores mayores a 30 ng/ml. El total de fracturas vertebrales fue de 10/66 (15%). El 90% (9/10) presentaban valores inferiores a 30 ng/ml de VD. Conclusión: Las pacientes con obesidad y sobrepeso pueden tener osteoporosis, presentar fracturas vertebrales y tener valores deficientes de vitamina D. Es importante valorar el déficit de vitamina D, el cual puede contribuir a la disminución de la masa ósea y a la fractura vertebral.

Vitamina D y artritis reumatoidea.

Larroudé MS, Capuccio AM, Naftal L, Man Z, Scublinsky D.

Centro TIEMPO, Hospital Dr. Cesar Milstein, Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

El estado nutricional de la vitamina D (VD) ha sido vinculado como factor potencial en la prevalencia de enfermedades autoinmunes demostrándose valores más bajos en las mismas. Los pacientes con artritis reumatoidea (AR) tienen múltiples factores de riesgo de deficiencia de VD tales como la discapacidad que disminuye la actividad física y la exposición al sol hasta la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y receptor de la VD en macrófagos, condrocitos y células sinoviales en la articulación de dichos pacientes. Asimismo existe cierta evidencia de que la actividad de la enfermedad se puede correlacionar con esta deficiencia. Objetivo: Estudiar la prevalencia de suficiencia de VD en pacientes con AR y su relación con la actividad de la enfermedad y capacidad funcional. Evaluar asociación/correlación entre los valores de VD con: la densidad mineral ósea (DMO), y el uso de inmunosupresores. Material y Métodos: Se estudiaron pacientes de ambos sexos con AR, criterios ACR87. Se analizaron las variables demográficas, la actividad (medida por DAS28) y la capacidad funcional (cuantificada por HAQ). La VD se midió con un kit diasorin entre marzo y junio. Se consideró deficiencia de VD <10 ng/ml, insuficiencia 10-20 ng/ml, hipovitaminosis 20-30 ng/ml y valor deseable >30 ng/ml. Se midió la DMO con absorciometría de rayos x dual (DXA). Se realizó estadística descriptiva e inferencial utilizando los tests de T de Student, ANOVA, Pearson, Spearman, Kruskal Wallis para datos cuantitativos y Chi cuadrado y regresión logística para datos cualitativos. Se estableció como significación $p < 0,05$. Resultados: Estudiamos 73 pacientes (70 femeninos y 3 masculinos) con AR, ACR87, edad promedio 59 años (49-75), con un tiempo de evolución de 12 años (6-19). Detectamos deficiencia de VD en el 4,5%, insuficiencia el 33,33%, hipovitaminosis el 36,40% y suficiencia solo en el 25,80%. Se detectó diferencia significativa en los niveles de actividad de enfermedad entre los pacientes que presentaban deficiencia de VD y los que tenían valores mayores de 20 ng/ml (T Student; $p=0,03$), así como en los niveles de VD de 21 a 30 ng/ml versus mayores a 30 ng/ml (T Student; $p=0,05$). Los pacientes con mayor tiempo de evolución presentaron mayor deficiencia de VD (KW; $p=0,04$). Los pacientes con niveles de VD menor a 30 ng/ml presentan una regresión significativa con el HAQ moderado/severo ($p=0,02$), mientras que en los pacientes con niveles de VD mayor de 30 se observó una regresión significativa cuando recibían agentes anti TNF versus MTX solo ($p=0,01$). No encontramos diferencias significativas de VD en los pacientes con y sin corticoides (regresión logística $p=0,57$) así como tampoco en la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con valores > ó < 30 ng/ml. ($p=0,78$; $p=0,63$; $p=0,53$ y $p=0,16$ respectivamente). Conclusión: El 74% de nuestros pacientes con AR presentaron valores inadecuados de vitamina D que se vinculan con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y deterioro por la misma. Sería conveniente continuar estudiando las asociaciones descriptas en los

pacientes con AR, para confirmar resultados en otros contextos y aclarar ciertos resultados que han evidenciado tendencias pero que no resultan concluyentes.

Comparación de distintos esquemas de tratamiento sustitutivo con vitaminas D₂ y D₃.

Guelman R, Ormachea M, Di Trolío JJ, Pangre N, Belloso WH, Plantalech L.

Servicio de Endocrinología, Instituto Agustín Rocca, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Estudios de los años '30 en pacientes con raquitismo establecieron que la vitamina D₂ (VD₂) y la vitamina D₃ (VD₃) eran equipotentes. Recientes trabajos mostraron que la VD₃ es 3 veces más potente que la VD₂. Hay pocos estudios de comparación de eficacia entre esquemas terapéuticos de ambas vitaminas. Objetivos: 1) Determinar la modalidad sustitutiva de vitamina D más adecuada para obtener niveles óptimos (>30 ng/ml) de 25(OH)-vitamina D (25OHD) (monodosis de VD₂ o de VD₃, dosis semanales habituales de VD₂). 2) Establecer su seguridad. Seleccionamos 45 mujeres de 73,7±2,1 años, que no presentaran enfermedades ni recibieran drogas que alteraran el metabolismo óseo y mineral. Se distribuyeron al azar en 4 grupos, para administrarles por vía oral, durante el período de menor radiación solar (junio-setiembre): 1) Dosis única de: A) 100.000 UI de VD₃ (GD₃100; n=13); B) 100.000 UI de VD₂ (GD₂100; n=12); C) 300.000 UI de VD₂ (GD₂300; n=9) ó 2) 6 dosis semanales de 16.800 UI de VD₂, (total= 100.800 UI; GD₂sem; n= 11). Todas recibieron 1,2 g de calcio/día. Se evaluó (basal, 7, 45, 60 y 90 días) 25OHD sérica mediante RIA (Diasorin), calcemia, creatininemia, fosfatasa alcalina, calciuria y creatininuria de 24 hs. A un subgrupo también se le midió PTH, C-telopéptidos séricos y fosfatasa alcalina ósea. Resultados (%): 1) No se observó diferencia significativa entre grupos en: edad, peso, índice de masa corporal (IMC), función renal, ni en parámetros de metabolismo mineral. 2) Se verificó un incremento significativo de la 25OHD respecto al basal en todos los tiempos (ANOVA: p=0,0005), en todos los grupos (GD₃100: B: 16,7±4,5, 7d: 23,4±2,7, 45d: 22,8±3,6, 60d: 25,7±2,5, 90d: 23,3±2,9 ng/ml; GD₂100: B: 14,7±2,3, 7d: 25,5±2,6, 45d: 21,7±2,2, 60d: 24,4±3,2, 90d: 23,3±3 ng/ml; GD₂300: B: 13,3±2,1, 7d: 24,5±3,8, 45d: 22,1±2,8, 60d: 28,5±4,2, 90d: 23,1±3,1 ng/ml; GD₂sem: B: 15,9±2,7, 7d: 19,9±2,6, 45d:23,3±2,7, 60d: 25,7±3,8 90d: 26,1±2,1 ng/ml). No se encontró diferencias entre grupos. 3) El 62,8% de la población logró 30 ng/ml, sin observarse diferencia entre esquemas. El 30,2% mantuvo estos niveles. 4) Las pacientes con 25OHD basal <20 ng/ml alcanzaron un valor máximo sérico de 20 ng/ml; la población con >20 ng/ml incrementaron los valores pero se mantuvieron en rangos inferiores a 30 ng/ml. 5) Se verificó correlación inversa entre la magnitud de las variaciones de 25OHD y su nivel basal, a t 45-0 (r₂:-0,36 p=0,05) y t 90-0 (r₂:-0,36 p<0,05). 6) Las variaciones de 25OHD correlacionaron con el IMC en T7-0 (r₂:-0,34; p<0,05) en forma inversa. 7) Observamos disminución de la fosfatasa alcalina ósea solamente en GD₂300 y GD₃100 (p<0,05). No hubo cambios significativos en PTH. 8) No se observó hipercalcemia, hipercalciuria, ni cambios en el clearance de creatinina. Conclusiones: En nuestro trabajo: 1) No hubo diferencias de los niveles de 25OHD obtenidos por los distintos esquemas de tratamiento. Con dosis 3 veces superiores de VD₂ se obtuvo niveles similares de 25OHD. Se logró valores promedio de 25OHD mayores de 20 ng/ml en todos los grupos pero fueron insuficientes dosis para alcanzar valores de 30 ng/ml y mantenerlos durante 3 meses. 2) Estos esquemas fueron seguros: no se objetivó riesgo de toxicidad. Niveles basales más elevados se asociaron con menores incrementos de 25OHD. 3) Altas dosis de VD₂ o habituales de VD₃ se asociaron a disminución de los marcadores óseos. 4) El IMC debe considerarse al establecer las dosis y tiempos de tratamiento. 5) Se considera necesario dosis mayores de vitamina D₂ o D₃, o bien intervalos más frecuentes, para conseguir niveles óptimos de 25OHD.

La suplementación de vitamina D no induciría en adultos jóvenes sanos cambios en la expresión de catelicidina en leucocitos humanos circulantes.

Mastaglia SR^{1,3}, Bryk G¹, Marotte C^{1,3}, Somoza J^{1,3}, Brito GM^{1,3}, Seijo M¹, Fornari MC⁴, Diez RA², Oliveri B^{1,3}.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. 2.2º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. 3.CONICET. 4.Laboratorio de Análisis Clínicos Fornari Bioalpha SA, Buenos Aires, Argentina.

La catelicidina (hCAP18) es un péptido antimicrobial presente en células del sistema inmune, principalmente almacenado en los gránulos de los neutrófilos (PMN). 1,25(OH)₂D es un inductor directo de la expresión del gen que codifica para hCAP18. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la expresión de catelicidina en leucocitos pertenecientes a voluntarios jóvenes sanos suplementados con vitamina D₂ y D₃. Treinta tres voluntarios jóvenes sanos (7H/16M) con una edad (media±DS) 33,4±6 años y un índice de masa corporal (IMC) de 22,6±2 kg/m² fueron incluidos en este estudio randomizado placebo controlado por 3 semanas (Septiembre-Octubre 2010). Los sujetos fueron asignados a los siguientes grupos: Vitamina D₂ (n=11); Vitamina D₃ (n=11) y placebo (n=11). Al comienzo del estudio se les administró una única dosis de 100.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ de acuerdo al grupo asignado. Desde el día 7º al 21º del estudio, los voluntarios recibieron 4.800 UI/día de la vitamina D asignada. Basal y en los días 7 y 21 fueron tomadas muestras de sangre para realizar en suero las siguientes determinaciones: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea y 25OHD (RIA-DIASORIN). En cada uno de estos tiempos la expresión de hCAP18 fue evaluada en sangre periférica de PMN, monocitos (M) y linfocitos (LI) por citómetro de flujo con un FACSsort® (Becton-Dickinson, San José, CA, USA) y el CellQuest® software (Becton-Dickinson), empleando anticuerpos monoclonales de ratón OSX12 (Abcam, UK), específico para hCAP18 y una incubación secundaria con FITC anti-murina IgG (Abcam). Se utilizó un protocolo de permeación empleando mieloperoxidasa y fue incluida como control una marcación con mieloperoxidasa. El nivel de mayor expresión de hCAP18 en PMN, MO, LI fue identificado en el histograma de fluorescencia definido para cada grupo celular como M1. Para el análisis estadístico se empleó un SPSS Windows 19 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA). Los resultados fueron expresados en media±desvío estándar. Para la comparación entre los grupos se utilizó test no paramétrico (Mann-Whitney) y para la comparación de los valores basales y de seguimiento en cada grupo se utilizó un test no paramétrico (Wilcoxon). No se observaron cambios estadísticamente significativos dentro de cada grupo en los tiempos estudiados ni entre los grupos (D₂, D₃ y placebo) en la expresión de hCAP18 en los diferentes tipos celulares estudiados, a pesar del incremento en los niveles de 25OHD en ambos grupos suplementados con vitamina D (día 7º: 100% y día 21º: 90% comparado con los niveles basales). En la tabla se muestran los resultados basales y día 21. Bajo estas condiciones experimentales no se observaron modificaciones en la expresión de hCAP18 en neutrófilos, monocitos o linfocitos inducida por la suplementación de vitamina D independientemente del calciferol usado. Subsidios: ANPCyT (PICT523) y CONICET (PIP 0290). Tabla: Comparación de la expresión de hCAP18 en PMNM1, MOM1 y LM1 basal y día 21 del estudio (X±DS).

	BASAL			D21		
	PMNM1	MOM1	LIM1	PMNM1	MOM1	LIM1
Placebo	149,6±106	79,8±61	48,4±35	175,2±132	73,9±31	47,7±27
Vitamina D₂	131,3±81	113,4±88	40,9±13	158,1±92	79,8±38	42,8±18
Vitamina D₃	187,0±181	105,6±107	89,8±127	119,9±73	86,8±57	44,4±22
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D₃ en un paciente HIV.

Rey M, Lozano MP, Canalis M, Martínez MP, Pozzo MJ.

Hospital Aleman, Buenos Aires. Argentina.

Introducción: la hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D₃ ha sido observada en entidades infecciosas y no infecciosas cuya patología se caracteriza por formación de granulomas. Existe aumento de la conversión extrarrenal no regulada de 25OH vitamina D por la 1-alfa-hidroxilasa que contienen los macrófagos activados presentes en los granulomas. La granulomatosis más frecuentemente asociada a hipercalcemia es la sarcoidosis. Existen otras causas mucho menos frecuentes entre las que se hallan los granulomas de cuerpo extraño. Se presenta una paciente portadora de HIV que se presentó al diagnóstico diferencial de hipercalcemia con bioquímica sugestiva de enfermedad granulomatosa. Caso clínico: Paciente de 38 años con diagnóstico de HIV en tratamiento con antiretrovirales desde hace 18 años. Buen estado general, BMI 21, ovoláctovegetariana, implantes mamarios, implantes glúteos de metacrilato. Sin antecedentes de enfermedad oportunista. En marzo 2010 se rota tratamiento antirretroviral a tenofovir, atazanavir y ritonavir. Consulta 7 meses más tarde con HTA y deterioro de la función renal por lo cual se suspenden antirretrovirales. Luego de 2 meses se interna con empeoramiento de la función renal e hipercalcemia severa asintomática. Se trata con hidratación intravenosa con solución salina, furosemida y calcitonina con buena respuesta. Laboratorio basal: Cas 15,9 mg/dl (8,4-10,2), Cau 945 mg/24hs, ClCr 19 ml/min, PTHi 10,5 pg/ml (15-65), 25OHvit D 34,5 ng/ml (20-40). Post tratamiento: Cas 11 mg/dl. Por hipercalcemia no mediada por PTH se solicita dosaje de 1,25(OH)₂D₃. No realiza controles y a los 2 meses presenta nuevamente Cas 15 mg/dl que se trata con pamidronato i.v. con reducción transitoria de la calcemia. Se recibe dosaje de 1,25(OH)₂D₃ 94 pg/ml (18-60). Se descarta sarcoidosis, patologías infecciosas y neoplasias toracoabdominales y síndromes linfoproliferativos. Se realiza prueba terapéutica con corticoides (metilprednisona 40 mg durante 5 días). Cas basal 12,9 mg/dl y post tratamiento 10,3 mg/dl. Se solicita PET TC: múltiples procesos ovoideos hipermetabólicos de densidad sólida en celular subcutáneo de glúteos a predominio izquierdo relacionados al implante de material exógeno infiltrado en las regiones glúteas. Conclusiones: el caso describe la ocurrencia de hipercalcemia asociada a niveles elevados de 1,25(OH)₂D₃. Los hallazgos de laboratorio, las imágenes y la prueba terapéutica con corticoides avalan el diagnóstico de hipercalcemia secundaria a granulomas inducidos por metacrilato.

Osteomalacia tumoral (OT): un caso con presentación clínica inusual.

González DC, Peratta M.

Centro de Osteopatías Médicas. Equipo de pierna, tobillo y pie. Buenos Aires.

La OT es un trastorno adquirido caracterizado por bajos niveles de fósforo sérico (Ps) y 1,25(OH)₂D, provocado por tumores productores de un factor hiperfosfatúrico. Por ser infrecuente y de síntomas inespecíficos, el diagnóstico suele llevar bastante tiempo, generalmente años. Se cura con la extirpación del tumor. Se describe el caso de una mujer de 51 años derivada en mayo del 2009 para tratamiento de distrofia simpático refleja (DSR) del pie izquierdo. Antecedentes: en agosto del 2008 presentó una parálisis idiopática del ciático poplíteo externo izquierdo, recuperándose en forma progresiva. En feb/2009 aparecieron dolor y edema del mismo pie y dos meses después dolor del pie derecho compatibles con una DSR bilateral. El centellograma mostró hipercaptación precoz y tardía en ambos tarsos y las radiografías desmineralización acentuada en los pies. Laboratorio: la fosfatasa alcalina (FA) estaba elevada (675 U/l, VN: 65 a 300) tuvo un valor de Ps bajo, pero otro con dos días de diferencia fue normal (2,8 mg/dl, VN 2,6 a 4,4), como lo fueron el resto de parámetros bioquímicos. Se indicó tratamiento con 90 mg de pamidronato iv, infusión que repitió a los 3 meses. Ante la falta de mejoría se le indicó metilprednisona 20 mg/día (que la paciente por error tomó en dosis de 40 mg/día) y calcitonina nasal 200 UI/día. En nov/2009 habían mejorado el dolor y la movilidad y se indicó reducción gradual del corticoide y nueva infusión iv de 90 mg de pamidronato. En feb/2010 la paciente tuvo una fractura no traumática de fémur proximal derecho, precedida por 15 días de dolor espontáneo. En marzo tuvo una fractura subcapital del fémur izquierdo. La histopatología femoral informó osteopenia y sustitución adiposa. Se indicaron suplementos de calcio y vitamina D. La reevaluación bioquímica completa mostró: Ps 2,0 mg/dl, FA

ósea 376 U/L (VN: 31 a 95), crosslaps 894 ng/L (VN 40 a 450) y 25OHD: 24 ng/ml (nivel óptimo: >30) la ESD=83. La calcemia, PTH, proteinograma, hepatograma y hemograma fueron normales. Recrudesció el dolor en los pies, más intenso en el derecho. Por el cuadro clínico y bioquímico se sospechó una OT. En el examen físico se encontró un tumor en planta del pie derecho, subcutáneo, de 2,5 cm, indoloro. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) fue del 64% (VN>85%). La RMN del pie derecho mostró múltiples trazos de fracturas en el calcáneo, edema óseo y una imagen de localización plantar subcutánea de contornos multilobulados de 28x26x15 mm. Se indicó tratamiento con fósforo y calcitriol mientras se programaba la exéresis quirúrgica del tumor. A los 5 meses del tratamiento médico (oct/2010) la paciente estaba prácticamente asintomática. En la cirugía se le extrajo un tumor que invadía el tejido celular extra aponeurótico, friable y no capsulado. La anatomía patológica describió tejido fibroso con múltiples acúmulos de material amorfo calcificado, con áreas de proliferación de células histioides y gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico. Sin medicación, a los 40 días el Ps y RTP se habían normalizado. Conclusión: la presentación clínica frecuente de la OT es el dolor óseo y debilidad muscular. En esta paciente el cuadro fue precedido por una probable DSR del pie contralateral al del tumor. El tratamiento con bisfosfonatos y corticoides pudo haber sido un factor desencadenante de la rápida y grave evolución. El único elemento inicialmente sospechoso fue la FA elevada, por lo cual enfatizamos la necesidad de medir el Ps en forma repetida ante valores aumentados de FA ósea sin explicación aparente.

2012

Evaluación de la masa ósea y niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea

Brance ML,^{1,2} Brun LR,² Chiarpenello J,³ Sánchez A,³ Abdala M,¹ Oliveri B.⁴

1.Servicio de Reumatología Hospital Provincial del Centenario, Rosario. Argentina. 2.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina. 3.Centro de Endocrinología Rosario. 4.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínica, Buenos Aires. Argentina.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada a nivel osteoarticular por sinovitis crónica y daño óseo consistente en destrucción articular y osteoporosis periarticular. La inmovilidad por dolor debido a la propia actividad de la enfermedad, la atrofia muscular causada por esta última y el uso de glucocorticoides contribuyen a la pérdida de masa ósea y osteoporosis generalizada. Por otro lado es conocido que los niveles bajos de vitamina D afectan negativamente a la función muscular y a la correcta regulación del sistema inmune entre otros. El objetivo de este trabajo fue estudiar la masa ósea y los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea. Se estudiaron 31 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de AR atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario y 28 mujeres de edad y BMI similar (grupo control). Para diagnóstico de artritis reumatoidea se consideró la presencia de al menos cuatro criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology*. Fueron incluidas pacientes mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia y cualquier patología capaz de afectar negativamente la masa ósea al igual que fármacos, excepto glucocorticoides. Se determinó la actividad de AR mediante la aplicación del score DAS-28 y el índice de discapacidad mediante el cuestionario HAQ-DI. La densitometría ósea (DMO) se realizó en columna lumbar para pacientes menores a 60 años y en cuello femoral para pacientes mayores a 60 años. El dosaje de 25(OH) vitamina D se determinó por quimioluminiscencia (oct-nov 2011). Los resultados (media±DS) se expresan en la siguiente tabla:

	Control	AR	Mann Whitney test
Edad (años)	53,4±11,8	52,0±10,8	ns
BMI (kg/m ²)	26,4±4,9	26,1±5,1	ns
25(OH) vitamina D (ng/ml)	27,2±12,2	20,0±4,9	p=0,0006
Calcemia (mg/dl)	9,6±0,7	9,4±0,5	ns
Fosfatemia (mg/dl)	3,9±0,8	3,4±0,8	ns
PTH (pg/ml)	40,0±16,9	40,9±19,5	ns
FAL (UI/L)	118,7±71,8	195,2±81,9	p<0,0001
T-score L2-L4	-1,367±0,389 (n=18)	-1,482±0,221 (n=22)	ns
T-score cuello femoral	-1,730±0,338 (n=10)	-2,654±0,314 (n=9)	p=0,02

El grupo control quedó conformado por 6 pacientes premenopáusicas y 22 postmenopáusicas, mientras que el grupo AR quedó conformado por 8 pacientes premenopáusicas y 23 postmenopáusicas. Este último además se caracterizó por: 1. tiempo de evolución de la AR: 7,1±8,0 años; 2. tiempo de tratamiento con glucocorticoides: 4,3±5,3 años; 3. DAS-28: 4,0±1,0; 4. HAQ-DI: 1,3±1,0. El 28,6% de los pacientes del grupo control presentó DMO normal, 46,4% osteopenia y 25% osteoporosis. Por el lado del grupo AR, el 21,9% de los pacientes presentó DMO normal, el 46,9% osteopenia y el 31,2% osteoporosis (p=0,47 Chi-square test).

Analizando los niveles de vitamina D se halló: <10 ng/ml: Control: 4,1% AR: 2,8%; 10-20 ng/ml: Control: 16,7% AR: 57,1%; 20-30 ng/ml: Control: 62,5% AR: 34,3%; >30 ng/ml: Control: 16,7% AR: 5,7% (p=0,02 Chi-square test). Los niveles de vitamina D se analizaron en función de la actividad de la AR (DAS-28): AR inactiva (n=5): 21,3±3,9; AR moderada (n=23): 19,7±5,2; AR muy activa (n=3): 17,3±0,9. Si bien no se encontraron diferencias significativas por el bajo número de pacientes con enfermedad inactiva y muy activa se observa una tendencia a presentar menores niveles de vitamina D a medida que la enfermedad está más activa. Se concluye que los pacientes con AR presentan menores niveles de vitamina D y afectación a largo plazo de la masa ósea, evidenciada por la diferencia hallada en el T-score de cuello femoral, sin diferencia a nivel de columna lumbar.

2015

Niveles de 25OHD en una población adulta de Buenos Aires: importancia de la suplementación de vitamina D.

Oliveri B^{1,2}, Díaz AG², González Pernas M², Lucas S², Mantese L³, Musso C³, Perazzi B⁴, Mesch V⁴, Cross G², Zeni S¹.

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas INIGEM (UBA-CONICET). 2.División Endocrinología. 3.Departamento de Alimentación y Dietética. 4.Departamento de Bioquímica. Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Varios estudios realizados en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) (34° LS), durante el invierno y la primavera de 2002 y 2009, sin suplementación de vitamina D (VD), mostraron una prevalencia de deficiencia de VD entre el 62 y 88%, con valores promedios de 25OHD entre 12,2 y 17,9 ng/ml. Objetivo: investigar los niveles séricos de 25OHD y sus factores asociados y la prevalencia de suplementación con VD en una población de mujeres posmenopáusicas > 50 años y hombres ≥ 65 años. Población y métodos: durante el mes de agosto del año 2014 se realizó la "Semana de la Osteoporosis, Calcio y VD" en el Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA). Los participantes respondieron a una encuesta sobre ingesta de calcio, proteínas y VD, suplementación con calcio y/o VD, tiempo de exposición solar (< o ≥15 minutos/día (m/d)), antecedentes de fracturas por fragilidad y factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de osteoporosis (OP). De los 550 participantes, solo se incluyeron en este estudio los 246 sujetos que concurrieron entre el 11/8 y 14/11 para determinaciones de laboratorio. Se midió 25OHD (RIA Diasorin), calcemia (Cas), fosfatemia (Fs), creatininemia (Crs) y fosfatasa alcalina (FAL) por método automatizado (Cobas 6000 módulo C501, Roche). Se clasificaron los niveles 25OHD (ng/ml) en las siguientes categorías VD: deficiencia:< 20 ng/ml,

insuficiencia: 20-29 ng/ml y óptimo: ≥ 30 ng/ml. El análisis estadístico se realizó con SPSS 20.0. Resultados: los 246 participantes incluyeron 102 mujeres < 65 años y 111 mujeres y 33 varones ≥ 65 años. Los niveles de 25OHD fueron $26,2 \pm 12$ ng/ml. El 37,8% de los participantes presentó niveles de deficiencia VD, el 28,9% de insuficiencia y el 33,3%, niveles óptimos. No hubo diferencia en los niveles de 25OHD por edad ($< o \geq 65$ años: $25,8 \pm 10,9$ y $26,4 \pm 12,8$ ng/ml, respectivamente) ni en los porcentajes de sujetos en cada categoría VD por grupo de edad (en < 65 años: deficiencia 38%, insuficiencia 31%, óptimo 31%; en ≥ 65 años: deficiencia 38%, insuficiencia 27%, óptimo 35%, respectivamente). Los niveles de Cas, Fs, FA y Creats fueron similares en todas las categorías de VD. El 77% de los participantes refirió exposición solar ≥ 15 m/d y presentó niveles de 25OHD similares a los de aquellos con una exposición solar menor. La ingesta de VD por dieta fue $4,2 \pm 4,6$ μ g/d ($n=223$) y no se encontraron diferencias por edad ni categorías de VD. El 25% de los participantes refirió recibir suplementación de VD; presentaron mayores niveles de 25OHD ($37,1 \pm 11,3$ vs. $22,6 \pm 9,9$, $p < 0,001$), menor % de deficiencia VD (6,6% vs. 48%) y mayor % de nivel óptimo (75,4% vs. 19,5%, $p < 0,001$). En este grupo de individuos suplementados, si bien referían mayor porcentaje de consulta para diagnóstico y/o tratamiento de OP ($p < 0,001$), no se evidenciaron diferencias con respecto a edad, factores de riesgo ni antecedente de fracturas. Los sujetos ≥ 65 años con suplementación VD ($n=41$) tuvieron mayores niveles de 25OHD y menores niveles de deficiencia VD que los no suplementados ($36,5 \pm 12,8$ vs. $22,5 \pm 10,5$ ng/ml, y 10 vs. 49%, respectivamente, $p < 0,0001$). Conclusión: los niveles de 25OHD en invierno y primavera en adultos fueron superiores a los encontrados en estudios previos, con menor prevalencia de deficiencia VD, principalmente en los suplementados, probablemente debido a una mayor conciencia sobre la importancia de la VD para la salud ósea.

Una dosis de vitamina D₃ 100.000 UI cada 60 días es eficaz para mantener niveles de 25OHD vitamina D normales durante todo el año.

Flejas FJ, Fernández Escudero V, Silva R, Vaca Gonzales Y, Vaca Cardozo J.

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La hipovitaminosis D es una situación prevalente a nivel mundial y local que afecta a personas de cualquier edad, en especial a personas mayores. El mejor parámetro para establecer el estatus de esta hormona es la medición de 25 hidroxivitamina D (25OHD). Por esto es necesario establecer un esquema que logre mantener niveles deseables durante todo el año ya que existen variaciones estacionales de ella.

El objetivo de este trabajo fue establecer el mejor esquema de mantenimiento de niveles normales de 25OHD comparando el esquema tradicional de suplementación con vitamina D₃ 1 ampolla cada 90 días frente a 1 ampolla cada 60 días. Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo que incluyó a pacientes del Hospital Español de Buenos Aires, Argentina, que concurrieron al Servicio de Endocrinología en el período comprendido entre 01/04/2014 y 31/03/2015 a los cuales se les pudo determinar los niveles de 25OHD. Se evaluaron 113 historias clínicas de pacientes que recibieron una ampolla cada 60 días y una ampolla cada 90 días. Los criterios de inclusión fueron: niveles de 25OHD inferiores a 30 ng/dl mediante el método de quimioluminiscencia, calcio sérico normal y determinaciones basales, a los 6 y 12 meses de tratamiento. Treinta y tres pacientes recibieron tratamiento con esquemas cada 60 días y 36 cada 90 días. Se excluyeron 44 historias clínicas por presentar datos incompletos. La edad promedio fue $68,19 \pm 7,70$ y el valor promedio de 25OHD fue de: $17,26 \pm 6,62$. La población fue dividida en dos grupos G1 aquellos pacientes que fueron suplementados con vitamina D₃ 100.000 UI cada 60 días y G2 aquellos pacientes que fueron suplementados con vitamina D₃ 100.000 UI cada 90 días. Se evaluó los niveles de 25OHD a los 6 y 12 meses de tratamiento. A los 6 meses, normalizaron los niveles de vitamina D el 85% de los pacientes del grupo 1 y el 50% de los pacientes del grupo 2. A los 12 meses, tenían niveles normales de vitamina D el 100% de los pacientes del grupo 1 y el 69% del grupo 2. Al comparar los dos grupos, los niveles de 25OHD a los 6 meses tuvieron una media de 35,52 el grupo 1 vs. 29,39 del grupo 2 ($p < 0,0001$) y al año de tratamiento la media en el grupo 1 fue de 41,48 vs. 32,03 del grupo 2 ($p < 0,0001$). Conclusiones: La dosis de vitamina D₃ cada 60 días parece ser de utilidad para mantener niveles de 25OHD normales durante todo el año.

Status de vitamina D y su correlación con variables metabólicas.

Muñoz MG¹, Rueda DI¹, Sola MO¹, Benozzi S².

1.Laboratorio LACI Undiano 48, Bahía Blanca. Argentina. 2.Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina.

Introducción: es sabido que la vitamina D (Vit D) regula el metabolismo del calcio junto a la parathormona (PTH). Actualmente numerosos estudios evalúan posibles funciones de la Vit D y asocian diversas patologías metabólicas vinculadas a valores insuficientes Vit D. El objetivo de este trabajo es relacionar los niveles de Vit D en un grupo de mujeres con distintos parámetros bioquímicos del metabolismo de carbohidratos, lipídico y fosfocálcico. **Materiales y métodos:** se estudiaron 106 mujeres que concurren al laboratorio con la solicitud de medición de Vit D. Todas respondieron a una encuesta para saber si tomaban sol y Vit D. Se excluyeron aquellas que recibían tratamiento, embarazadas y mayores de 70 años. Se midió PTH, insulina (INS), deoxipiridolina (DPD) por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 Siemens); glucosa (Glu), colesterol total (CT), colesterol-HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG) por métodos enzimáticos, y Vit D total (25OHD) RIA-CT de DIA Source. Se obtuvo por cálculo colesterol-LDL (C-LDL) (fórmula de Friedewald), colesterol No-HDL (C-No-HDL), los índices de riesgo aterogénico CT/C-HDL y TG/C-HDL y el índice triglicéridos y glucosa (InTyG) como medida sustituta para la evaluación de insulino-resistencia. En 78 mujeres que presentaban Vit D insuficiente (<30 ng/ml) se determinó por método colorimétrico calcio y fósforo en sangre y en orina. Se utilizó el programa estadístico SPSS17.0 para Windows. **Resultados:** no se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando las variables se analizaron respecto del punto de corte de Vit D: 30 ng/ml; en cambio, cuando se estableció un nivel de corte Vit D < 20 ng/ml dentro de los parámetros estudiados, solo el nivel de C-HDL fue significativamente más bajo ($p=0,027$). No se observaron diferencias entre los niveles de Vit D en las mujeres mayores de 50 años respecto de las de menor edad (24 ng/ml vs. 21 ng/ml; $p=0,385$) ni cuando se consideró edad de corte 60 años (26 ng/ml vs. 22 ng/ml $p=0,07$) y tampoco entre las que admitieron tomar sol en verano respecto de las que no tenían este hábito ($p=0,476$). En las mujeres con nivel de Vit D insuficiente (< 30 ng/ml) las medias de los aspectos analizados fueron: edad 53 años, Vit D 19,3 ng/ml, Ca 9,07 mg/dl, CaU 114 mg/24 h, PTH 96,3 pg/dl, DPD 11,5 nMDPD/mM, P 3,85 mg/dl y PU 1,52 g/24 horas. **Conclusión:** las mujeres con niveles de Vit D <20 ng/ml presentaron valores de C-HDL más bajos que aquellas con valores superiores, siendo este el único parámetro afectado. Sin embargo, los resultados pudieron estar sesgados por la medicación hipolipemiente que podrían tener indicada estas mujeres, un dato que no fue incluido en la *checklist*. Tampoco se dispuso al momento de la evaluación de ciertos datos clínicos (circunferencia de cintura, presión arterial) que evidenciaran la presencia de síndrome metabólico. Como era de esperar ante niveles de Vit D insuficiente (<30 ng/ml), PTH, DPD y Pu dieron elevados con respecto a sus valores de referencia.

Hipofosfatemia y osteomalacia asociadas al tratamiento con hierro parenteral.

Etchenique MP, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Galich A, Plantalech L, Elizondo MC, Morgunovsky I, Serra MM.

Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: el tratamiento con hierro carboximaltosa puede inducir hipofosfatemia que se atribuye al aumento de los niveles de FGF-23. Se describe un caso de hipofosfatemia y osteomalacia asociadas a tratamiento con hierro intravenoso (Fe iv). **Caso clínico:** se trata de un paciente varón de 59 años, con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) y requerimiento de transfusiones sanguíneas y de múltiples infusiones de hierro carboximaltosa por hemorragias reiteradas. Se interna por dolores generalizados con predominio de miembros inferiores y debilidad muscular progresiva. El laboratorio del ingreso muestra: fosfatemia 1 mg/dl (VR: 2,5-4,5), calcemia 8,8 mg/dl (VR: 8,5-10,5), creatininemia 0,92 mg/dl (VR: 0,8-1,2), reabsorción tubular de fosfato: 54 (VR > 85), PTH intacta: 28 pg/ml (VR: 10-77), 25 OH vitamina D: 27 ng/ml, fosfatasa alcalina (FAL): 153 UI/l (VR: 31-100), C-telopéptidos (CTX): 0,790 ng/ml (VR h 704) y anticuerpos antitransglutaminasa negativos. Se observa en las radiografías la presencia de pseudofracturas en cuellos femorales. La resonancia magnética de pelvis evidencia edema óseo en sacro compatible con fractura. La

densidad mineral ósea en raquis lumbar es 1.035 g/cm^2 (T -score: -1,5) y en cuello femoral es 703 g/cm^2 (T -score: -2,8). El centellograma óseo informa aumento de la captación a nivel de sacro, fémures proximales y arcos costales. Se diagnostica una osteomalacia por presentar FAL elevada, baja masa ósea y fracturas por fragilidad en contexto de hipofosfatemia. Se suspende el tratamiento con Fe iv, se indica fosfato intravenoso y oral, calcitriol, vitamina D₃ y calcio. Se reduce gradualmente la dosis de fosfato oral (1750 a 500 mg/d) y de calcitriol (1 a 0,25 µg/d). Evoluciona con marcada mejoría clínica. A los 8 meses, el laboratorio de control muestra una fosfatemia de 2,5 mg/dl y corrección de los marcadores de remodelado óseo (FAL 80 UI/l y CTX 0,378 ng/ml). La densitometría presenta un aumento en fémur total de 23% y en columna lumbar de 7%, que se explica por remineralización ósea. Conclusiones: la hipofosfatemia es una complicación descrita en pacientes tratados con hierro carboximaltosa en forma reiterada y puede ser subdiagnosticada ya que algunos de sus síntomas son similares a los de la anemia ferropénica. Se postula como mecanismo una disminución del clivaje del FGF-23 con aumento de sus niveles circulantes. El incremento del FGF-23 produce reducción de la reabsorción tubular de fosfato por disminución de la expresión de cotransportadores NA/PI II A y C y reducción de los niveles de calcitriol por inhibición de la enzima 1-alfa-hidroxilasa a nivel renal. Recomendamos controlar la fosfatemia en aquellos pacientes que reciben tratamiento habitual con hierro parenteral para detectar tempranamente la presencia de alteraciones y evitar complicaciones asociadas.

Paciente con osteomalacia asociada a tenofovir.

Umaña F, Diehl M, Kitaigrodsky A, Guelman R, Plantalech L.

Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: los pacientes con infección por HIV pueden presentar pérdida ósea de causa multifactorial. El uso de tenofovir se ha asociado a disfunción tubular renal y, en casos aislados, a osteomalacia por hipofosfatemia. Presentamos una paciente con hipofosfatemia y osteomalacia grave inducida por esta medicación. Caso clínico: una mujer de 48 años con antecedente de infección por HIV diagnosticado a los 30 años, en tratamiento antirretroviral (lamivudina, lopinavir/ritonavir, tenofovir por más de diez años), es derivada para evaluación ósea. Se destacan como otros antecedentes linfoma de Hodgkin en remisión completa, falla ovárica temprana y cirrosis por virus C. Refiere en los últimos 2 años astenia, dolores osteomusculares generalizados y fracturas múltiples (cadera bilateral, fémur distal, ambas tibias, vertebrales, húmero derecho) secundarias a traumatismos de bajo impacto, o espontáneas, que la llevan a la postración. Al examen físico presenta escoliosis, aumento de la cifosis dorsal, dolor a la palpación osteomuscular, marcada limitación en la movilidad de miembros superiores e inferiores por debilidad muscular y *genu valgo* izquierdo por fractura reciente. Las radiografías evidencian marcada disminución de la densidad mineral, pelvis con el signo del corazón de pica, pseudofracturas femorales y tibiales bilaterales y fractura de fémur distal izquierdo. El laboratorio muestra: PTH $38,4 \text{ pg/ml}$ (8,7-77,1), 25(OH)D: $25,1 \text{ ng/ml}$ (>30), calcio iónico: $1,16 \text{ mmol/l}$ (1,0-1,35), creatinina $0,48 \text{ mg/dl}$ (0,5-1,2), fosfatasa alcalina (FAL) 1070 UI/l (31-100), albúmina $3,3 \text{ g/dl}$ (3,2-5), calcemia: $8,5 \text{ mg/dl}$ (8,5-10,5), fosfatemia: $1,4 \text{ mg/dl}$ (2,5-4,5), magnesemia 2 mg/dl (1,9-2,5), calciuria: 556 mg/24 h (50-250), fosfaturia: 546 mg/24 (400-1300), RTP: 58% (>80%) magnesuria: $55,8 \text{ mg/24 h}$ (73-122), C-telopéptidos (CTX) $2,48 \text{ ng/ml}$ (< 0,573), osteocalcina: $50,8 \text{ ng/ml}$ (14-42). Se diagnostica osteomalacia hipofosfática por tubulopatía asociada a tenofovir. Se indica reposición de fosfato intravenoso (6 mmol) y oral (3000 mg de fosfato por día), citrato de calcio, calcitriol, tiazidas, vitamina D y se suspende el tenofovir. Se realiza osteosíntesis de la fractura de fémur distal. Una vez normalizados los niveles de calcemia y fosfatemia se indica tratamiento con bifosfonatos. Evoluciona con mejoría de los dolores y recuperación de la motilidad. La densitometría a los 2 meses evidencia: en columna lumbar una densidad de $0,753 \text{ g/m}^2$, (T -score -3,6), y el contenido mineral óseo (CMO) es 1315 g. A los 6 meses deambula con andador, continúa en tratamiento con fosfato 1000 mg/día , calcio, ergocalciferol D $38\ 400 \text{ UI/ semana}$, calcitriol $0,75 \text{ µg/día}$. El laboratorio de control muestra: normalización de la fosfatemia ($2,9 \text{ mg/dl}$), descenso de los marcadores de remodelado óseo (FAL 323 UI/l y CTX $0,424 \text{ ng/ml}$) con persistencia de fosfaturia y calciuria elevadas. Conclusiones: se ha descrito la osteomalacia asociada al uso de tenofovir por pérdida tubular de fosfato. A pesar de persistir aún la fosfaturia, observamos una

marcada mejoría clínica con la reposición de fosfato. En los pacientes que reciben tenofovir, se sugiere controlar la fosfatemia, la función renal y la densidad mineral para detectar a tiempo prudencial alteraciones que puedan ser corregidas.

Evaluación de la dosis de vitamina D requerida para alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D.

Brance ML^{1,2}, Barbosa C¹, Dappen L¹, Borquez J¹, Brun LR².

1.Centro de Reumatología. Rosario. 2.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina

La vitamina D es esencial para el metabolismo óseo así como también se ha demostrado su participación a nivel muscular, cardiovascular, inmunológico y oncológico. El conocimiento de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en nuestra población es fundamental para poder evaluar los requerimientos diarios. Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes ambulatorios, residentes en la ciudad de Rosario. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que presentaran determinación de los niveles de 25OHD sin suplementación previa. Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, enfermedades hepática y renal crónicas y neoplasias. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes adultos ambulatorios y la dosis promedio de vitamina D requerida para alcanzar niveles óptimos. Resultados (media $\pm$ DS): se incluyeron 314 registros de 25OHD total (quimioluminiscencia) de los cuales el 79,6% correspondían a mujeres y 20,4% a hombres. El nivel de 25OHD fue menor en las pacientes de sexo femenino (20,2 $\pm$ 8,5 ng/ml) respecto de los pacientes de sexo masculino (24,1 $\pm$ 10,3 ng/ml) (Mann Whitney test, p=0,001). Del total de los pacientes, el 6,7% presentó niveles <10 ng/ml, el 40,8% entre 10-20 ng/ml, el 37,9% entre 20-30 ng/ml, y solo el 14,6% niveles >30 ng/ml. La edad promedio fue de 68,4 años (rango 21-100). Los niveles de vitamina D fueron estratificados según la edad de los pacientes: <50 años (7,96%) = 24,1 $\pm$ 11,6 ng/ml; 50-59 años (10,51%) = 21,9 $\pm$ 9,2 ng/ml; 60-69 años (29,62%) = 22,6 $\pm$ 8,6 ng/ml; 70-79 años (29,94%) = 20,7 $\pm$ 8,8 ng/ml y >80 años (21,97%) = 17,7 $\pm$ 7,7 ng/ml. Se halló correlación significativa entre la edad de los pacientes y los niveles de 25OHD (p<0,0001, r= -0,23). Asimismo se observó diferencia significativa de los niveles de 25OHD entre los rangos de edad <50 años vs. >80 años y 60-69 años vs. >80 años (Kruskal Wallis test, posttest Dunns, p=0,0009). Cuando se agruparon los pacientes de acuerdo con la estación del año en la cual se efectuó la determinación se halló que en verano-otoño los niveles de 25OHD fueron de 21,9 $\pm$ 9,3 ng/ml, mientras que en invierno-primavera fueron menores: 19,9 $\pm$ 8,6 ng/ml (Mann Whitney test, p=0,02). En 109 pacientes se pudo evaluar el nivel de 25OHD luego de un año de suplementación con vitamina D₃. Se observó un incremento en el nivel de 25OHD de 19,1 $\pm$ 6,2 ng/ml a 33,7 $\pm$ 11,3 ng/ml en forma significativa (Wilcoxon test, p<0,0001). La dosis de suplementación administrada para lograr niveles óptimos promedio de 25OHD fue de 2200 UI/día. Antes de la suplementación, este subgrupo presentaba 10,1% de los pacientes con niveles <10 ng/ml, 42,2% entre 10-20 ng/ml, 40,4 entre 20-30 ng/ml, y solo el 7,3% niveles >30 ng/ml, mientras que –luego de la suplementación– no se hallaron niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml, un 33% de los pacientes mostró valores entre 20-30 ng/ml, y el 67% por encima de >30 ng/ml. Discusión: solo el 14,6% del total de los pacientes estudiados presentaba valores óptimos de 25OHD (>30 ng/ml). En nuestro estudio, una dosis de 2200 UI/día logró niveles de 25OHD promedio por encima del valor óptimo incrementando el porcentaje de pacientes con niveles óptimos de 7,3% a 67%. No se hallaron pacientes por debajo de 20 ng/ml.

Evaluación de los niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Brance ML^{1,2}, Brun LR², Berbotto G³, Berbotto L³, Palatnik M¹, Sánchez A⁴.

1.Centro de Reumatología, Rosario. 2. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina. 3.Servicio de Reumatología, Hospital Escuela Eva Perón, Baigorria. 4.Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

La vitamina D presenta efectos inmunomoduladores dentro de sus múltiples funciones. Numerosos trabajos se han publicado sobre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR). El resto de las enfermedades reumatológicas han sido menos estudiadas. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes adultos con enfermedades reumatológicas autoinmunes. Se realizó un estudio descriptivo observacional mediante la revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de AR, LES, espondiloartropatías, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de superposición, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo comparado con una población control. Criterios de exclusión: menores de 18 años, embarazadas, presencia de otra enfermedad inmunológica, malabsorción intestinal, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedades oncológicas. La determinación de 25OHD total se determinó por quimioluminiscencia. Ningún paciente recibía suplemento de vitamina D. Resultados: los resultados se expresan como medias $\pm$ EE. La comparación de los resultados se realizó utilizando el test de Kruskal-Wallis, posttest de Dunn. Se estudiaron 75 pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune las cuales fueron subclasificadas en 3 grupos: LES y otras colagenopatías (n=23), espondiloartropatías (n=7) y AR (n=45). Como grupo control se incluyeron 45 pacientes de edad e índice de masa corporal similar que no presentaban enfermedades reumatológicas. Los resultados se muestran en el siguiente orden: grupo control, LES y otras colagenopatías, espondiloartropatías y AR. La edad promedio (años) fue 54,8 $\pm$ 1,7, 56,0 $\pm$ 3,6, 47,7 $\pm$ 5,6 y 56,2 $\pm$ 1,7. No hubo diferencias estadísticamente significativas en IMC: 27,16 $\pm$ 0,90, 26,26 $\pm$ 1,0, 27,19 $\pm$ 2,15, 26,12 $\pm$ 0,72; calcemia (mg/dl) 9,43 $\pm$ 0,07, 9,07 $\pm$ 0,07, 9,35 $\pm$ 0,35, 9,27 $\pm$ 0,08; fosfatemia (mg/dl): 3,54 $\pm$ 0,09, 3,65 $\pm$ 0,11, 3,83 $\pm$ 0,21, 3,34 $\pm$ 0,08. Solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de FAL (UI/l) (Kruskal-Wallis, posttest Dunn, p<0,0001); fueron mayores en el grupo con AR vs. control, y AR vs. LES y otras colagenopatías: 99,4 $\pm$ 8,6, 143,7 $\pm$ 12,5, 123,0 $\pm$ 21,3, 178,8 $\pm$ 11,2. Si bien los cuatro grupos presentaron niveles de hipovitaminosis D (26,35 $\pm$ 1,92 ng/ml, 19,73 $\pm$ 1,19 ng/ml, 15,54 $\pm$ 1,84 ng/ml, 19,53 $\pm$ 0,86 ng/ml) se hallaron diferencias significativas entre los grupos (Kruskal-Wallis, posttest Dunn, p<0,0001). Los pacientes con AR y los pacientes con espondiloartropatías mostraron menores niveles de 25OHD que el grupo control. Conclusión: en este trabajo todos los pacientes con patologías reumatológicas estudiadas presentaron niveles de hipovitaminosis D. Si bien la población control también presentó insuficiencia de vitamina D, esta fue significativamente más baja en los pacientes con AR y espondiloartropatías. La suplementación con vitamina D ha demostrado mejorar la enfermedad en modelos murinos de AR y LES, y, en pacientes con AR, ha demostrado mejorar la actividad de la enfermedad. Pero se necesitan estudios posteriores a fin de evaluar los niveles de 25OHD en pacientes suplementados y correlacionarlos con la enfermedad de base.

2016

Niveles de 25-hidroxi-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Brance ML^{1,2}, Ramírez Stieben LA³, Dobry R³, Anca L³, González A³, López MI³, Bayo S³, Sánchez A⁴, Brun LR²

1.Centro de Reumatología de Rosario. 2.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina. 3.Servicio de Endocrinología del Hospital Español de Rosario. 4.Centro de Endocrinología de Rosario. Rosario, Argentina.

Se ha demostrado que bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) han sido asociados con insulinoresistencia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DM2). Además, los pacientes DM2

presentan incremento en el riesgo de fractura. El objetivo de este trabajo fue estudiar los niveles de 25OHD, la densidad mineral ósea (DMO) y la presencia de fracturas vertebrales (FxV) en pacientes con DM2. Se realizó un estudio observacional en el cual se incluyeron 91 pacientes mayores de 18 años de ambos sexos de la ciudad de Rosario (32°52'18"S), 51 pacientes con diagnóstico de DM2 y 40 como grupo control (GC). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia, collagenopatías, enfermedades autoinmunes, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica o suplementados con vitamina D. La determinación de 25OHD total se realizó por quimioluminiscencia (enero-marzo 2016). La DMO (g/cm^2) se determinó por DXA (Lunar Prodigy). Las fracturas vertebrales se evaluaron mediante radiografías de columna dorsolumbar (clasificación de Genant). Los resultados se expresan como media $\pm$ EE. La comparación entre los grupos se realizó con el test de Mann-Whitney, las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman y las tablas de contingencia con la prueba de χ^2 . Resultados: el grupo DM2 (n=51), constituido por 33 mujeres (30 posmenopáusicas) y 18 hombres presentó 59,86 $\pm$ 1,57 años, 7,51 $\pm$ 0,94 años de diagnóstico de diabetes, 82,3% con síndrome metabólico y HbA_{1c} promedio de 7,45 $\pm$ 0,24%. En el grupo control (n=40) se incluyeron 33 mujeres (26 posmenopáusicas) y 7 hombres con 59,68 $\pm$ 3,12 años. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la edad, edad de menopausia, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, urea, creatinemia, albuminemia, TGP, TGO y fosfatemia. En DM2 se observó mayor índice de masa corporal (GC=26,80 $\pm$ 0,83, DM2=34,20 $\pm$ 0,87 kg/m^2 , $p<0,0001$) y mayor porcentaje de obesos y con sobrepeso (prueba de χ^2 , $p<0,0001$). La DMO (g/cm^2) fue significativamente mayor en DM2 (L1-L4: GC=0,936 $\pm$ 0,049, DM2=1,097 $\pm$ 0,139, $p=0,04$; cuello femoral: GC=0,759 $\pm$ 0,025, DM2=0,842 $\pm$ 0,028 g/cm^2 ; $p=0,02$). Sin embargo, la prevalencia de FxV fue significativamente mayor en DM2 (prueba de χ^2 , RR: 2,9, $p=0,02$). La 25OHD fue significativamente menor en DM2 (GC=27,0 $\pm$ 1,8, DM2=21,4 $\pm$ 1,0 ng/ml, $p=0,01$) sin diferencias entre pacientes con FxV y sin ella. Además, en DM2 se halló mayor proporción de pacientes con deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml): GC=25%, DM2=49%, $p=0,02$. La calcemia mostró diferencias (GC=9,3 $\pm$ 0,08, DM2=10,0 $\pm$ 0,11 mg/dl, $p<0,0001$) pero sin correlación con los niveles de 25OHD. La 25OHD sí mostró correlación negativa con el IMC ($r=-0,25$) pero no con la edad de los pacientes. Cuando se compararon los pacientes diabéticos según presentaran SM (n=42) o no (n=9), el grupo sin SM mostró significativamente menor edad e IMC, mayores niveles de 25(OH)D (con SM=27,56 $\pm$ 2,26; sin SM=20,12 $\pm$ 1,076 ng/ml). El índice triglicéridos/HDL, marcador indirecto de insulinoresistencia, fue significativamente mayor en DM2 (GC=2,1 $\pm$ 0,2, DM2=4,1 $\pm$ 0,4) y correlacionó significativamente con la HbA_{1c} ($r=0,39$). Si bien sin diferencia estadística, los pacientes con deficiencia de 25OHD presentaron mayor índice triglicéridos/HDL (3,8 $\pm$ 0,6 vs. 2,8 $\pm$ 0,2). Se concluye que los pacientes DM2 presentan menores niveles de 25OHD, con mayor porcentaje de pacientes en el rango de deficiencia y mayor prevalencia de fracturas vertebrales a pesar de tener mejor DMO.

Efectos del tratamiento con vitamina D sobre marcadores de riesgo cardiovascular, en una muestra de pacientes adultos mayores ambulatorios con insuficiencia de vitamina D.

Sedlinsky C, Schurman L, Mingote E, Frid S, Morosán Y, Rosmarín M, Rosenfarb J, Sforza N, Fernández AC, Clemente R, Blanc E, Faingold MC
Unidad Asistencial "Dr. César Millstein", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Objetivos: evaluar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos de reemplazo de vitamina D, a través del dosaje de 25OHD y PTH, y los cambios en los valores séricos de glucemia, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos antes y después del tratamiento con vitamina D, en adultos mayores con hipovitaminosis D. Material y métodos: estudio retrospectivo, de corte transversal en el cual se incluyeron 132 pacientes (126 mujeres, 95,5% y 6 hombres, 4,5%), media de edad, 74,01 $\pm$ 7,6, ambulatorios, que concurrieron a nuestro servicio de endocrinología y metabolismo, mediante la revisión de historias clínicas. Los pacientes seleccionados fueron aquellos que presentaban hipovitaminosis D (25OHD < 30 ng/dl) y a los cuales se les había estudiado el metabolismo mineral y parámetros de riesgo cardiovascular. Se recabaron datos de mediciones séricas de 25OHD, PTH, glucemia, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos antes y después de recibir tratamiento con

vitamina D₂ o D₃ en diferentes esquemas, basal y a 12 meses de tratamiento. Los tratamientos prescriptos fueron 100.000 UI por mes de colecalciferol o 4800 UI/día de ergocalciferol. Para el análisis estadístico se utilizó t-test para muestras pareadas y no pareadas y correlación de Pearson, con un nivel de significación < 0,05. Resultados: los valores de 25OHD, PTH, glucemia, colesterol, HDL, LDL y triglicéridos en la población total, basal y 12 meses postratamiento se encuentra en la siguiente Tabla:

	Basal	Post	p
25OHD (ng/ml)	17,05±6,42	39,96±12,01	<0,0001
PTH (pg/ml)	54,74±27,90	46,29±22,69	0,08
Glucemia (mg/dl)	94,39±15,8	96,31±15,43	0,47
Colesterol (mg/dl)	211,55±39,3	203,35±36,9	0,21
LDL (mg/dl)	135,36±37,6	118,86±36,2	<0,02
HDL (mg/dl)	55,63±17,9	57,55±13,6	0,16
Triglicéridos (mg/dl)	125,52±66,4	123,66±57,6	0,88

Se correlacionaron los valores de 25OHD y PTH basales de toda la población y se obtuvieron una correlación negativa significativa ($r = -0,30$, $p = 0,0004$) y, luego del tratamiento con vitamina D, una correlación negativa pero no significativa ($r = -0,14$, $p = 0,34$). Conclusiones: en nuestra población de adultos mayores con hipovitaminosis D, observamos que los pacientes alcanzaron niveles normales de vitamina D, con diferentes esquemas terapéuticos de vitamina D₂ o D₃. Al correlacionar los valores de 25OHD y PTH, esta fue inversa y significativa solamente antes del tratamiento con vitamina D. Los valores PTH disminuyeron con respecto de los pretratamiento, pero sin alcanzar significación estadística. Con respecto a los parámetros de riesgo metabólico evaluados, solo observamos una disminución estadísticamente significativa de los valores LDL colesterol en nuestra población de adultos mayores. Dado que dicho parámetro es de importante valor predictivo de riesgo cardiovascular, se deberá estudiar en esta población si existe modificación en la tasa de eventos cardiovasculares al suplementar a valores de suficiencia de vitamina D.

Niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con neumonía aguda de la comunidad con requerimiento de internación en sala general: resultados preliminares.

Brance ML¹, Miljevic J², Lagrutta M³, Tizziani R⁴, Taberna ME⁴, Grossi GP⁵, Toni P⁵, Parodi R³, Greca A³, Valentini E⁶, Trepas A⁶, Zaccardi J⁷, Moro J⁷, Finuci Curi B⁸, Tamagnone N⁸, Ramírez M⁹, Severini J², Chiarotti P², Consiglio F¹⁰, Piñesky R¹⁰, Ghelfi A¹¹, Kilstein J¹¹, Street E¹², Moretti D¹³, Oliveto V¹⁴, Mariño M¹⁵, Manera J¹⁵, Brun LR¹ Proyecto de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

1. CONICET. 2. Hospital Juan Bautista Alberdi 3. Hospital Centenario. 4. Hospital Roque Saenz Peña 5. Hospital de Emergencias Clemente Alvarez 6. Sanatorio de la Mujer 7. Hospital Español 8. Hospital Provincial 9. Sanatorio Plaza 10. Sanatori. Laprida 11. Hospital Escuela Eva Perón 12. Sanatorio Rosendo García 13. Sanatorio Delta 14. Sanatorio IPAM 15. Sanatorio Británico. Santa Fé. Argentina.

En la Argentina, la neumonía aguda de la comunidad (NAC) es la 6ª causa de muerte en general y la 5ª causa en mayores de 60 años. Los bajos niveles de 25(OH)-vitamina D (25OHD) han sido asociados a un aumento de la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio y a mayor mortalidad en pacientes con NAC. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes con NAC con requerimiento de internación en sala general en la ciudad de Rosario. Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional que incluyó a pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de NAC con requerimiento de internación en sala general, desde el 1 de julio de 2015 hasta el 1 de abril de 2016 pertenecientes a 14 servicios de Clínica Médica de Rosario (32° 52' 18" S). Criterios de exclusión: NAC que no fue la causa primaria de la internación, pacientes hospitalizados en los últimos 14 días, o que presentarían antecedentes oncológicos, sida, IRC, TBC, hepatopatía crónica, enfermedades autoinmunes o conectivopatías, o tratados con glucocorticoides o anticonvulsivantes. Se recabaron

datos generales, de examen físico y bioquímicos. Como parámetro de severidad se consideró el score CURB-65 (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥ 65*) y como índice de comorbilidad el score de Charlson. La determinación de 25OHD total se realizó por quimioluminiscencia (Siemens®-Laboratorio Turner, Rosario). Los resultados se expresan como media $\pm$ EE. La distribución de los datos se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la comparación entre los grupos se realizó con pruebas paramétricas y no paramétricas según corresponda. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman. Resultados: se reclutaron 176 pacientes con NAC de los cuales 141 fueron incluidos en este trabajo. Solo tres pacientes estaban suplementados con vitamina D. La edad promedio fue de 57,72 $\pm$ 1,68 años [rango: 18-96], el IMC 27,38 $\pm$ 0,70 kg/m² y 6,56 $\pm$ 0,46 días de internación. El 56% de los pacientes eran del sexo femenino y el 44% masculino. Los niveles de 25OHD fueron de 11,67 $\pm$ 0,64 ng/ml (51,77% <10 ng/ml, 36,17% entre 10-20 ng/ml, 9,93% entre 20-30 ng/ml y solo un 2,13% presentó niveles óptimos >30 ng/ml). La 25OHD correlacionó significativamente con la edad ($r = -0,23$; $p = 0,0067$) y se hallaron diferencias significativas de la 25OHD en función del sexo (femenino = 10,44 $\pm$ 0,74 ng/ml, masculino = 13,23 $\pm$ 1,07, $p = 0,03$). Debido a las características de la patología en estudio, el 56,0% de los pacientes correspondieron a invierno, 30,5% a primavera, 1,4% a verano y 12,1% a otoño. Los niveles de 25OHD de invierno-primavera (10,82 $\pm$ 0,56 ng/ml) fueron significativamente más bajos que los de verano-otoño (17,09 $\pm$ 2,87 ng/ml) ($p = 0,03$). Cuando se analizaron los parámetros de severidad, se observaron mayores niveles de 25OHD a menor score de severidad (CURB-65 bajo riesgo = 12,05 $\pm$ 0,82, riesgo intermedio-alto = 10,62 $\pm$ 1,01 ng/ml, $p = 0,11$; índice de Charlson 0 = 12,73 $\pm$ 1,03, ≥ 1 = 10,36 $\pm$ 0,83, $p = 0,03$). Los niveles de 25OHD correlacionaron significativamente con el score CURB-65 ($r = -0,17$; $p = 0,03$), con el índice de Charlson ($r = -0,17$, $p = 0,03$) y con la esperanza de vida a 10 años (%) calculada con la edad y la presencia de comorbilidades ($r = 0,20$; $p = 0,01$). Se concluye que los pacientes con NAC con criterios de internación en sala general presentan alto porcentaje de deficiencia de 25OHD y bajos niveles de 25OHD estarían asociados a mayor severidad de la NAC.

[Volver a índice](#)

OSTEOPENIA-OSTEOPOROSIS

2006

Prevalencia de osteoporosis en pacientes obesas

Giacobino MA, Martínez M, Galich AM.

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano, Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La obesidad se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, y cánceres y en menor proporción con osteoporosis. Hay evidencias que sugieren una correlación positiva entre obesidad y densitometría mineral ósea (DMO) y una relación inversa entre DMO y enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** evaluar la prevalencia de osteoporosis en obesas y sus causas. **Material y Método:** Se realizó un corte transversal en la base de datos del densitómetro DXA GE Lunar Prodigy Versión 8,1 obteniéndose una muestra de 18228 pacientes. Se consideraron las mujeres con peso corporal superior a 70 kg. Se seleccionaron las que presentaban T-score de fémur total ≤ -2.5 e IMC ≥ 30 . Se revisaron las historias clínicas para evaluar causas de osteoporosis, fracturas y comorbilidades. **Resultados** El 29.5% (5386) presentaban 70 kg ó más, el 6,34% (342) tenían osteoporosis femoral densitométrica. El 66.7% (228) eran obesas (IMC ≥ 30), representando el 4,23% de las pacientes con mas de 70 kg. y el 1.25% de la población total. La edad media fue 74 años (rango 57-91 años), el IMC 33,86 $\pm$ 1,5 DS y el T-score promedio 2,88 $\pm$ 1,22 DS. El 94,75% de la población correspondía a osteoporosis

primaria y con causas secundarias el 5,25%. El tratamiento con glucocorticoides (2,63%), el hiperparatiroidismo secundario (2,19) y el hiperparatiroidismo primario (0,43%) fueron las causas mas frecuentes. Se registraron 7 pacientes (3.07%) con fracturas de cadera cuya edad promedio fue 76 años (rango 65-87), IMC 32,75 +0,5 DS y T score 2,85 +0,2 DS. No se observó diferencias en el IMC ni en el T-score en el grupo de pacientes con fracturas respecto de las no fracturadas. Las comorbilidades asociadas fueron Hipertensión Arterial 67,1%; Dislipemia 49,12%; Hipotiroidismo 25,87%; Diabetes Tipo 2 8,77%; Tabaquismo 6,14%. Conclusiones: Se destaca la baja prevalencia de osteoporosis y fractura en nuestra población femenina obesa. El factor de riesgo más destacado para osteoporosis fue la edad. La baja incidencia de osteoporosis secundaria, probablemente se deba a la falta de sospecha adecuada. Se considera al bajo peso como un factor de riesgo para osteoporosis, sin embargo, con esta observación llamamos la atención sobre esta población obesa, especialmente si presentan factores de riesgo como tabaquismo, tratamiento glucocorticoideo, hiperparatiroidismo debido a que también presentan riesgo de fracturas. Bibliografía: 1.Tankó L., Christiansen C, Cox D. et al. Relationship between Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 2005(20) 1912-20. 2. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G, EPIDOS Group. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density evidence from the EPIDOS study. Osteoporos Int 2000(11) 881-8.

Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas a un plan de salud

Claus-Hermberg H¹, Lozano Bullrich MP¹, Ilera V¹, Malter Terrada J², Pozzo MJ¹.

1.Servicio de Endocrinología y Metabolismo. 2.Servicio de Ortopedia y Traumatología. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La incidencia de fractura (Fx) de cadera varía de acuerdo a las características demográficas y a la geografía de las poblaciones estudiadas. En el presente estudio se investigó la incidencia de Fx de cadera en mujeres afiliadas a un sistema de salud, durante un período de 11 años. Se analizaron además su variabilidad anual, la distribución de las Fx cervicales y trocantéricas según la edad y las características de los pacientes fallecidos dentro de los 12 meses posfractura comparados con las de los que sobrevivieron a ese tiempo. Población y métodos: El Plan Médico del Hospital Alemán (PMHA) es un plan de salud cerrado. Se revisaron las historias clínicas de todas las pacientes que recibieron una artroplastía por Fx de cadera no traumática, en el período 01/01/1994 al 31/12/2004, registrándose la edad, antecedentes de fracturas previas y tipo de fractura (cervical o trocantérica). El Departamento Administrativo del PMHA proporcionó los datos relativos al padrón de socias de cada uno de los años del período estudiado, estratificado por decena de edad a partir de los 50 años y el estado vital de las pacientes hasta el año 2005 incluido. Se determinaron 1) Las incidencias global, de cada grupo etáreo definido por intervalos de décadas y de cada uno de los años que conforman el período de estudio. 2) La frecuencia de fracturas previas, 3) La distribución del tipo de Fx en general y en pacientes menores y mayores de 82 años. 4) La edad y distribución del tipo de Fx en las pacientes que fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx, comparado con los que sobrevivieron ese tiempo. Resultados: Ocurrieron 183 Fx de cadera en 75766 personas/año, lo que representa una incidencia de 2.41 Fx/1000 personas/año. Promedio de edad de la población 77.4±8.5 años. La incidencia por grupo etario exhibió una progresión (50-60 años 0.21, 61-70 años 1.04, 71-80 años 5.55 y >80 años 22.03 Fx/1000personas/año) que se ajusta a una regresión exponencial (R=0.99). La variabilidad de la incidencia anual (rango 1.52-3.91 Fx/1000 personas/año no fue significativa (chi cuadrado >0.15) y no mostró una tendencia. 37 pacientes sufrieron fracturas previas 16 de cadera (8.7%), 13 de Colles y 8 otras fracturas. 117 Fx fueron cervicales y 66 trocantéricas. La proporción de Fx cervicales/trocantéricas en pacientes <82 años y >82, fue 82/36 y 35/30 respectivamente (Test exacto de Fisher p=0.026). 15 de 161 pacientes cuyo estado vital pudo establecerse, fallecieron antes de los 12 meses posteriores a la Fx (9.3%). La media de sus edades 84.6±5 vs. 76.6±8.6 (Mann-Whitney p<0.01) y la frecuencia de Fx trocantéricas 5/10 vs. 96/51 (Test exacto de Fisher p=0.03) era significativamente mayor que la de los pacientes que sobrevivieron ese tiempo. El análisis de regresión logística revela que sólo la edad, es un predictor de muerte al año posterior a una Fx de cadera. Conclusiones: La incidencia de Fx de cadera aumenta en forma exponencial con

la edad. Las Fx de cadera y Colles son altamente prevalentes en las pacientes. La variabilidad anual no significativa sugiere que la incidencia global de Fx de cadera del presente estudio, es una estimación confiable. El riesgo de Fx trocántéricas y de fallecer antes de los 12 meses a partir de la Fx, aumenta con la edad.

Masa ósea en mujeres adultas premenopáusicas con dos niveles de actividad física

Saraví FD, Sayegh FC, Furlán S.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo y Escuela de Medicina Nuclear. Mendoza, Argentina.

Tanto el sedentarismo como el ejercicio excesivo son factores de riesgo para baja masa ósea. Es menos claro el efecto de niveles intermedios de actividad en mujeres premenopáusicas. Sujetos y métodos. Se realizó un estudio transversal en 16 mujeres entrenadas para competencia (MEC, 5 sesiones/semana) y 16 con actividad de mantenimiento (MAM, 2-3 sesiones/semana). Todas eran saludables, con ciclos normales, no fumadoras, sin fármacos que afecten la masa ósea. Se estimó ingesta de calcio por encuesta. Se empleó DXA (Lunar Prodigy) en cuerpo entero, columna lumbar, ambos fémures y antebrazo no dominante. Análisis estadístico por prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney, regresión lineal y regresión múltiple. Resultados (media $\pm$ SD). Edad (años), MEC 32.4 ± 8.5 ; MAM, 34.0 ± 5.0 ($p = 0.512$); talla (m), MEC 1.64 ± 0.06 , MAM 1.61 ± 0.03 ($p = 0.108$); masa corporal (kg) MEC 60.5 ± 8.7 , MAM 57.5 ± 5.3 ($p = 0.251$); índice de masa corporal (kg/m^2) MEC 22.5 ± 2.5 , MAM 22.2 ± 1.8 ($p = 0.739$); ingesta de calcio ($\text{mg}/\text{día}$) MEC 775 ± 309 , MAM 550 ± 322 ($p = 0.535$); ejercicio (h/sem) MEC 5.44 ± 0.73 , MAM 2.67 ± 0.60 ($p = 0.0001$). Contenido mineral óseo total (g), MEC 2730 ± 375 , MAM 2431 ± 321 ($p = 0.022$), con una diferencia de 12 % (299 g ; IC95 $47\text{-}551 \text{ g}$). Las densidades minerales óseas (DMO) se ven en la tabla. Índice de masa magra (kg/m^2) MEC 15.9 ± 1.0 , MAM 14.6 ± 1.2 ($p = 0.003$), Índice de masa grasa (kg/m^2) MEC 5.8 ± 1.8 , MAM 6.8 ± 0.3 ($p = 0.134$). Con regresión lineal hubo correlación de masa corporal vs contenido mineral óseo total (CMOT), DMO total y lumbar, entre índice de masa magra vs CMOT y DMO total, y entre horas de actividad (HA) vs DMO total, lumbar y femoral (no antebrazo). La regresión múltiple con HA, edad, masa corporal e ingesta de calcio como variables independientes mostró influencia predominante de la masa sobre CMOT ($r^2 = 0.644$, $p < 0.0001$) y sobre DMO lumbar ($r^2 = 0.372$; $p = 0.0041$), de masa y HA sobre la DMO total ($r^2 = 0.342$; $p = 0.0076$), y de HA sobre DMO femorales (r^2 0.3574 a 0.4974, p 0.0039 a 0.0006). La edad tuvo un efecto leve sobre DMO de cuello femoral (derecho, $p = 0.039$; izquierdo, $p = 0.030$). La ingesta de calcio sólo tuvo efecto en fémur izquierdo por regresión simple (fémur total, $r^2 = 0.140$, $p = 0.035$; trocánter, $r^2 = 0.127$, $p = 0.045$) y ningún efecto en regresión múltiple. Conclusiones. En estas mujeres adultas premenopáusicas, un nivel de actividad física superior al generalmente recomendado se asoció con efecto positivo en CMOT y DMO, especialmente del fémur. El efecto de la masa corporal y la actividad física sobre la masa ósea superó ampliamente al de la edad y el de la ingesta de calcio.

DMO (g/cm^2)	MEC	MAM	p	Delta %	IC95 (mg/cm^2)
Esqueleto completo	1.220 ± 0.087	1.132 ± 0.071	0.0044	7.8	30 – 146
Lumbar L2-L4	1.358 ± 0.177	1.189 ± 0.125	0.0042	14.2	58 – 280
Fémur der. cuello	1.155 ± 0.170	0.976 ± 0.077	0.0009	18.3	82 – 276
Fémur der. total	1.154 ± 0.174	0.966 ± 0.085	0.0009	19.5	86 – 290
Fémur der. trocánter	0.946 ± 0.167	0.762 ± 0.074	0.0007	24.1	88 – 280
Fémur izq. cuello	1.153 ± 0.186	0.950 ± 0.102	0.0010	21.4	92 – 314
Fémur izq. total	1.159 ± 0.180	0.957 ± 0.110	0.0008	21.1	93 – 311
Fémur izq. trocánter	0.948 ± 0.175	0.768 ± 0.090	0.0015	23.4	77 – 283
Radio ultradistal	0.379 ± 0.057	0.366 ± 0.027	0.4152		
Radio tercio medio	0.705 ± 0.071	0.681 ± 0.041	0.2557		

Polimorfismos de genes asociados a la densidad mineral ósea en niños pequeños para la edad gestacional

Pérez A¹, Picotto G¹, Silvano L², Muñoz L², Díaz de Barboza G¹, Pretel E¹, Martín S², Sobrero G², Castro L², Armelini P³, Miras M², Tolosa de Talamoni NG¹.

1.Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. 2.Endocrinología, Hospital de Niños de Córdoba y 3.Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Ciencias Médicas, UCC. Argentina.

Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) constituyen un grupo de niños que tienen al nacer un peso que está 2 desvíos estándar por debajo del peso medio que corresponde a su edad gestacional. Comprenden entre 3-10 % de los recién nacidos. Alrededor de un 15 % de ellos no recuperan el crecimiento (PEG sin catch up, PEG s/CU), mientras que la mayoría lo recupera (PEG con catch up, PEG c/CU) en los dos primeros años de vida. En un trabajo anterior de este laboratorio se demostró que estos niños presentan alteraciones del sistema IGF y menor DMO en cuello femoral y columna lumbar en la etapa prepuberal en comparación con los niños controles de la misma edad y sexo. Dado que la DMO está determinada por factores genéticos y ambientales, nos pareció de interés el estudio de los polimorfismos de genes candidatos asociados a la osteoporosis en los niños PEG s/CU, PEG c/CU en comparación con los niños controles. El objetivo de este trabajo fue conocer la distribución de los polimorfismos de los genes del receptor de vitamina D (VDR), del receptor de estrógenos (ER) y del colágeno tipo 1 subunidad α (COLIA1) y la probable asociación de estos genotipos con la DMO. Se estudiaron 98 niños, de los cuales 48 eran controles, 23 PEG c/CU y 26 PEG s/CU. La edad cronológica promedio de los niños era 7,5 años (controles), 7,0 años (PEG c/CU) y 6,0 años (PEG s/CU) ($p=0,099$). El índice de masa corporal y el peso para la talla eran significativamente más bajos en los PEG s/CU y PEG c/CU que en los controles ($p<0,001$). En todos ellos, se obtuvo sangre entera a partir de la cual se aisló ADN y mediante primers específicos y la técnica de RFLP se determinaron los diferentes genotipos. Se utilizaron Bsm I y Fok I como restrictasas del gen de VDR, Pvu II y Xba I para el gen de ER y Bal I para el gen de COLIA1. La distribución de las frecuencias se analizó con el test del Chi cuadrado y la asociación con la DMO mediante ANOVA de una vía o test de Student con ajuste de grados de libertad según test de Levene. Los valores de DMO se analizaron con ANOVA con control covariado de edad o prueba de Brown-Forsythe y contraste múltiple post hoc con ajuste de Bonferroni cuando era necesario. Los datos indicaron que la distribución de los genotipos de VDR, tanto en el sitio Bsm I como en el de Fok I, era semejante en los 3 grupos de estudio. Similares resultados se hallaron con los genotipos de ambos sitios polimórficos del gen de ER. Sin embargo, la distribución combinada de los genotipos Bsm I y Fok I de VDR mostraron que el haplotipo BbFF era más frecuente en los PEG que en los controles (23,9% versus 4,7%, respectivamente, $p=0,01$). Este hallazgo se reprodujo tanto en PEG c/CU como en PEG s/CU (19% y 28% respectivamente). En cuanto al polimorfismo de COLIA1, el genotipo ss fue hallado solamente en un niño control (resultado esperable dada la bajísima frecuencia de este genotipo) y no en los niños PEG. En los niños PEG s/CU la frecuencia del genotipo SS fue 72% versus 53% (controles) y 59% (PEG c/CU). El genotipo SS en PEG s/CU estuvo asociado con la más baja DMO, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur ($p=0,034$ y $p=0,014$, respectivamente), compatible con una osteopenia muy franca, especialmente a nivel de fémur. Esta asociación no se observó en los controles ni en los PEG c/CU. En conclusión, el polimorfismo de COLIA1 puede ser de utilidad como predictor de baja masa ósea en los niños PEG s/CU, asociándose el genotipo SS con la más baja DMO.

Variaciones en la columna de mujeres adultas sanas analizadas por morfometría vertebral digital (MVD)

Capiglion R, Montangero V, Aude F, Roldán EJA.

Departamento de Investigaciones Músculoesqueléticas (IDNEU), Buenos Aires, Argentina.

Conocer la incidencia de fracturas vertebrales es dificultoso debido a que estas se diagnostican en forma subjetiva, con sesgos del observador. Un método preciso es la MVD. Se describen aquí parámetros de normalidad por MVD y efectos del envejecimiento en varios indicadores, en mujeres sanas. Se estudian 120 casos, de 38 a 87 años de edad, mediante radiografía frontal y lateral de

columna lumbar y dorsal con técnica estándar, de pie, con potter mural. Se dividen 2 grupos etarios; G1 de 38-59 años (n=55) y el G2 de 60-87 años (n=65). En las placas se estudia la MV, marcando los 6 puntos en cuerpo vertebral lateral y frontal, las alturas vertebrales anterior (HA) media (HM) y posterior (HP) de T4 a L5, y laterales en los frontales (para descartar deformidades). Las mediciones se realizaron por PC, con calliper digital en mm, y factor de corrección. Se halla que la HP aumenta progresivamente desde T4 a L2 (L3 estable), disminuye en L4-L5. La HA y HM aumentan desde T4 a L5. El % de acuñamiento (IA) fue mayor en T6-T8; el % de biconcavidad (IB) fue mayor en T7; el % de compresión (IC) en T8. El aumento medio en HA de T4-T8 fue de 1,13 mm mientras que de T8-L3 fue 10,9mm. El aumento en HP de T4-T8 fue de 2,1mm, en T8-L3 8,9 mm. El aumento del área vertebral entre T4-L3 fue de 6,6 cm² (de 5,4 a 12,0 cm²). La relación HA/HP fue de 5% para las dorsales medias, casi cero en L2-L3 y positiva para L4-L5; debido a que la HA es mayor que la HP. La mayor reducción HA/HP es en T7 (5,2%). Valores cercanos a -2DS muestran que el % de reducción puede ser hasta de 10,4% en algunas dorsales. La comparación entre G1 y G2 muestra que no hay cambios significativos en las alturas. Al comparar los Ángulos de Curvaturas Vertebral (aCV) entre los 2 grupos, IA – IB - IC aumentó significativamente en T8 a T10 en G2, en todas las vértebras. El G2 presenta un aumento en el área de los cuerpos vertebrales, más significativa en T4, L1 y L2, mayor área vertebral en todas las dorsales que las del G1. Los resultados expresan aumento significativo del acuñamiento en el período post-menopáusico luego de los 70 años. La MVD resulta un método objetivo en la cuantificación de las deformidades vertebrales.

Tasas de incidencia de fracturas de cadera osteoporóticas (FXC) en los seis distritos de la ciudad de Rosario.

Morosano ME, Pezzotto SM, Sánchez AJ, Tamaño FV, Masoni AM.

Cátedra de Química Biológica e Instituto de Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR); Centro de Endocrinología de Rosario. Rosario, Argentina.

Objetivos: La ciudad de Rosario consta de seis distritos poblacionales que presentan marcadas diferencias en su estructura demográfica e Indicadores Socio-Sanitarios. Los objetivos de este trabajo fueron: 1.- Calcular las Tasas Globales, Específicas y Ajustadas de Incidencia de FxC en los distritos de Rosario. 2.- Determinar si existe distribución homogénea de FxC en ellos. 3.- Explorar su asociación con indicadores socio-económicos y variables demográficas. Material y métodos: Base de datos del estudio de Incidencia de FxC de Rosario (Osteop. Int., Morosano, Masoni y Sánchez, 2005). Datos poblacionales y socioeconómicos suministrados por Centro de Estadística y Censo de la Municipalidad de Rosario (CEMAR) e INDEC. Indicadores Estudiados: Tasas de Mortalidad, Necesidades Básicas Insatisfechas, Hab./vivienda, Hab./ha, Madres < 20 años, Asentamientos precarios, espacios libres, Nacidos de bajo peso. Análisis Estadísticos: Cálculo de las Incidencias Globales, Específicas por sexo y grupos etáreos y Ajustadas en cada Distrito de Rosario. Correlación entre las Tasas e Indicadores socio-económicos mediante Test de Spearman. Análisis Multivariado utilizando Regresión de Poisson y cálculo de las Razones de Tasas (RR). Resultados: Tabla 1: resume las Tasas Crudas que demostraron diferencias significativas entre los Distritos de la ciudad de Rosario.

Distrito	Incidencia	Relación Mujer/Varón
Norte	73,13	4.2: 1
Centro	72,83	4.3: 1
Sur	45,96	2.5: 1
Noroeste	42,48	3.3: 1
Oeste	30,08	2.9: 1
Sudoeste	27,83	2.9: 1

La Tasa truncada a partir de 65 años en mujeres fue de 618,4/100.000/año y en hombres 203,9/100.000/año. No se halló asociación significativa entre los diferentes indicadores Socio-

Sanitarios y las Tasas en ninguno de los dos sexos. En el análisis multivariado de Regresión de Poisson las Tasas de Incidencia de FxC resultaron ser dependientes del sexo ($p < 0,0001$), edad ($p < 0,0001$), interacción sexo-edad ($p < 0,05$) e independientes del Distrito ($p = 0,61$). Como se observa en la Tabla 2 las Razones de Tasas de Incidencia (RR) en función de la edad son crecientes en ambos sexos. A partir de los 80 años el Riesgo de FxC en mujeres es superior al de varones. En mujeres de 80-84 años el RR es 99 veces mayor que en las mujeres de 50-54 años.

Grupo etario	VARONES	MUJERES
50-54	1.00	1.00
55-59	2.14	0.76
60-64	3.89	2.34
65-69	8.94	9.16
70-74	18.29	21.25
75-79	43.03	42.23
80-84	32.25	99.45
85-89	81.96	134.25

Conclusiones: 1.- Los resultados de este estudio indican que la Incidencia de FxC Osteoporótica tiene una distribución homogénea en la Ciudad de Rosario y no se halla asociada a los Indicadores Socio-Sanitarios. Los efectos hallados en el análisis crudo se deben fundamentalmente a las diferencias de las pirámides poblacionales que conforman los diferentes Distritos de mencionada ciudad. 2.- Los RR aumentan con la edad en ambos sexos, a partir de los 80 años dicho aumento es superior en las mujeres.

Evaluación densitométrica de una población de pacientes en hemodiálisis: correlación con variables clínicas y bioquímicas.

Guelman R¹, Rosa Diez G², Buttazzoni M¹, Heguilén R³, Lizarraga A², Mombelli C², Plantalech L¹

1.Servicios de Endocrinología 2.Servicio de Nefrología. 3.Hospital Fernández 1.2.Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Objetivo: Evaluar la densidad mineral ósea (DMO) de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) y establecer variables asociadas. Población y métodos: Se evaluaron 88 pacientes con IRC en HD: 42 mujeres de 56,2±2,5 años- 8 premenopáusicas (PreM) y 34 posmenopáusicas (PoM)-y 46 varones (53,4±2,4 años). El tiempo de HD de la población fue de 3,2±0,4 años. Se determinaron: PTH intacta, parámetros del metabolismo óseo y mineral. Se clasificó el grado de debilidad muscular en: No debilidad (NoD), debilidad de cintura escapular (DE), pelviana (DP) o ambas (DEP) mediante interrogatorio específico. La DMO se evaluó por DXA (Prodigy) en Cuerpo Entero (CE), Radio Ultradistal (RU), Radio 33% (R33), Raquis Lumbar (RL), Cuello Femoral (CF), Trocánter (TF), Fémur Proximal (FP). Causas de IRC: diabetes (DBT), Poliquistosis Renal (PQR), nefroangioesclerosis (NAE) y otras. Se comparó la DMO de subpoblaciones de pacientes con (Fx) o sin fracturas no vertebrales y con o sin hiperparatiroidismo secundario (HPT) grave en tratamiento médico o quirúrgico (PTX). Resultados: Expresados como X±ES.

Tabla 1: Densitometría:

REGIÓN	VARONES	MUJERES PreM	MUJERES PoM
	Z-score	Z-score	Z score
CE	-1,2±0,2	-0,8±0,6	-0,6±0,2 §
CF	-0,8±0,1	-0,4±0,7	-0,5±0,2
TF	-1,3±0,1	-1,1±0,5	-0,9±0,2
FP	-0,8±0,2	-1,1±0,6	-0,9±0,2
RL	-0,6±0,2	-0,3±0,8	-0,05±0,3
RU	-0,5±0,3	-1,6±0,7	-0,3±0,3
R33	-1,1±0,2	-2,1±0,3	-1± 0,2 *

§: V. vs. PoM; p<0,05; *: PreM vs. PoM p< 0,05

Tabla 2:

Etiología (n)	CF (Z-score)	RL (Z-score)
DBT (12)	-1,4±0,3	-0,4±0,5
PQR (13)	-1±0,2	-1,3±0,1
NAE (23)	-0,6±0,2	-0,1±0,4
Otras (40)	-0,4±0,2	-0,1±0,3
p	<0,05	n.s.

Se comprobó disminución de la DMO del hueso cortical en varones y mujeres PreM (Tabla 1). Las mujeres PreM presentaron DMO disminuida en relación a las mujeres PoM. El Z-score de CF de los pacientes con Fx fue menor que el de los no fracturados (-1,2±0,2 vs -0,7±0,2; p<0,01). Los pacientes con HPT grave, en tratamiento médico o PTX, presentaron DMO de R33 disminuida en relación con los euparatiroides (Z-score: -1,7±0,2 vs -0,5±0,2; p<0,001; Z-score: -2±0,3 vs -1,1±0,2; p<0,05, respectivamente). La debilidad muscular influyó directamente sobre la DMO en FP: (Z-score FP: ND: -0,7±0,1; DE: -1,4±0,8; DP: -1,4±0,3; DEP: -1,8±0,4; p<0,05). De acuerdo a etiología de IRC, se observó disminución significativa de la DMO del CF en DBT vs otras etiologías. En RL, la DMO de pacientes con PQR evidenció una disminución importante respecto de otras etiologías, pero n.s. (tabla 2). En la población total se verificó una correlación directa entre el Z-score de R33 y la edad: R: 0,47; p<0,0001 e inversa con PTH: R=-0,22; p<0,05. El efecto deletéreo del tiempo en HD se observó en R33: R:-0,32; p<0,01. Conclusiones: En los pacientes con IRC en HD, el hueso más afectado es el cortical y se adscribe al HPT. Según la etiología de la IRC, se verificó disminución de la DMO de CF en los diabéticos. El riesgo de Fx se relacionó en forma significativa con la disminución de la DMO. La DMO del hueso cortical, expresada en el R33, fue un marcador indirecto del grado de HPT, como se observó en los pacientes con HPT grave (en tratamiento médico o quirúrgico). Se comprobó mayor compromiso óseo en la población de menor edad, principalmente en las mujeres PreM. Por otra parte, la correlación positiva de la DMO de R33 con la edad se adscribe al menor grado de HPT que presentan los más añosos. La mayor fuerza muscular preservó la DMO del fémur proximal.

Densidad mineral ósea lumbar (DMO) en niños y adolescentes afectados de lupus eritematoso sistémico juvenil (LES).

Tau C¹, Russo R², Katsicas MM².

1. *Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología y 2. Reumatología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.*

Osteopenia y fracturas se presentan en el curso de enfermedades reumatológicas durante la niñez y adolescencia. Existen pocos datos sobre el estado óseo en pacientes con LES juvenil. Se analizaron 22 niños y adolescentes (20 F y 2 M) afectados de lupus eritematoso sistémico, Edad (X±DS): 14±2.6 años (rango 8.3-18.5). Peso (Z-score): -0.1±1.5 (-2.84 a +2.68), Talla (Z-score): -1.0±1.1 (-3.2 a +0.75). Los pacientes estaban tratados con metilprednisona y otras drogas. Llevaban 2.1±2.1 años desde el diagnóstico de LES (0.2-9.3 años) y 1.8±2 años desde el inicio del tratamiento corticoideo. Habían recibido en promedio 16.4±12.2 g de metilprednisona al momento del estudio. Al iniciar el tratamiento corticoideo, 17 pacientes recibieron suplemento de calcio de 0.5 a 1 g/día, y 20 recibieron 1500 a 3500 UI de vitamina D/día. La ingesta de calcio por lácteos de todos los pacientes fue de 450±350 mg/día. Quince mujeres habían tenido la menarca (7 antes del diagnóstico de LES), y los 2 pacientes de sexo masculino eran prepúberes al momento del estudio. Una densitometría ósea lumbar L2-L4 (Lunar) y análisis bioquímicos en sangre para calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasas alcalinas (FA), creatinina (Cr), 25-hidroxivitamina D (25OHD) y parathormona (PTH), y calciuria de 24 hs (UCA), fueron realizados en todos los pacientes. Dieciséis pacientes tenían además compromiso renal (glomerulonefritis lúpica), 2 presentaron pericarditis, 1 enfermedad celíaca y 1 hipotiroidismo. Catorce (14/22) niños presentaron dolores óseos en el curso de la enfermedad. La DMO de todos los pacientes fue de 0.85±0.17 g/cm² y el Z-score -1.7±1.4. Dieciséis pacientes (73%) tuvieron el Z-score DMO por debajo de -1 y, 9 pacientes (41%) por debajo de -2. El DMO-Z-score estaba directamente correlacionado con la edad (r:-0.46, p<0.03) y con el suplemento de calcio (p<0.03), e inversamente con la dosis acumulada de corticoides (r:-0.83, p<0.001). De los 5 pacientes con escaso suplemento de calcio, 4 tuvieron DMO-Z score por debajo de -2.5. No hubo relación estadística entre la DMO-Z-score y los Z-score de peso y talla, el tiempo desde el diagnóstico ni la duración del tratamiento. Una adolescente de 15.7 años que tuvo dolor espinal con disminución de altura de cuerpos vertebrales en la radiografía de columna, su DMO-Z-score fue de -3.1 y presentó retraso de menarca. Una paciente tuvo insuficiencia renal (creatinina de 2.24 mg/dl) e hipocalcemia (7.8 mg/dl) y valores de PTH elevados (203 pg/ml). El resto de los pacientes tuvo valores normales de laboratorio: Ca: 9.3±0.6 mg/dl, P: 4.3±0.4 mg/dl, FA: 192±74 UI/L, Cr: 0.68±0.13 mg/dl, 25OHD: 31±8 ng/dl, PTH, 36±17 pg/ml, UCa: 1.3±1.1 mg/kg/día. Conclusión: la densidad mineral ósea lumbar de niños y adolescentes con LES estaba francamente disminuida. La osteopenia estaba relacionada en forma directa con la edad y el aporte de suplemento de calcio, y, en forma inversa, con la dosis acumulada de corticoides.

Osteopenia trabecular por QCT en pacientes con lesiones medulares (LME)

Capiglioni R, Montangero V, Aude F, Luchini R, Roldán EJA.

Instituto de Tecnologías Especiales. Universidad Abierta Interamericana, Sede Regional Rosario. Argentina.

Los estudios con absorciometría duál (DEXA) para la evaluación de osteoporosis por desuso, post LME, describen pérdida general de densidad mineral ósea (DMO), excepto en la columna lumbar. La aparente conservación de la masa ósea vertebral en la LME es contradictoria y no ha sido vista en otras osteoporosis secundarias a trastornos metabólicos, a pesar de que los marcadores de resorción y formación ósea se encuentran respectivamente elevados y disminuidos. Las formaciones de hueso heterotópico afectan las mediciones de DMO por DEXA, ya que se trata de una técnica bi-dimensional. El hueso trabecular está más severamente afectado en la mayoría de las formas de osteoporosis, y se encuentran enmascaradas por el hueso cortical, aspecto que disminuye la sensibilidad para detectar tempranamente la pérdida de hueso en ese sitio. Para eludir esas deficiencias técnicas 5 sujetos con LME fueron estudiados por tomografía computada cuantitativa (QCT), efectuando cortes adicionales en la zona media de las vértebras, con un espesor de 10mm, en forma paralela a la placa terminal de cada hueso. Se usó calibración

simultánea con phantom mineral de referencia externo. En las determinaciones de vDMO, no se incluyó a patrones trabeculares anormales, (fracturas, restos óseos, depósitos quirúrgicos, etc.) que son fáciles de identificar y descartar por QCT. En cada paciente se seleccionaron 4 vértebras desde T12 a L4. La vDMO media del hueso trabecular y cortical, fue comparada con la de referencias normales de la misma edad (VRE). La DMO media del hueso trabecular en los cuerpos vertebrales se halló más baja que en los VRE en un 57,3% ($p < 0,001$, test t). Se concluye entonces que los casos con LME presentan osteopenia, identificable con QCT, requiriendo intervención terapéutica regional.

2008

Morbi-mortalidad en pacientes con fractura de cadera pertenecientes a un sistema cerrado de salud al año de seguimiento.

Diehl M¹, Beratarrechea A², Saimovici J², Pace N⁴, Figar S², Langlois E², Cámara L^{2,3}, Sancineto C, Piccaluga F³, Plantalech LC¹.

1.Servicios de Endocrinología, Sección Osteopatías Metabólicas, 2.Clínica Médica, 3.Ortopedia del Hospital Italiano de Buenos Aires, 4.Area de Programas Médicos del Plan de Salud. Argentina.

Introducción: La fractura de cadera (FC) se asocia a un aumento de la mortalidad con tasas reportadas entre el 15-30% al año. Hay pocos datos registrados de morbi-mortalidad y frecuencia de nueva FC en Argentina. El objetivo de este estudio fue evaluar la mortalidad, las reinternaciones y la frecuencia de una segunda FC en la población de pacientes pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se identificaron los pacientes internados por una FC en el año 2006 utilizando datos de la Historia Clínica Electrónica (HCE) de pacientes con fractura de cuello femoral o trocantérica codificadas con la clasificación ICD-9. La cohorte fue seguida desde la fractura hasta la fecha de su muerte o el 1º de abril de 2008. La mortalidad fue evaluada por reporte del estado vital y las internaciones, utilizando las bases de datos secundarias de la HCE. Las tasas están expresadas como 100/pacientes-año (/100 p-año) con 95% IC. Los modelos de riesgo proporcional de Cox uni y multivariado fueron utilizados para el análisis de sobrevivencia. Las variables basales incluidas en el modelo fueron: edad, sexo, tipo de FC, duración de la estadía hospitalaria, número de reinternaciones, internaciones durante el primer mes luego de la FC y durante el seguimiento, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, dislipemia, diabetes, insuficiencia renal crónica y tabaquismo. **Resultados:** Se internaron 126 pacientes por FC durante el 2006. La edad media era de 79.4 (8.7) años y el 78.5% era de sexo femenino. Presentaban las siguientes co-morbilidades: hipertensión arterial 84.9%, dislipemia 33.3%, diabetes 11.9%, tabaquismo 16.7%, accidente cerebrovascular 15%, insuficiencia cardíaca congestiva 15%, insuficiencia renal 6.35%. El seguimiento medio fue de 1.51 (0.56) años. Un 1,58% de los pacientes fueron perdidos. La mortalidad durante la internación inicial fue 1,58% (n:2). El 16,2% de los paciente murió al año de la FC (n:20) y un 21.9% de los pacientes murió durante el período de seguimiento (n:27). La tasa de mortalidad fue 14.43/100 p-año (IC 95% 9,9-21,05). Un 50.8% de los pacientes con FC fueron re-internados, el 16.7% en el primer mes. Las causas fueron: ortopédicas 22.89% (nueva fractura de cadera, fractura peri-protética, requerimiento de una nueva cirugía); infecciosas 24,09% (neumonía, infección urinaria, infección de la herida, osteomielitis); cardiovasculares 9,64%; trombosis venosa profunda 8,43% y varias 34,94%. La tasa de FC contralateral fue de 4,76 % (n=6) siendo el tiempo promedio entre ambas fracturas de 141,6 días con un rango entre 54 y 343 días. Todas las pacientes con segunda FC eran mujeres y se encontraban con vida al final del seguimiento. El sexo masculino [HR de 3.01 (1.26-7.2)], la edad [HR 1.08 (1.02-1.14) por cada año de aumento] y el número de re-internaciones [HR 1.22 (1.08-1.47)] fueron los predictores de mortalidad en el análisis multivariado. **Conclusión:** Más de la mitad de la población requirió una hospitalización durante el seguimiento. Un 4,76 % de los pacientes presentó una segunda FC. La mortalidad al año de padecer una FC en esta población (16,2%) se encuentra dentro de los valores descriptos a nivel mundial. La edad avanzada, el sexo masculino y el número de reinternaciones fueron factores asociados a un mayor riesgo de muerte.

Osteoporosis secundaria a enfermedad de Cushing ectópico durante la adolescencia.

Arias Cau AC, Insua C, Brunetto OH.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La optimización del pico de masa ósea (PMO) durante la adolescencia es fundamental para prevenir el desarrollo de osteoporosis en la vida adulta. Es por ello que las enfermedades que afectan el esqueleto durante la infancia y la adolescencia adquieren particular importancia. El hipercortisolismo endógeno es una causa de presentación poco frecuente de osteopenia en pacientes pediátricos. **Objetivo:** Presentar la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en un niño de 12 años con enfermedad de Cushing ectópico. **Caso:** Paciente masculino de 12 años, derivado para estudio por obesidad e hipertensión arterial. Al examen físico presentaba obesidad (<95 P), talla P50-75, Tanner IV (testículos 15 ml bilateral) y clínica compatible con síndrome de Cushing. Se realizan estudios y se diagnostica enfermedad de Cushing ectópico, secundario a carcinóide de pulmón. La evaluación mineral ósea al momento del diagnóstico mostró: calcemia: 9 mg/dl, P: 5.2 mg/dl, PTH: 95 pg/ml, calciuria: 0.64 mg/kg/día, vitamina D: 26 ng/ml. Densitometría ósea (DEXA) columna lumbar (L2-L4): 1.025 g/cm² (Z score -2.3). Inicio tratamiento con Calcio y Vitamina D y se realiza extracción del tumor. Presenta recaída de su enfermedad a los 6 meses de la Cx y dado el cuadro de hipercortisolismo persistente se realiza suprarrenalectomía bilateral. Posteriormente el paciente reinicia su pubertad, continua con tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D. Luego de tres años desde su diagnóstico inicial el paciente recupera su masa ósea con DEXA normal (DMO: 1.620 g/cm², Z score -0.6). **Conclusión:** la osteopenia relacionada con la exposición prolongada a glucocorticoides de origen endógeno en nuestro paciente mejoró con el tratamiento definitivo de la enfermedad de Cushing, conjuntamente con el aporte de calcio y vitamina D y el efecto positivo del reinicio del desarrollo puberal.

Densidad mineral ósea (DMO) corporal total y L2-L4 antes y después de la pubertad en niños con fenilketonuria (PKU).

Cassinelli H, Fraga C, Keselman A, Gruñeiro L, Chiesa A.

División de Endocrinología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Fundación de Endocrinología Infantil. Buenos Aires, Argentina.

La PKU se trata con una dieta pobre en fenilalanina (phe) y un sustituto proteico sin éste aminoácido. En estos pacientes se ha descrito pobre mineralización ósea influenciada por el estado nutricional. Para estimar la mineralización ósea lograda con nuestro tratamiento nutricional 16 niños PKU prepuberales (PP) (9.4±1.4 años) y 11 en pubertad tardía (P) (13.8±1.2 años) diagnosticados tempranamente fueron evaluados con DMO corporal total (T) y Lumbar (L2-4) realizada por DEXA y expresada como Z-score de niños argentinos normales. Las recomendaciones de proteínas, calcio y Vit D en todos ellos fueron cubiertas con el sustituto (80% de recomendación proteica) y en los >8 años con suplemento cálcico 8 niños realizaron seguimiento longitudinal y su evolución fue comparada con prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. Se estimó la correlación entre T, L2-4DMO y talla, IMC, tolerancia a la phe, phe sérica previa, adecuación del control metabólico para cada periodo y ganancia de talla puberal. TDMO en PP fue 0.02±0.7 y L2-4:-0.34±0.6 mientras que en P TDMO:-0.38±0.9 y L2-4:-0.46±1.2. No hubieron diferencias (n:8) en TDMO (PP:0.09±0.8 vs P:-0.08±0.8) o L2-4 (PP:0.29±0.7 vs P:-0.10±1.2) Hubo una correlación significativa entre TDMO y L2-4 con la talla en ambos periodos: PP y P r0.75 y 0.83. (p<0.01) y de L2-4 con la ganancia de talla puberal r0.70 p<0.01. **Conclusión:** La DMO T y L2-4 antes y después de la pubertad fueron normales en nuestros pacientes sugiriendo un tratamiento adecuado. El crecimiento durante la infancia y pubertad se relacionó positivamente con el estado óseo.

Evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en varones con hipogonadismo de inicio tardío (HIT).

Costanzo P, Proietti A, Galich A, Knoblovits P.

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

El HIT es una entidad cuya prevalencia aumenta con la edad debido a la disminución en la actividad del eje gonadal masculino asociada con el envejecimiento y la presencia de enfermedades crónicas. Se ha demostrado que los valores de DMO en pacientes añosos correlacionan positivamente con los valores de estradiol, mientras que los resultados con testosterona total (TT) y biodisponible (TB) son dispares. Algunos estudios demuestran menor DMO en cadera en pacientes añosos con déficit de TT y/o estradiol, sin embargo es aún controversial el impacto del HIT sobre la DMO. Objetivos: 1) Evaluar valores de DMO en varones con HIT y compararlos con controles eugonádicos. 2) Correlacionar los valores de TT y TB con la DMO. 3) Analizar la prevalencia de osteoporosis (OP) en pacientes con HIT. Material y métodos: Se evaluaron 40 varones con HIT (GH) sin tratamiento de reemplazo y 23 varones sin hipogonadismo como grupo control (GC) apareados por edad e índice de masa corporal (IMC). Se excluyeron pacientes con hipercalcemia, enfermedad celíaca, enfermedades crónicas o que tomaran medicación que altere la DMO. Se evaluó peso (kg) y talla (m) para el cálculo de IMC: peso/talla^2 (kg/m^2). Se consideró la DMO de raquis (R), cuello femoral (CF) y trocánter (Tr) en equipos Lunar DPX y Lunar Prodigy. Se compararon los valores de DMO por Lunar DPX en pacientes con HIT ($n=19$) versus GC ($n=7$) y DMO por Lunar Prodigy en pacientes con HIT ($n=21$) versus GC ($n=16$). Se definió HIT con síntomas compatibles, niveles bajos, confirmados, de TT (RIA DSL, normal: 2.8-8.8 ng/mL) y/o TB (cálculo de Vermeulen, normal: 0.8-6.0 ng/mL) y habiendo descartado otras etiologías. Análisis estadístico: Instat GraphPad versión 3.01, se utilizó test de t para muestras no apareadas y Chi cuadrado. Los datos se presentan como $\bar{X} \pm \text{DE}$. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Resultados: No se hallaron diferencias en edad e IMC entre GH y GC, ya sea evaluados con DPX o Prodigy: GH DPX 57.3 ± 7.2 vs GC DPX 55.6 ± 5.5 años y GH DPX 27.6 ± 2.5 vs GC DPX 26.5 ± 1.1 kg/m^2 ; GH Prodigy 71.6 ± 8.1 vs GC Prodigy 67.7 ± 5.4 años y GH Prodigy 25.9 ± 3.8 vs GC Prodigy 26.7 ± 2.8 kg/m^2 , respectivamente. Los pacientes con HIT presentaron menores niveles de TT: GH DPX 3.5 ± 1.6 vs GC DPX 4.5 ± 1.0 ng/mL, $p = \text{ns}$ y GH Prodigy 2.4 ± 0.9 vs GC Prodigy 4.2 ± 1.3 ng/mL, $p < 0.0001$ y menores niveles de TB: GH DPX 0.6 ± 0.1 vs GC DPX 1.4 ± 0.6 ng/mL, $p = 0.01$ y GH Prodigy 0.4 ± 1.7 vs GC Prodigy 1.5 ± 0.6 ng/mL, $p < 0.0001$. Los pacientes con HIT tuvieron menor DMO por DPX en R: GH 1.105 ± 0.160 vs GC 1.232 ± 0.160 g/cm^2 , $p = 0.04$; no se observaron diferencias en CF ni en Tr: GH 0.922 ± 0.148 vs GC 0.923 ± 0.093 g/cm^2 y GH 0.854 ± 0.128 vs GC 0.860 ± 0.114 g/cm^2 , respectivamente. Los pacientes con HIT tuvieron menor DMO por Prodigy en CF: GH 0.793 ± 0.123 vs GC 0.905 ± 0.125 g/cm^2 , $p = 0.005$; no se observaron diferencias en R ni en Tr: GH 1.109 ± 0.211 vs GC 1.144 ± 0.132 g/cm^2 y GH 0.767 ± 0.132 vs GC 0.817 ± 0.094 g/cm^2 , respectivamente. No se observó correlación entre TT ni TB con DMO en R, CF y Tr. Se observa mayor prevalencia de OP en pacientes de mayor edad (Prodigy) con HIT vs GC en R: 31.5% vs 0%, $p = 0.04$; CF: 47.6% vs 0%, $p = 0.02$ y Tr: 33.3% vs 0%, $p = 0.04$; respectivamente. No se observaron diferencias en la prevalencia de OP en R, CF y Tr evaluados con DPX. Conclusiones: Observamos menores valores de DMO en R en varones con HIT medidos por Lunar DPX y menores valores de DMO en CF en varones con HIT medidos por Lunar Prodigy. Cabe destacar que los pacientes y controles evaluados por Lunar DPX eran más jóvenes que los evaluados por Lunar Prodigy (en este grupo podrían no haberse observado diferencias en R debido a la presencia de artrosis o calcificación de aorta cuya prevalencia aumenta con la edad y sobreestima los valores de DMO). No hallamos correlación entre TT y TB con DMO. Los pacientes añosos con HIT tienen mayor prevalencia de OP en raquis y cadera y por lo tanto mayor riesgo de fractura.

Discordancia en el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia en las regiones columna y cadera.

Musacchio HM, Vicco MA, Zanuttini B, César L.

Centro de Tecnología Diagnóstica, Santa Fe. Escuela de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Argentina.

Introducción: El propósito de este trabajo fue determinar la concordancia en el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia mediante densitometría ósea en las regiones columna AP y cuello femoral. **Métodos:** Se estudió retrospectivamente una base de datos de densitometrías efectuadas con un densitómetro Lunar DPX-L en las regiones columna AP y cadera a pacientes consecutivas de sexo femenino. Se midió la densidad mineral ósea (DMO) del promedio de las vértebras L2-L4 y del cuello femoral respectivamente y se calculó el r de Pearson entre ambas variables para toda la población y en grupos categorizados por edad (menos de 55 años; 55 a 70; más de 70). Se categorizaron las pacientes densitométricamente en: 1) Osteopenia significativa (OPN; menos de -2 DE del pico de masa ósea) y osteoporosis (OPS; menos de -2,5 DE). Se determinó el porcentaje de pacientes que presentaban OPN u OPS en una de las regiones y no en la otra. Se calculó el índice kappa entre ambas categorías y la correlación bivariada entre la DMO de columna y cuello femoral. **Resultados:** Se analizaron los resultados de 3713 pacientes (edad=59±10 años) con densitometrías de ambas regiones (columna y cadera). Presentaron OPN solamente en columna 967 (26%) y solamente en cadera 615 (16,6%). Presentaron OPS en cualquiera de las regiones 683 ptes; en columna solamente 586 pacientes (15,8%) y en cadera 255 (6,9%). De las 967 con OPN en columna, solamente 381 (39%) también la presentaban en cadera. De las 586 con OPS en columna solamente 158 (27%) también tenía OPS en cadera. Los índices kappa fueron de 0,35 y 0,31 para columna y cadera respectivamente. La correlación entre la DMO de columna y cuello femoral fue moderada ($r=0,60$); similares resultados se obtuvieron al analizar los 3 grupos etáreos (menos de 55 años $r=0,63$; 55 a 70 años $r=0,58$; más de 70 años $r=0,50$). **Conclusiones:** La determinación de la DMO en una sola región no es adecuada para la clasificación densitométrica de las pacientes, y los resultados fueron aún menos confiables en el grupo de más de 70 años, el que mostró la menor correlación entre la DMO de ambas regiones.

Factores de riesgo más relevantes en el incremento de la probabilidad de disminución de la densidad mineral ósea en mujeres perimenopáusicas.

Torresani ME, Oliva ML, Rossi ML, Maffei L.

Cátedra I de Dietoterapia del Adulto Carrera de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; Consultorios Asociados de Endocrinología. Argentina.

Muchas investigaciones han demostrado que ciertos factores o parámetros clínicos en una mujer son factores de riesgo asociados a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Los cambios corporales producidos durante la perimenopausia se asocian al aumento de grasa abdominovisceral, y por ende al incremento del IMC siendo estos factores determinantes de mayor riesgo metabólico y cardiovascular en esta etapa. Hasta la fecha no hay trabajos que asocien los factores de riesgo cardiometabólicos y la disminución de la DMO, por lo cual además de las variables ya conocidas y estudiadas, se incorporan variables de riesgo metabólico en este trabajo de investigación. **Objetivo:** Estimar cuáles son los factores de riesgo más relevantes en el incremento de la probabilidad de la disminución de la DMO en mujeres perimenopáusicas. **Metodología:** Se llevó a cabo un diseño analítico multivariado. Muestra consecutiva de 98 mujeres (entre 40 y 65 años) que concurren por primera vez a la consulta nutricional (14,3% premenopáusicas con edad promedio de 51,14±2,5 años y 85,7% postmenopáusicas con edad promedio de 57,27±4,8 años). La edad promedio de menopausia fue de 48±4,5 años. En cuanto al estilo de vida el 64,2% no realizaba actividad física de forma regular y solo el 10,2% eran tabaquistas. Se analizaron las siguientes variables: independientes: edad (mayor a 50), estadio menopáusico, IMC (> 27.3), circunferencia de cintura (> 88 cm), tabaquismo, sedentarismo (falta de AF regular por lo menos 2 veces a la semana), terapia de reemplazo hormonal y hormona tiroidea. Variable dependiente: Densidad mineral ósea disminuida, determinada por densitometría

ósea (equipo versión Lunar Prodigy), según los criterios de la OMS, aceptados y aprobados por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), considerando la medición de la región lumbar (L2-L4) y cuello femoral izquierdo, ambos expresados en valores de T-Score. Se consideró DMO disminuida cuando la puntuación T fuera igual o inferior a -1DE . Se realizó medición directa de Peso, Talla y CC según técnicas estandarizadas. Los datos del hábito tabáquico y la actividad física se obtuvieron por interrogación directa. El análisis estadístico se realizó con programa SPSS 11.5, con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó análisis de regresión logística multivariado para las variables correspondientes con valor $p < 0.05$. Resultados: Del análisis de las variables independientes con la aparición del evento (DMO disminuida) encontramos que la presencia del estadio postmenopáusico y el sedentarismo son factores de riesgo en la aparición de dicho evento en forma independiente: Postmenopausia (OR= 4,78 IC 95 (1,3-17,5)); Sedentarismo (OR= 3,2 IC 95 (1,2-8,3)). Las demás variables independientes no se asocian con la DMO disminuida. Conclusiones: El estadio postmenopáusico y el sedentarismo son los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de disminución de la DMO en mujeres perimenopáusicas en forma independiente. Por lo tanto desde la prevención primaria el primer factor puede ser retrasado con la indicación de la terapia de reemplazo hormonal, y el segundo puede ser modificado mediante una correcta y oportuna prescripción de actividad física. Los factores cardiometabólicos incorporados en el análisis estadístico (IMC y CC) no aportan datos relevantes para ser tenidos en cuenta en la influencia de la disminución de la DMO, a pesar de ser factores tan prevalentes en esta etapa biológica de la mujer.

2009

Importancia relativa de las modificaciones del contenido mineral óseo (CMO) y del área (A) en la determinación del descenso de la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral (CF) en la postmenopausia.

Claus Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Pozzo MJ

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

La DMO del CF experimenta un descenso más acelerado a partir de la perimenopausia durante los primeros 5 a 7 años. En el presente estudio nos propusimos investigar el comportamiento del CMO y del A (las dos magnitudes determinantes de la DMO) a lo largo de la vida a partir de la edad en que la mayoría de las mujeres se encuentran perimenopáusicas. Material y métodos: En estudio observacional y transversal se evaluaron 191 mujeres estudiadas en el contexto de un examen de rutina de su salud ósea. Se midieron con un equipo DXA (Lunar Prodigy) la DMO (g/cm^2), el CMO (g) y el A (cm^2) del CF izquierdo. La influencia de la edad sobre estas tres variables se evaluó mediante test de regresión de Pearson en toda la población y en dos grupos etarios: grupo 1 < 60 y grupo 2 ≥ 60 años, asumiendo que a los 60 años la mayoría de las mujeres se encuentran entre 5 y 7 años postmenopausia. La diferencia entre las medias de ambos grupos se evaluó mediante el test-t de Student. Resultados: La edad ($X \pm 1\text{DS}$) fue 63 ± 11 , 51 ± 6 y 70 ± 7 años para toda la población, grupo 1 (n:73) y grupo 2 (n:118) respectivamente. Los coeficientes de correlación (r) de DMO, CMO y A vs. edad en toda la población fueron -0,49, -0,32 y 0,26 respectivamente (todos $p < 0,001$). En el grupo 1 la correlación fue significativa (negativa) para DMO y CMO pero no para A, mientras que en el grupo 2 fue significativa para DMO (negativa) y A (positiva) pero no para CMO. El coeficiente de regresión (CR) de la DMO estuvo determinado en un 92% por el descenso del CMO y en un 75% por el incremento del A en los grupos 1 y 2 respectivamente. El CR de la DMO del grupo 1 (-0,0076) es mayor que el del grupo 2 (-0,004) en valores absolutos. Tanto en el total de la población como en el grupo 2, la edad se mantuvo como una variable significativa en un modelo multivariado que incluyó talla y peso. Las diferencias de las medias ($\pm \text{DS}$) entre los grupos 1 y 2 para DMO ($0,897 \pm 0,11$ vs. $0,80 \pm 0,10$), CMO ($4,2 \pm 0,7$ vs. $3,8 \pm 0,5$) y A ($4,69 \pm 0,3$ vs. $4,81 \pm 0,3$) fueron significativas ($p < 0,01$). Conclusiones: La DMO del CF disminuye con el aumento de la edad a partir de la perimenopausia. La pérdida de masa ósea sería la principal responsable del descenso durante los primeros años, mientras que el aumento del área lo sería en los años posteriores.

Osteoporosis en un paciente con enfermedad de Thomsen.

Bagur A¹, Levy M², Oliveri B¹.

1.Sección Osteopatías Médicas. 2.Departamento de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Thomsen es una enfermedad muscular herencia autosómica dominante poco frecuente. Se caracteriza por un desorden hereditario de los canales de cloro (gen CLCN1 en cromosoma 7) que ocasiona un retardo en la relajación de los músculos esqueléticos. El espectro fenotípico de la miotonía congénita puede variar desde una miotonía leve diagnosticada solo en el exámen clínico a la forma severa e invalidante con debilidad y miopatía. La presentación del caso clínico tiene por objetivo describir un paciente con enfermedad de Thomsen y osteoporosis como así también la respuesta obtenida con el tratamiento con bisfosfonatos. Se estudió un hombre de 54 años quién consultó al médico clínico por dolor óseo inespecífico. Al ser estudiado presentó una densidad ósea muy disminuida para su edad y el profesional deriva al paciente al especialista en enfermedades metabólicas óseas. Se realizaron los siguientes estudios: densidad mineral ósea (DMO, Lunar DXA) de columna lumbar (CL), fémur proximal (FP) y esqueleto total (ET), radiografías de columna dorsal y lumbar (frente y perfil) y marcadores óseos: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea (FAO), PTH, 25OHD, crosslaps (CTX) en suero y calcio/creatinina en orina de 24 hs. Se descartaron causas secundarias de osteoporosis mediante determinaciones bioquímicas: tiroidea, renal, hepática, hematológica, hipogonadismo y mieloma múltiple. Los estudios realizados se encontraron dentro de límites normales. El paciente tiene 4 hermanos, 3 de ellos con enfermedad de Thomsen y 4 hijos (sin síntomas de la enfermedad). No se ha estudiado aún la presencia de osteoporosis en los familiares. La DMO basal fue: CL 0.675 g/cm² (Z score -4.2), FT 0.604 g/cm² (Z score -4.0) y ET 0.888 g/cm² (Z score -4.2). En las radiografías se observó un acuñamiento vertebral en D7. Los resultados bioquímicos a destacar fueron: FAO 143 UI/L (VN hasta 95), y CTX 402 ng/l, en el límite superior de los valores normales (VN 14 a 450). Se realizó el diagnóstico de osteoporosis asociada con enfermedad de Thomsen y el paciente comenzó su tratamiento con Ibandronato 150 mg por mes y calcio 1.000 mg/día. Después de 1 año, la DMO aumentó +7.0% en CL y +7.3% en FT. No hubo cambios significantivos en el ET. El paciente mejoró los síntomas y se mantuvo sin dolores óseos hasta la última consulta. No presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento. Conclusión: Esta es la primera descripción de la asociación de osteoporosis con enfermedad de Thomsen. La osteoporosis podría ser parte del cuadro clínico de la enfermedad. Por lo mencionado, sería importante que el estudio de la salud ósea forme parte de los estudios que se realicen a estos pacientes.

2010

Análisis del impacto diferencial de modificaciones del diseño arquitectónico y de la calidad del material mineralizado sobre la resistencia ósea en hombres y mujeres pre- y post-menopáusicas.

Reina P, Feldman S, Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF.

Centro de Estudio de Metabolismo Fosfocálcico, CEMFoC/UNR/CONICET, Rosario. Argentina.

Hace tiempo establecimos y validamos el primer indicador no invasivo de la resistencia ósea (*Bone Strength Index*, BSI) aplicado a huesos largos en flexión, que resultaba del producto de dos indicadores tomográficos: uno de la calidad mecánica del material cortical (vCtDMO), y el otro de la eficiencia del diseño diafisario (momento de inercia seccional calculado para flexión ántero-posterior, xMI; *Bone* 18:97,1996). La experiencia ha indicado que esos dos factores presentan variancias intra e interindividuales muy distintas: mucho menores para la vCtDMO que para cualquier MI. Hoy podemos determinar, empleando pQCT, MIs optimizados (maximizados) por rotación de la imagen previa al análisis, calculados para flexión ántero-posterior o lateral, y para torsión (xMI_{max}, yMI_{max}, pMI_{max}, respectivamente). La variancia de los MI_{max} es menor que la de los MIs clásicos, pero aun sigue siendo mucho mayor que la de la vCtDMO. Esta desigualdad plantea problemas prácticos, debido al diferente impacto que la variación de cada factor tiene sobre los BSIs para flexión o torsión, o sobre otros indicadores derivados, como el *Stress-Strain Index* (SSI,

para torsión), dados sus muy diferentes rangos naturales de valores. Para neutralizar ese problema, y para mejorar la interpretación del impacto mecánico de las variaciones de la $vCtDMO$ y de los MI_{max} inducidas por cualquier tratamiento, este trabajo aproximó una comparación aplicable entre esos impactos, mediante dos procedimientos analíticos sucesivos: 1. análisis de correlación múltiple entre cada indicador de resistencia ($xBSI$, y_a ; $yBSI$, y_b ; $pBSI$, y_c ; SSI , y_d) y sus dos determinantes matemáticos (xMI_{max} , yMI_{max} ó pMI_{max} , x_1 ; $vCtDMO$, x_2), determinando los respectivos coeficientes de correlación parciales, r_1 , r_2 , para cada y ; y 2. cálculo de los correspondientes coeficientes de regresión, b_1 , b_2 , en cada caso, estandarizados en base a la expresión de x_1 y x_2 en unidades de DS de su media, para homogenizar sus rangos de variación. Ese análisis se aplicó a datos de MI_{max} y de $vCtDMO$ obtenidos de *scans* de pQCT (*Stratec XCT-2000*) tomados al 38% de la altura tibial en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP normales y sanos. Conforme la naturaleza matemática de las asociaciones estudiadas, los coeficientes de correlación r parciales obtenidos fueron siempre superiores a 0,9. Los coeficientes de regresión b , en cambio, variaron entre grupos y para cada uno de los dos determinantes: siempre fueron mayores para los MI_{max} que para la $vCtDMO$ (0,93-1,03 vs 0,04-0,19). Para los MI_{max} , no variaron significativamente entre grupos (hombres, 0,93-1,03; mujeres pre-MP, 0,96-1,03; mujeres post-MP, 0,97-1,02); pero para la $vCtDMO$ respetaron la relación: Mujeres post-MP (0,15-0,18) > mujeres pre-MP (0,04-0,10) = hombres (0,04-0,11). Estos resultados indican que 1. las variaciones relativas estandarizadas (es decir, expresadas en términos de DS dentro de sus propias distribuciones gaussianas) de la eficiencia arquitectónica del diseño diafisario tuvieron un impacto proporcionalmente mayor sobre la resistencia del hueso que las variaciones de la calidad del material; 2. que el impacto mecánico de las variaciones del diseño seccional sobre la resistencia ósea fue independiente del sexo; y 3. que el impacto de la variación de la calidad del material, si bien siempre menor que el del diseño, fue mayor para las mujeres post-MP que para los otros grupos. Esto implica, en la práctica, que los efectos de los tratamientos para mejorar osteopenias y osteoporosis tendrían mayores chances de éxito cuando se ejercen sobre la eficiencia del diseño óseo (coordinación espacial de la modelación y la remodelación por el *mecanostato* óseo) que cuando actúan sobre la remodelación haversiana intracortical, en general; y en particular, para las mujeres pot-MP, los efectos de este último tipo son más importantes que para los otros dos grupos, precisamente por su mayor grado de remodelación intracortical por falta de estrógenos.

2011

Evaluación de la calciuria como causa de osteopenia metabólica en la hipertensión arterial.

Musacchio HM, Vicco MH, Ferini F, Cesar L.

Área Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Introducción: Se ha postulado la existencia de una relación entre hipertensión arterial y osteoporosis. En la hipertensión arterial estaría aumentada la calciuria lo que produciría una disminución de la masa ósea en hipertensos mayor que en normotensos. En ese caso, se podría demostrar la presencia de una osteopenia de tipo metabólico estudiando mediante densitometría de cuerpo entero la proporcionalidad entre cantidad mineral ósea total (CMO) y masa magra (MM). **Objetivos:** El presente estudio evaluó la influencia de la calciuria en la proporcionalidad entre CMO y MM. **Métodos:** El diseño del estudio fue descriptivo y transversal. Se utilizó un muestreo no probabilístico de conveniencia. Se estudiaron mujeres hipertensas y normotensas, registrando edad, presión arterial media (PAM), relación calcio/creatinina (Ca/Cr) en orina. Se efectuaron densitometrías óseas por DXA de cuerpo entero. Siguiendo los trabajos de Ferretti y col., se calculó el valor teórico de CMO en base a la ecuación de la recta de regresión entre masa magra (MM) y CMO del cuerpo entero para mujeres premenopáusicas ($CMO = 0,77 + 0,04 * MM$ con un $DS = 0,27$) y para mujeres post menopáusicas ($CMO = 0,55 + 0,04 * MM$ con un $DS = 0,26$). Luego de calcular ese valor teórico de CMO, se calculó cuántos desvíos estándar se alejaba el valor observado del valor teórico y esos datos constituyeron una nueva variable. Según el test de Kolmogorov-Smirnov todas las variables se distribuyeron normalmente, excepto el índice Ca/Cr. Esta variable se transformó

mediante su logaritmo decimal. Luego de efectuada la transformación, la distribución fue normal. Resultados: Se estudiaron 135 mujeres, 65 hipertensas (48,1%) y 70 no hipertensas (51,9%). Al evaluar la diferencia (DS) entre CMO observada y teórica no se encontraron diferencias significativas entre los promedios de las mujeres normotensas y las hipertensas: 0,924 (1,196) y 0,604 (1,282) respectivamente, $p=0,14$. La relación entre PAM y diferencia entre CMO observada/valor teórico no mostró una asociación significativa en la correlación bivariada ($r=0,17$; $p=0,053$). Conclusiones: Los resultados del presente estudio no apoyan la hipótesis de que el aumento de la presión arterial, mediada por un aumento de la calciuria, produciría una osteopenia metabólica.

Papel de la calciuria en la relación entre hipertensión y baja masa ósea.

Musacchio HM, Vicco MH, Ferini F, Cesar L.

Área Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Objetivos: Se ha postulado la existencia de una relación entre hipertensión arterial y osteoporosis. En la hipertensión arterial estaría aumentada la calciuria lo que produciría una disminución de la masa ósea en hipertensos mayor que en normotensos. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre masa ósea, presión arterial y calciuria. Métodos: El diseño del estudio fue descriptivo y transversal. Se utilizó un muestreo no probabilístico de conveniencia. Se calculó el tamaño muestral con un $\alpha=0,05$ y un poder $=0,80$ para detectar una diferencia entre hipertensas y no hipertensas igual a la mitad del desvío estándar de la cantidad mineral ósea (CMO). Se estudiaron mujeres hipertensas y normotensas, registrando edad, presión arterial media (PAM), relación calcio/creatinina (Ca/Cr) en orina. Se efectuaron densitometrías óseas por DXA de las regiones columna AP, cadera y cuerpo entero. No se estudió la columna en mayores de 50 años o si existía espondiloartrosis en la Rx lumbar. Se determinaron la DMO y la CMO de L2-L4, cuello femoral, trocánter y esqueleto total. Según el test de Kolmogorov-Smirnov todas las variables excepto el índice Ca/Cr se distribuyeron normalmente. La distribución del índice Ca/Cr no fue normal sino sesgada a la derecha, por lo que se transformó dicha variable mediante su logaritmo decimal. Luego de efectuada la transformación, la distribución fue normal. Resultados: se estudiaron 135 mujeres, 65 hipertensas (48,1%) y 70 no hipertensas (51,9%). Eran premenopáusicas el 57% y el resto postmenopáusicas. La relación Ca/Cr no mostró diferencia mediante el test de Mann-Whitney entre las mujeres hipertensas y las mujeres no hipertensas ($p=0,08$). Tampoco hubo diferencias significativas mediante el test T al comparar la relación Ca/Cr (log) entre hipertensas y no hipertensas ($p=0,08$). La relación entre la PAM y el cociente Ca/Cr se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal simple, no encontrándose una asociación significativa entre ambas variables ($r=0,05$; $p=0,65$). El test T no mostró diferencias en la CMO ni DMO entre hipertensas y no hipertensas en ninguna de las regiones estudiadas ($p>0,05$). Conclusiones: no se encontró asociación entre calciuria, presión arterial media y masa ósea, por lo que nuestros resultados no apoyan la hipótesis de una asociación entre hipertensión arterial y osteoporosis.

Densidad mineral ósea baja en la premenopausia: características clínicas.

Bagur A, Mastaglia S, González D, Fernández C, Oliveri B, Mautalen C.

Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina.

La etiología de la densidad mineral ósea (DMO) disminuida en la premenopausia (preMP) puede ser idiopática o secundaria a enfermedades o drogas que afecten al hueso. El objetivo del trabajo fue identificar la frecuencia y formas de presentación clínicas de la DMO disminuida en la preMP. Para ello se identificaron y analizaron las historias clínicas de 61 mujeres preMP que consultaron en los últimos 3 años a un centro especializado en enfermedades metabólicas óseas. Las consultas fueron auto referidas para evaluar la DMO preventivamente o por presentar antecedentes de osteoporosis familiar, como así también derivadas por profesionales para el estudio de la DMO disminuida. Las

consultas por DMO disminuida en la preMP representaron 2% del total de las consultas por osteoporosis en el período mencionado. Se analizó la información clínica relevante como historia de fracturas (Fx) personales y familiares, DMO, marcadores bioquímicos óseos, diagnóstico final al que se arribó y tratamiento instituido. La DMO fue considerada normal cuando el Z-score fue superior a -2,0 en la columna lumbar y/o fémur total. Resultados: 23 de 61 mujeres (38%) tenían valores bajos de DMO. En 9 de las 23 mujeres (39%) se diagnosticó DMO disminuida idiopática. En 14 pacientes (61%) se diagnosticaron causas secundarias (2°) a: embarazo (3), enfermedad celíaca (2), hipercalcemia (2), hiperparatiroidismo 1° (1), anorexia nerviosa (1), amenorrea hipotalámica (1), glucocorticoides (1), osteogénesis imperfecta (1), exceso de T4 (1), e hiperplasia suprarrenal congénita (1). Las mujeres con DMO disminuida idiopática no tuvieron Fx óseas. Cuatro de 14 pacientes (29%) con causas 2° tuvieron las siguientes Fx: muñeca (2), vértebras (1) y metatarso (1). Cinco (55%) de las mujeres con DMO disminuida idiopática y 3 (21%) con causas 2° tenían familiares cercanos con Fx. Las diferencias entre la DMO disminuida idiopática y 2° fueron una edad menor en las 2° vs idiopática ($29,2 \pm 9$ vs. $42,0 \pm 6$, $p < 0,0001$ respectivamente) y niveles mas bajos de calcemia en las idiopáticas vs. 2° ($9,1 \pm 0,3$ vs. $9,5 \pm 0,3$, $p < 0,03$ respectivamente). PTH, 25OHD, CTX y FA ósea fueron similares en ambos grupos. Las mujeres con DMO disminuida idiopática recibieron los siguientes tratamientos: calcio y vitamina D (Ca+D) (6), bisfosfonatos (B) (2), sin tratamiento (1). Los pacientes con causas 2° recibieron: Ca+D y tratamientos acordes a las patologías diagnosticadas. Conclusión: Las consultas de mujeres preMP para evaluar su salud ósea representaron ~2% del total de consultas por osteoporosis en nuestro Centro. Menos de la mitad de las mujeres preMP que consultaron para evaluar su estatus óseo tenían su DMO disminuida y en ~40% de ellas no se evidenciaron causas y fueron consideradas idiopáticas. En el restante 60% se diagnosticaron causas 2° que justificaban el descenso de su DMO. Se destaca la importancia de descartar enfermedades o drogas que puedan afectar al hueso en esta población joven incluso durante el seguimiento de quienes no tuvieron causas 2° en las evaluaciones iniciales.

Osteoporosis en varones del gran Mendoza.

Saraví FD.

Unidad de Densitometría Ósea, Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción. Si bien diversos estudios indican que 20 a 25% del total de casos de osteoporosis afectan al sexo masculino y 30% de las fracturas de cadera ocurren en varones, estos hechos no parecen ser aún debidamente reconocidos por la población ni incorporado adecuadamente a la práctica médica. El Gran Mendoza es un conglomerado urbano que comprende las ciudades de Mendoza, Godoy Cruz, Guaymallén y Las Heras. Se ubica a aproximadamente 750 m sobre el nivel del mar y tiene 296 días soleados por año. En el Gran Mendoza moran cerca de 120.000 varones mayores de 50 años según datos del Anuario Estadístico 2009 y el Censo Nacional 2010. **Objetivos:** Los objetivos de este trabajo son: 1) Describir la evolución entre 2004 y 2010 de los estudios diagnósticos solicitados para varones del Gran Mendoza. 2) En ausencia de trabajos poblacionales aleatorios, estimar la prevalencia de osteoporosis a partir de los citados estudios. **Métodos.** Se revisó la base de datos de estudios por DXA (Lunar Prodigy) entre 2004 y 2010 en nuestro servicio, identificándose los estudios realizados en varones. De este último grupo se analizaron los resultados en mayores de 50 años que incluyeran columna lumbar y fémur proximal. Los resultados de densidad mineral ósea (DMO) se clasificaron por analogía con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para mujeres blancas posmenopáusicas, pero empleando T-scores para sexo masculino. **Resultados.** En el período analizado se realizó un total de 27.143 estudios: 1121 en varones y la mayor parte del resto en mujeres posmenopáusicas. El número anual de estudios solicitados en varones creció linealmente de 76 en 2004 a 267 en 2010 ($p < 0,0001$). El número total de estudios también creció linealmente de 1534 en 2004 a 6902 en 2010 ($p < 0,0001$), de modo que el porcentaje de estudios realizados en varones se mantuvo constante durante todo el período en aproximadamente 4%. La mayor parte de los estudios en varones fueron solicitados por clínicos generales y, en menor proporción, por traumatólogos, reumatólogos, endocrinólogos y otros especialistas. De los estudios en varones, 964 se efectuaron en sujetos mayores de 50 años. En este subgrupo, casi uno de cada cuatro varones (24%) ya había padecido una o más fracturas con

bajo impacto en el momento del estudio. El 36% fumaba o había fumado, y 21% había recibido corticoterapia. Los valores hallados fueron, en media (SD): edad 66,7 (9,4) años; talla 168,1 (6,7) cm; masa corporal 79,8 (13,2) kg; DMO lumbar 1,146 (0,232) g/cm²; DMO cuello femoral 0,901 (0,148) g/cm²; DMO fémur proximal total 0,983 (0,160) g/cm². Los resultados correspondieron a osteoporosis en 29% y fueron normales en 30%. El 41% restante mostró baja masa ósea en al menos una de las regiones exploradas. Cabe destacar que en un estudio similar realizado en mujeres posmenopáusicas del Gran Mendoza, la prevalencia de osteoporosis fue de 43%. Conclusiones. 1. El hecho de que los estudios diagnósticos solicitados a varones no se haya incrementado diferencialmente en el período estudiado sugiere una insuficiente atención al problema de la osteoporosis en el varón por parte del cuerpo médico. 2. La alta prevalencia de osteoporosis diagnosticada por DXA en la muestra estudiada (con las limitaciones ya señaladas) debiera servir como un llamado de atención al citado problema, que resulte en acciones concretas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Densidad mineral ósea y ganancia de peso en mujeres postmenopáusicas.

Torresani ME, Maffei L, Rossi ML, Oliva ML.

1º Cátedra Dietoterapia del Adulto, Carrera de Nutrición UBA. Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA). Argentina.

El peso corporal es uno de los factores determinantes de la masa ósea, presentando en diferentes investigaciones relación inversa con el riesgo de osteoporosis. Objetivos: Estimar la relación entre la densidad mineral ósea (DMO), la ganancia del peso corporal y los años transcurridos en menopausia, en mujeres que asistieron a la consulta nutricional de Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA) como parte del Proyecto UBACyT 2010-2012. Metodología: Diseño transversal prospectivo. Muestra consecutiva por conveniencia Variable dependiente: DMO (normal o disminuida según OMS); Variables independientes: peso corporal según IMC (<25 kg/m²; ≥25 kg/m²); ganancia de peso corporal a partir de la menopausia (<5%; ≥5%) y años transcurridos en menopausia (<5 años; ≥5 años). Análisis estadístico con SPSS 15.0, calculando OR, asociación de variables con X² y criterio de significación p<0,05. Resultados: Se estudiaron 115 mujeres postmenopáusicas, con edad promedio de 59,9±6,8 años, siendo la edad de la menopausia 47,6±5 años. El 83,5% presentó la DMO disminuida. El 65,2% presentó sobrepeso o algún grado de obesidad; No hubo mujeres con peso bajo; El 47,8% de las mujeres sufrieron ganancia de peso ≥5% a partir de la menopausia. La DMO disminuida se asoció significativamente con los años transcurridos en menopausia (OR: 3,15; p=0,02) y con la ganancia de peso corporal (OR: 0,25; p=0,01). A su vez ésta se asoció de manera significativa con los años transcurridos en menopausia (OR: 0,30; p=0,01). No hubo asociación entre la DMO y el peso corporal (p=0,06) en este tamaño muestral. Conclusiones: Las mujeres postmenopáusicas que transcurrieron más de 5 años en esta etapa y que ganaron durante la misma menos del 5% del peso corporal, tuvieron significativamente mayor riesgo de presentar una DMO disminuida.

2012

Relación entre masa ósea, esteroides sexuales y parámetros antropométricos en población masculina.

Costanzo PR¹, Suárez SM¹, De Benito A¹, Garay K¹, Lapidés L², Tamborenea MI², Galich AM¹, Knoblovits P¹.

1.Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires.

2.Centro de Urología (CDU). Buenos Aires, Argentina.

La osteoporosis (OP) en el varón es un importante problema de salud. Ha sido poco investigada, diagnosticada y tratada. El hombre con fracturas tiene más complicaciones respecto de la mujer. La tasa de mortalidad post fractura vertebral o de cadera es mayor siendo el doble para cadera. Se

describe mayor prevalencia de causas secundarias de OP en el hombre, entre ellas la disminución de esteroides sexuales. Objetivos: 1) Evaluar la relación entre masa ósea, datos antropométricos y esteroides sexuales en hombres >50 años; 2) Establecer la prevalencia de OP y osteopenia (OPE) en hombres >50 años por densitometría ósea (DMO) según criterios OMS. Material y Método: estudio de prevalencia, transversal. Se reclutaron 196 hombres con técnica de muestreo consecutiva entre quienes consultaron en endocrinología/andrología por motivos diferentes a sospecha de baja masa ósea, sin antecedentes de enfermedades o medicación que afecten la DMO. Se midió DMO por DXA (LUNAR Prodigy) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Se analizaron datos antropométricos: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC, kg/m^2) y laboratorio específico: calcio total, parathormona, 25OH vitamina D (25OHD), testosterona total, testosterona biodisponible (TB) y estradiol (E2) en suero y calciuria de 24 horas. Análisis estadístico: InStat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01); Test estadísticos: test de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión lineal. Los datos se presentan como $\bar{X} \pm \text{DE}$. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Resultados: De los 196 pacientes, 86 (43,9%), edad: $64,6 \pm 9,1$ años, tuvieron DMO normal y 110 (56,1%) tuvieron OPE/OP en alguna localización: OPE 93 (47,4%), edad: $66,6 \pm 8,8$ años, y OP 17 (8,7%), edad: $67,8 \pm 10,2$ años. No hubo diferencias al comparar la edad de los grupos. Al comparar pacientes con DMO normal (grupo N) versus pacientes con OPE/OP se halló diferencia significativa en peso: $84,4 \pm 11,6$ versus $81,6 \pm 9,6$ kg ($p = 0,035$) y TB: $1,8 \pm 0,9$ vs $1,3 \pm 0,7$ ng/ml ($p = 0,0006$), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs grupo N: $77,5 \pm 9,0$ vs $84,4 \pm 11,6$ kg ($p = 0,02$) y $26,2 \pm 2,8$ vs $28,1 \pm 3,4$ kg/m^2 ($p = 0,03$), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs pacientes con OPE: $77,5 \pm 9,0$ vs $82,4 \pm 9,6$ kg ($p = 0,05$) y $26,2 \pm 2,8$ vs $28,2 \pm 3,2$ kg/m^2 ($p = 0,02$), respectivamente. Motivos de consulta más frecuentes: disfunción eréctil, hiperglucemia y evaluación tiroidea. Los pacientes con OPE/OP presentaron mayor prevalencia de hipogonadismo (TB $< 0,8$ ng/ml) vs grupo N: 21,9% vs 8,9% ($p = 0,04$). Se hallaron correlaciones positivas entre DMO-CL con peso ($r: 0,16$, $p = 0,02$), edad ($r: 0,19$, $p = 0,01$), TB ($r: 0,19$, $p = 0,01$) y E2 ($r: 0,25$, $p = 0,01$); DMO-CF y DMO-CT con peso ($r: 0,20$, $p = 0,004$ y $r: 0,19$, $p = 0,006$, respectivamente) y TB ($r: 0,26$, $p = 0,001$ y $r: 0,26$, $p = 0,001$, respectivamente). Hubo correlación negativa entre DMO-CF y edad ($r: -0,19$, $p = 0,008$). Conclusiones: Los pacientes con OP tuvieron menor peso e IMC. Hubo correlación positiva de TB con DMO en todas las áreas. En OPE/OP se verificó menor TB y mayor prevalencia de hipogonadismo. La prevalencia de OP fue 8,7% y OPE: 47,4%. La baja masa ósea masculina es una patología prevalente que debe investigarse para el correcto tratamiento.

Relación entre pérdida de talla y densidad mineral ósea de mujeres adultas.

Squillace C, Oliva ML, Alorda B, Belén L, Maffei L, Rossi ML, Torresani ME.

Carrera de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, UBA.

Introducción: La pérdida de talla en las mujeres adultas como cambio osteológico, representa un signo evidente de deterioro óseo, con el consiguiente riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas asociadas a esta entidad. Objetivos: Estimar la relación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea a nivel lumbar y femoral, en mujeres adultas que concurrieron a Fundación para la Investigación de Enfermedades Endócrino Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA), dentro del marco del proyecto UBACyT 2010-2012. Materiales y métodos: Se llevó a cabo un diseño transversal, prospectivo. Muestra consecutiva de 217 mujeres mayores de 40 años ($57,9 \pm 6,7$ años), que concurrieron a realizarse densitometría ósea en FIEEM. Se analizó como variable dependiente la pérdida de talla determinada por diferencia entre talla habitual referida y talla actual (en cm y categorizada en ≤ 3 cm y > 3 cm) y como variables independientes a la edad y a la densidad mineral ósea según puntuación T-Score de las regiones lumbar (L1-L4) y femoral (CFI), determinada por densitometría ósea (equipo Lunar Prodigy Advance: software versión 9.15), considerando los criterios de la OMS para definir los grados de densidad mineral ósea (Normal, Osteopenia y Osteoporosis). El análisis estadístico se realizó con SPSS 15.0, estableciendo medidas de tendencia central, diferencia de medias por ANOVA y análisis de regresión logística multivariada con valor $p < 0,05$. Resultados: El 89,8% se encontraba en postmenopausia, siendo la edad promedio de la menopausia $48,0 \pm 4,9$ años. La pérdida de talla de la muestra fue de $2,2 \pm 1,9$

cm, perdiendo el 21,2% más de 3 cm. En el total de la muestra se valoró la densidad mineral ósea por L1-L4 observándose un valor medio de $-1,19 \pm 1,29$, presentando el 47,9% osteopenia y el 29,5% osteoporosis. En una submuestra de 168 mujeres se valoró CFI siendo el valor medio de $-1,02 \pm 1,05$. Por comparación de medias se observó asociación entre la pérdida de talla y la edad ($p=0,01$), sin encontrarse asociación con L1-L4 ($p=0,58$) ni con CFI en la submuestra estudiada ($p=0,98$). De igual manera, por el análisis de regresión sólo se observó asociación con la variable edad ($r=0,17$; $p=0,009$). Conclusiones: En la muestra analizada no se encontró asociación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea en cada una de las regiones analizadas. Sólo se observó asociación con la variable edad.

Evaluación de la porosidad intracortical y la resistencia óseas en mujeres postmenopáusicas con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.

Zanchetta MB¹, Silveira F¹, Diehl M², Buttazzoni M², Galich AM², Zanchetta JR¹.

1. *Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina; 2 Hospital Italiano, Buenos Aires. Argentina.*

Previamente, hemos descripto la evaluación de la masa ósea volumétrica y los parámetros de microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HRp-QCT) en 14 mujeres con fracturas atípicas del fémur durante tratamiento crónico con bisfosfonatos. El objetivo del presente estudio fue describir la porosidad cortical y la resistencia ósea en estas pacientes. Métodos: La porosidad cortical y el análisis de elementos finitos (*Finite Element Analysis*, FEA) se basaron en las imágenes obtenidas anteriormente mediante HR-pQCT en el radio y la tibia (XtremeCT; Scanco Medical). Se utilizó un software automático que identifica los márgenes periósticos y endósticos y luego calcula los parámetros corticales siguientes: grosor cortical, volumen de los poros (Ct.Po.V), porosidad intracortical (Co.Po) y diámetro de los poros (Ct.Po.Dm). El FEA evalúa cuantitativamente las propiedades biomecánicas de la microarquitectura ósea expresándolas en carga de fractura estimada (*estimated failure load*) y rigidez (*stiffness*). Comparamos estos resultados con los obtenidos en un grupo de 19 mujeres postmenopáusicas de similar edad, IMC y DMO sin historia de tratamiento osteoactivo. Resultados: No encontramos diferencias significativas en la edad (71 ± 8 vs 72 ± 4 años), IMC ($27 \pm 3,5$ vs 26 ± 3) y DMO (T-score C.F: $-1,9 \pm 0,9$ vs $-2,3 \pm 0,6$) acorde a lo esperado según el diseño del estudio. El tiempo medio de tratamiento en las pacientes fue de 11 ± 3 años; recibieron solo alendronato 6/14, mayormente pamidronato endovenoso 3/14 y otras combinaciones de bisfosfonatos 5/14. Solo 20% padecían comorbilidades (HTA en dos casos y 1 enfermedad celiaca) y 80% (12/14) presentaron dolor prodrómico; ninguna tenía antecedentes de corticodeoterapia, 6/14 presentaron fracturas bilaterales y en las 4 pacientes en las que se realizó biopsia el resultado obtenido fue muy bajo remodelado óseo. Al momento de la fractura 8 pacientes se encontraban en rango de osteopenia y 6 de osteoporosis. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados entre los grupos en el radio (grosor cortical $0,67 \pm 0,12$ mm vs $0,67 \pm 0,08$ mm ($p=0,52$); porosidad cortical $2,52 \pm 0,89\%$ vs $2,62 \pm 1,18\%$ ($p=0,80$); diámetros de los poros $165,2 \pm 13,4$ μm vs $162,4 \pm 15,9$ μm ($p=0,46$); volumen de los poros corticales 247 ± 39 vs 256 ± 41 mm^3 ($p=0,98$); carga estimada de fractura $2486,6 \pm 331,4$ N vs $2532,5 \pm 347,5$ N ($p=0,70$) y rigidez 48.686 ± 6587 N/mm vs 49.164 ± 6674 N/mm ($p=0,84$)) ni en la tibia (grosor cortical $0,93 \pm 0,17$ mm vs $0,93 \pm 0,17$ mm ($p=0,90$); porosidad cortical $7,95 \pm 1,96\%$ vs $7 \pm 1,98\%$ ($p=0,13$); diámetros de los poros $180 \pm 13,5$ μm vs 187 ± 15 μm ($p=0,17$); volumen de los poros corticales 61 ± 21 vs 50 ± 13 mm^3 ($p=0,09$); carga estimada de fractura $6795,6 \pm 888,9$ N vs $7175,9 \pm 1147,6$ N ($p=0,35$) y rigidez 133314 ± 17909 N/mm vs 140358 ± 23094 N/mm ($p=0,39$)). Conclusión: En este estudio de corte transversal, usando una técnica no invasiva de alta resolución, no pudimos encontrar ningún deterioro distintivo en las regiones plausibles de ser evaluadas en las mujeres con fracturas atípicas del fémur. Nuestros resultados sugieren que, de existir una alteración de la microarquitectura, porosidad cortical o rigidez ósea no sería generalizada en todo el esqueleto. El compromiso podría ser específico y limitado a la diáfisis femoral, un sitio de máxima tensión mecánica.

Osteoporosis inducida por corticoides: tratamiento preventivo en la población de un sistema cerrado de salud.

Carrizo C¹, Vidal G², Plantalech L¹

1.Servicio de Endocrinología, 2.Farmacia del Plan de Salud. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El uso de glucocorticoides (GC) se asocia a pérdida de masa ósea principalmente en los primeros meses del tratamiento. Existe incremento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes que reciben dosis de prednisona igual o mayor a 2,5 mg por tiempo prolongado. El tratamiento con calcio (Ca), vitamina D (vit D) y bisfosfonatos (BP) disminuye el riesgo de fractura, sin embargo un escaso porcentaje de pacientes recibe tratamiento preventivo. Objetivos: 1. Establecer la prevalencia del tratamiento crónico con GC en la población del sistema cerrado de salud del hospital. 2. Evaluar el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento preventivo para osteoporosis (OPO). 3. Determinar la prevalencia de fracturas clínicas en esta población. Estudio de corte transversal desde 1 enero 2009 a 31 diciembre 2010. Pacientes mayores de 18 años con al menos 5 compras consecutivas de algún tipo de GC según registros informáticos de la farmacia del hospital. Se excluyeron pacientes oncológicos y con trasplante de órganos. Se asume que el paciente toma la medicación si presenta registro de compra en la farmacia. Se obtiene el dato de registro de compra de GC según vía de administración, de BP, Ca y vit D. Se capturó el dato de fractura clínica y densitometría de la historia clínica electrónica. Se describen las proporciones de pacientes según tipo de GC utilizado, tratamiento para OPO, fractura y densitometría ósea; las características de la población según recibieron o no tratamiento para OPO y se comparan con test de Chi-cuadrado (Epi info 2003). La población con consumo crónico de GC (2493 pacientes) representa el 1,7% de los afiliados. La edad media es 68±15 años y predomina el sexo femenino (63,6%). Se prescribió: GC orales (35,6%), inhalatorios (36,5%), parenterales (11,2%) y orales e inhalatorios (16,8%). El 41% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento para OPO: vit D (22,2%), Ca (16,4%), Ca y vit D (11,2%) y BF (26,6%). Se observó 13,6% de pacientes con fracturas clínicas (2,9% muñeca, 2,1% cadera, 1,6% vertebrales). En este subgrupo el 62,3% era medicado para OPO (vit D: 52,4%, BF: 44,7%, Ca: 42,3%) La vitamina D₂ fue mayormente indicada (70,9%) en relación a otras. El consumo de carbonato de calcio (70%) superó al citrato. El 63,7% de los pacientes se medicaba con BP por vía oral (alendronato e ibandronato) y el 36,2% vía endovenosa (pamidronato). No se evidenció diferencias significativas en la población según edad, sexo, prevalencia de fracturas entre los distintos tipos de GC y su vía de administración. De la población estudiada un 15,6% presentaba densitometría ósea. Comparando los pacientes que recibían tratamiento para OPO con los no tratados se comprobó diferencias en la edad (73 vs 66 años p<0,001), en la cantidad de densitometrías óseas realizadas (26,1% vs 8,4%, p<0,0001) y en la presencia de fracturas clínicas (20,4% vs 8,6%, p<0,0001). Los pacientes no tratados eran consumidores de mayor cantidad de fármacos por comorbilidades (p<0,0001). Conclusiones: Se observó insuficiente tratamiento preventivo para OPO y evaluación densitométrica en la población estudiada. La indicación es más frecuente en pacientes añosos, con fracturas y con menor consumo de fármacos para otras comorbilidades. El uso de Ca y vit D es prevalente e insuficiente el de BP aun en fracturados. Se requiere de políticas sanitarias a fin de concientizar a médicos y pacientes sobre la importancia y necesidad de tratamiento en aquellos que reciban más de tres meses GC.

Asociación de la densidad mineral ósea con los polimorfismos de los genes de VDR e IGF-1 en pacientes con hiperplasia adrenal congénita tratados con glucocorticoides.

Díaz de Barboza G¹, Pérez A¹, Martín S², Miras M², Picotto G¹, Muñoz L², Carpentieri A¹, Sobrero G², Ochetti M², Silvano L², Signorino M², Rupérez C³, Bertolotto P³, Pellizas C⁴, Montesinos M⁴, Tolosa de Talamoni N¹.

1.Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular FCM, UNCba, 2.Servicio de Endocrinología Hospital de Niños, 3.FAMAF, UNCba, 4.FCQ, UNCba.

Los pacientes con hiperplasia adrenal congénita (HAC) requieren tratamiento crónico con glucocorticoides (GC) los cuales pueden inducir alteraciones en el metabolismo óseo y afectar el desarrollo del esqueleto, por lo que es necesario un cuidadoso monitoreo de la dosis para asegurar una masa ósea óptima y una talla adulta acorde al potencial genético. Los polimorfismos de los genes del receptor de vitamina D (VDR) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) han sido propuesto como marcadores genéticos de la densidad mineral ósea (DMO). Surge así el interés de estudiar las variantes polimórficas de estos genes candidatos asociados a la DMO y a la homeostasis del hueso en pacientes con HAC tratados con GC. Objetivos: Determinar parámetros clínicos y bioquímicos que permitan valorar la respuesta al tratamiento con GC y mineralocorticoides (MC) en pacientes con HAC. Analizar las frecuencias polimórficas de los genes del VDR y del IGF-I en pacientes con HAC y establecer posibles asociaciones con marcadores del *turnover* óseo. Sujetos y Métodos: Se evaluaron 66 pacientes (38 mujeres, 28 varones; rango de edad 1,8-26,8 años) con la forma clásica de HAC por deficiencia de 21-hidroxilasa tratados con GC y MC aquéllos que presentaban la forma "con pérdida salina". Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia (Buen control: Bcl) o ausencia (Mal control: Mcl) de un adecuado control clínico auxológico y bioquímico. Se midió la DMO de columna y cuerpo entero. Se determinaron los marcadores bioquímicos del *turnover* óseo osteocalcina y β -crosslaps. Se realizó el estudio de los sitios polimórficos de los genes de VDR (Fok I) y de IGF-I (microsatélites) en ADN aislado a partir de sangre entera empleando la técnica de PCR. Se realizó el análisis estadístico empleando los tests de Chi cuadrado, de Wilcoxon o Mann-Whitney y de Kruskal Wallis. Resultados: La distribución de sexos y de las diferentes formas clínicas de HAC fue similar entre los grupos Bcl y Mcl. No se observaron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas del sitio polimórfico Fok I entre los grupos estudiados y en comparación con los controles sanos. Los pacientes portadores del genotipo FF mostraron un z-score de DMO de columna inferior con respecto a las otras variantes polimórficas (genotipo FF: -1,41; Ff: 0,13; ff: -0,10; $p < 0,05$). Los polimorfismos del gen de IGF-I encontrados revelaron diferencias en la distribución genotípica entre los controles y el grupo Mcl. En este grupo de pacientes, el alelo 192 presentó una frecuencia menor [genotipo 0/0 (ausencia de alelo 192): 39% Mcl vs 61% sanos; 0/192: 25% Mcl vs 75% sanos; 192/192: 16% Mcl vs 84% sanos; $p < 0,05$]. Los pacientes HAC portadores del genotipo 0/0 presentaron valores de β -crosslaps más altos (genotipo 0/0: 1,57 ng/ml; 0/192: 1,24 ng/ml; 192/192: 1,02 ng/ml; $p < 0,05$) y DMO más baja en relación con los otros genotipos (genotipo 0/0: 0,84 g/cm²; 0/192: 1,10 g/cm²; 192/192: 1,00 g/cm²; $p = 0,05$). Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los pacientes HAC carentes del alelo 192 presentan un *turnover* óseo alterado y una inadecuada respuesta al tratamiento con GC y MC. Además, los pacientes portadores del genotipo FF presentan peor masa ósea. En base a estos datos, podemos decir que la determinación de estos polimorfismos puede ser de mucha utilidad como predictores de baja masa ósea en los pacientes HAC.

Adherencia a SIBOMM (2009) para DXA en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años.

Saraví FD.

Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Argentina.

Introducción y objetivos: Los lineamientos para recomendar prácticas clínicas se basan en el consenso de expertos acerca de la mejor evidencia disponible. En nuestra región está vigente el Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Para mujeres postmenopáusicas menores de 65 años, este documento establece que debe solicitarse DXA si existen factores de riesgo. El objetivo primario del presente estudio fue evaluar la adherencia a dicho criterio de los médicos de la provincia de Mendoza. Como objetivo secundario, se analizaron las características de las pacientes estudiadas que presentaron factores de riesgo y las que no los presentaron. Métodos: Se analizaron prospectivamente todos los estudios por DXA (Lunar Prodigy) solicitados por primera vez a mujeres postmenopáusicas, que incluyeran columna lumbar (L1-L4) y fémur proximal (cuello y total), entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2012 en el Servicio de Densitometría Ósea de la Escuela de Medicina Nuclear. La existencia de factores de riesgo se determinó por el pedido médico y por un interrogatorio sistemático a cada paciente. Los datos antropométricos y la

densidad mineral se analizaron con prueba de Mann-Whitney mediante el software GraphPad Prism y se expresan como media (SD), considerando como significativa $p < 0,05$. Resultados: De un total de 720 estudios iniciales en mujeres postmenopáusicas en el período fijado, 401 (56%) se realizaron en menores de 65 años. De estas últimas, en 180 (45%) no se detectaron factores de riesgo (-FR). De las 221 mujeres restantes (+FR), que tenían factores de riesgo, el 59% tenía dos o más. Los más frecuentes fueron dieta escasa en calcio (47%), menopausia precoz (46%), fracturas de bajo impacto (33%), tabaquismo (29%) y antecedentes familiares de osteoporosis (21%). Los grupos con factores de riesgo y sin ellos no difirieron en edad: +FR 56,8(5,5), -FR 58,0(4,4) años, $p=0,07$; talla +FR 155,9(6,1), -FR 155,0(6,3) cm, $p=0,289$; ni peso +FR 71(14,3), -FR 73,1(13,0) kg, $p=0,073$, pero sí en el índice de masa corporal: +FR 29,2(5,8), -FR 30,5(5,5) kg/m^2 , $p=0,013$, y el tiempo transcurrido desde la menopausia: +FR 12,6(7,2), -FR 8,4(4,6) años, $p < 0,0001$. La DMO (g/cm^2) fue menor en las mujeres con factores de riesgo: Columna lumbar, +FR 1,029(0,169), -FR 1,087(0,167), $p=0,0001$; cuello femoral +FR 0,868(0,128), -FR 0,901(0,126), $p=0,0045$; fémur proximal total, +FR 0,907(0,141), -FR 0,953(0,144), $p=0,0005$. Conclusiones: Una elevada proporción de estudios por DXA fueron solicitados sin indicación precisa según el Consenso de SIBOMM (y otros documentos similares). En tales estudios es objetivamente menos probable detectar baja densidad mineral ósea. Si bien la adherencia a las guías de práctica clínica es voluntaria, es posible que una mayor difusión de tales lineamientos y su justificación favorezca el desarrollo de una mayor conciencia sobre la medicina basada en la evidencia y el uso racional de los recursos de salud, en beneficio de los pacientes.

2013

Relaciones de la robustez del cuello femoral con el patrón de disminución de su densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas

Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Rey M, Boffa S, Pozzo MJ

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Diversos estudios de cadera en cadáveres y ex vivo utilizando técnicas de adquisición y análisis de imágenes no aplicables in vivo o aún no accesibles para su aplicación clínica encuentran que la morfología externa del cuello, adquirida durante el desarrollo del esqueleto, es uno de los factores determinantes de los patrones de los cambios densitométricos y geométricos observables en esa región esquelética en el contexto de la pérdida sistémica de masa ósea, más acentuada en las mujeres a partir de la menopausia. La definición de esos patrones no solo tiene importancia para una mejor comprensión de dichos cambios, sino porque se especula acerca de que los cambios podrían ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de sufrir una fractura de cadera. Objetivo: Evaluar si los cambios densitométricos (DMO), de masa (CMO) y areales (A) del cuello femoral (CF) observables longitudinalmente en un período de 4-4,5 años en mujeres posmenopáusicas con la metodología DXA convencional permiten identificar patrones en el comportamiento de esas variables asociados a ciertas características morfológicas del CF. Población y métodos: En un estudio de cohorte retrospectivo se evaluaron 41 mujeres sanas posmenopáusicas con un amplio rango de edad (52,7 a 79 años) y tiempo de menopausia espontánea (1-32 años) sin antecedentes de medicaciones osteoactivas. Se analizaron DMO de cadera repetidas con un intervalo de 4 a 4,5 años y realizadas con el mismo equipo (Lunar Prodigy) y personal técnico. La característica morfológica del CF se definió por su "robustez", dividiendo el área del CF por el largo del eje de la cadera, lo que normaliza el área con el tamaño de la cadera independizándolo de la talla y el tamaño corporal. Resultados: La diferencia de medias de la DMO (g/cm^2) del CF entre la primera medición ($0,879 \pm 0,11$) y la segunda ($0,854 \pm 0,11$) evidencia una disminución significativa ($p < 0,001$, T-test). Esta diferencia ($0,034 \text{ g/cm}^2$) no se relacionó con la edad ni con los años de menopausia. La diferencia de DMO del CF no se correlacionó con la robustez en el total de la población; se observó correlación negativa en el grupo de mujeres mayores de 61 años ($n=26$, $R: -0,59$, $p=0,002$, Spearman's Rank Test). Considerando la media de la robustez (4,58 mm) como valor de corte para categorizar el cuello de la cadera como "delgado" o "robusto", se observa solo en el grupo de mujeres >61 años una significativa mayor pérdida de masa ósea (diferencia de CMO g: robusto: $-0,17$ ($-0,27/-0,1$), delgado: $-0,08$ ($-0,14/0,035$), ($p=0,006$) y aún una más significativa disminución de la DMO (diferencia DMO g/cm^2 : robusto:-

0,042 (-0,06/-0,03), delgado: -0,0045 (-0,0029/0,0035) ($p=0,003$) (mediana [cuartiles], Mann-Whitney U test) en los cuellos robustos. Esto último también mediado por una tendencia a un mayor aumento de A ($p=0,06$ tercilo superior vs. tercilo inferior de robustez). Conclusiones: 1) En los primeros años de la menopausia la DMO del CF disminuye a expensas de una disminución de la masa ósea independientemente de su robustez. 2) En las mujeres mayores de 61 años, la DMO disminuye como consecuencia de una disminución del CMO y una tendencia al aumento del A en parte determinado por las características morfológicas del CF. 3) Esta constelación de modificaciones densitométricas observables por DXA en los CF más robustos de las pacientes de mayor edad son asimilables a las descriptas con metodologías más sofisticadas, que las relacionan con un mayor riesgo de fractura.

Perfil de ingesta de nutrientes y parámetros bioquímicos relacionados con la salud ósea en mujeres ≥ 65 años

Brito GM^{1,2}, Somoza J¹, López LB², Oliveri B¹

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM)-CONICET, Universidad de Buenos Aires (UBA). 2.Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

El estado nutricional y los factores socioambientales influyen sobre la salud y calidad de vida del adulto mayor. Las ingestas bajas de proteínas, calcio, vitamina K y los niveles inadecuados de vitamina D afectan la salud ósea. Objetivos: Estudio de diseño transversal para evaluar la variación estacional de 1) ingesta (i.) de energía (E), carbohidratos (CHO), proteínas (Prot), grasas (Gr), calcio (Ca), vitaminas D (VD) y vitamina K (VK) en mujeres ≥ 65 años; 2) parámetros del metabolismo óseo/mineral; 3) la relación entre la ingesta y los parámetros bioquímicos. Población: Grupo total (GT): 151 mujeres ambulatorias, clínicamente sanas de Buenos Aires, que no recibían medicación que afectara el metabolismo óseo/mineral o energético o suplementos de VD, realizaran dietas o tuvieran problemas deglutorios o de malabsorción. Edad ($X \pm DS$) de 72 ± 6 años e índice de masa corporal (IMC) 28 ± 4 kg/m² (rango adecuado para la edad: 24-29 kg/m²); 102 se evaluaron en verano (GV) y 49 en otoño-invierno (GO-I). Métodos: 1) ficha clínica, cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y de exposición solar (ExS) y valoración antropométrica; 2) laboratorio: en el GT se midió en suero: 25-hidroxivitamina D (25OHD), crosslaps (CTX), fosfatasa alcalina ósea (FAO), calcio (Cas) y fósforo (Ps), y en orina de 24 horas: índice calciuria y creatininuria (Cau/Cru). En el GV se agregó la medición en suero de osteocalcina total (OC) y no carboxilada (OCnc) y PTHi. Análisis estadístico (SPSS 19.0 para Windows). Normalidad por Kolmogorov-Smirnov. Ingestas expresadas en mediana [Pc.25-75], resto de parámetros en ($X \pm DS$). Comparación entre grupos test de Mann-Whitney. Correlaciones lineales con test de Spearman. Resultados: El perfil nutricional (analizado de acuerdo con las ingestas dietéticas de referencia del Instituto de Medicina de Estados Unidos) evidenció una ingesta diaria adecuada de E (kcal): 1879 [1678-2153], proveniente 50% de CHO, 16% de Pr y 30% de Gr. En valores absolutos fue adecuada la i CHO (g): 256,3 [208,0-308,9], elevadas en el 33% la i Gr (g): 60,1 [51,3-77,8] y en 87% i Prot (g/kg): 1,04 [0,8-1,3] (sin superar límites máximos). I bajas en 100% de VD (μ g): 3,1 [1,9-4,4], en 50% de Ca (mg): 887,2 [678,5-1197,9] y 29% de VK (μ g): 129,7 [83,1-176,1]. Las ingestas de Ca y VD correlacionaron entre sí ($r=0,53$, $p<0,0001$), proviniendo en 70% y 90% de lácteos. La ExS fue similar en GO-I y GV ($2,5 \pm 1,6$ y $3,6 \pm 2,6$ h/semana, ns). La 25OHD (ng/ml) de GO-I: $13,6 \pm 3,5$ [93% deficientes (<20 ng/ml)] y en GV $22,1 \pm 5,3$ (37,2% deficientes) ($p<0,001$). Los promedios de los parámetros bioquímicos restantes estaban en rango de referencia y sin diferencia estacional. En el GT se observaron correlaciones positivas significativas aunque débiles de 25OHD con Cas, Ps, Cau/Cru, ExpS, iCa e iGr (rangos $r=0,23$ a $0,31$; $p<0,02$ - $0,001$) en el GT y entre 25OHD e i. VD, solo en GO-I ($r=0,312$, $p<0,012$) y correlación negativa entre 25OHD y CTX en aquellas con niveles 25OHD <15 ng/ml ($r=-0,5$; $p<0,03$). Los niveles de OC y OCnc no mostraron asociaciones con i., VK, i.E, IMC u otros parámetros bioquímicos. Conclusión: Se evidenció un patrón de ingesta insuficiente, sin variación estacional, de nutrientes involucrados en la salud ósea a excepción de la ingesta proteica que fue mayor que la recomendada. Se confirmó alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población añosa, mayor en invierno, con impacto negativo sobre metabolismo óseo, solo en aquellas con deficiencia severa. Se refuerza la

necesidad de medidas de suplementación y/o fortificación de alimentos con vitamina D y educación alimentaria en los adultos mayores. Subsidiado por: PICT 2006 N°523.

Factores asociados a osteopenia y osteoporosis en pacientes con infección por VIH.

Mañez NS, de Paz Sierra M, Stefanini LA, Sanchez M, Lopez C, Belloso WH, Galich AM
Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

La alteración de la matriz ósea es una comorbilidad frecuente en pacientes con infección por VIH, tanto antes como después del inicio del tratamiento antirretroviral. La prevalencia de factores de riesgo convencionales para la alteración de la densidad mineral ósea, los efectos propios del virus y las acciones secundarias de agentes antirretrovirales contribuyen para el desarrollo de este fenómeno. Dado su origen celular común, el compromiso óseo podría asociarse asimismo a variaciones patológicas de la distribución de la grasa corporal. El objetivo del presente estudio fue el de establecer la prevalencia de osteopenia/osteoporosis en un conjunto de pacientes con infección por VIH y analizar las variables asociadas a su presencia. Materiales y métodos: Corte transversal de datos recabados de pacientes con infección por VIH en seguimiento, a quienes se les realizó al menos una densitometría. Se consideró solo una densitometría por paciente. El análisis de variables asociadas se realizó mediante test de chi cuadrado para variables categóricas y test de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas, asumiendo una distribución no normal. Resultados: Se analizaron los datos de 77 pacientes (18 femeninos), de los cuales 75 se encontraban bajo tratamiento antirretroviral al momento del análisis; 48/66 (72%) presentaban carga viral indetectable al momento del estudio. La edad mediana fue de 41,5 años (r27-70) y la mediana de CD4+ fue de 560 (r142-1362). Treinta y un pacientes presentaron osteopenia/osteoporosis y la mediana del *T-score* para columna lumbar fue de -1,2 (-2,6 a +0,4), y para cuello femoral fue de -1,4 (-3,3 a -0,8). Cuatro de estos pacientes presentaron osteoporosis. El hábito de fumar se asoció significativamente con la presencia de osteopenia/osteoporosis (45% vs. 21%), al igual que un menor valor del índice de masa corporal [24 (18,3 a 32,9) vs. 25 (20,4 a 32,9)]. El subanálisis de los pacientes con osteoporosis demostró una asociación significativa con una menor relación entre la grasa periférica/grasa total ($p=0,04$) y una tendencia a un mayor valor del índice tronco/piernas. Comentario: A pesar de tratarse de una muestra reducida y de conveniencia, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es elevada, lo cual reafirma el sustento de la recomendación de evaluar periódicamente a los pacientes con infección por VIH mediante densitometrías, especialmente a aquellos de edad más avanzada y los que presentan bajos recuentos de CD4+. El distinto comportamiento regional determina la necesidad de evaluar no solamente la densidad corporal total sino especialmente la región lumbar (L1-L4) y la cadera. En pacientes con osteoporosis se observa una asociación significativa con una alteración de la distribución de la grasa corporal.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: utilidad de las guías para la consideración de prevención y tratamiento oportuno.

Brance ML
Centro de Reumatología, Rosario. Argentina.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la segunda causa de osteoporosis luego de la osteoporosis posmenopáusica, y la más frecuente entre las causas secundarias. Las guías del *American College of Rheumatology* (ACR) del año 2001 ante la presencia de un *T-score* < -1 en pacientes que se encontraban recibiendo glucocorticoides (GC) en dosis ≥ 5 mg/día > 3 meses recomendaban comenzar tratamiento para OIG, mientras que el *Royal College of Physicians* (RCP) consideraba valores $< -1,5$ *T-score*. En el año 2010, el ACR publica las nuevas guías, y continúan en 2011 la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) y en 2012 la *International Osteoporosis Foundation* en forma conjunta con la *European Calcified Tissue Society* (IOF-ECTS). Estas presentaron una serie de cambios, como la consideración de dosis mayores de prednisona,

evaluar la presencia de fractura y la edad del paciente, entre otros factores. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar las características clínicas de pacientes que se encontraban bajo tratamiento con GC y el porcentaje de la población que cumplía requisitos para considerar tratamiento según las diferentes guías. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de 60 pacientes con enfermedades reumatológicas que se encontraban bajo tratamiento con GC. Los resultados se muestran como medias $\pm$ SD. Edad (años): 49,91 [15-87], IMC (kg/m²): 26,24 $\pm$ 4,99; tabaquismo: 27,58%; alcoholismo: 3,45%; sedentarismo: 95%. El 89,65% fueron mujeres de las cuales el 79,31% eran premenopáusicas. Entre los hombres, el 43% tenía <50 años. El GC más utilizado fue prednisona (93,1%), seguido de metilprednisolona (6,9%). La dosis diaria de prednisona al 1^{er} mes fue 16,58 $\pm$ 14,95 mg, al 3^{er} mes 14,31 $\pm$ 11,80 mg y al año 9,92 $\pm$ 8,77 mg. El 62% de los pacientes presentaba diagnóstico de artritis reumatoidea, un 17,24% lupus eritematoso sistémico y el resto correspondió a vasculitis y otras enfermedades del tejido conectivo. Un 10% de los pacientes presentaban fracturas vertebrales, de los cuales un 50% presentaba más de una fractura vertebral. Del total de pacientes fracturados, un 50% presentó nuevas fracturas desarrolladas entre los primeros 12 meses. Los niveles de vitamina D fueron de 20,41 $\pm$ 5,94 ng/ml. El 54,55% de los pacientes presentó valores <20 ng/ml, el 40,90% entre 20-30 ng/ml y solo un 4,55% presentó valores >30 ng/ml. El resto de las variables bioquímicas analizadas se encontraban en los parámetros de la normalidad. En los pacientes que presentaron fractura, la dosis anual de GC fue de 13,12 $\pm$ 11,03 mg/día, mientras que en los no fracturados la dosis anual fue de 9,14 $\pm$ 8,54 mg/día, $p=0,07$ (Mann-Whitney U test). El porcentaje de pacientes que reunía criterios para considerar tratamiento según las diferentes guías/consensos fue el siguiente: ACR 2001 = 80%, RCP = 70%, ACR 2010 = 48,33%, ASBMR 2011 = 58,33%, IOF-ECTS 2012 = 26,66%. Un 20% no reunía criterio ni para ACR2001 ni para RCP, mientras que un 41,66% de los pacientes no reunía criterios para considerar tratamiento acorde con las guías actuales. A pesar de que un alto porcentaje de pacientes presentó un consumo de GC superior a 7,5 mg/día, más del 40% no reunía criterios para considerar tratamiento acorde con las guías actuales. Ciertas situaciones tales como la evaluación por FRAX en pacientes jóvenes, la necesidad de densidad mineral ósea en cuello femoral y no en columna para obtener el índice FRAX, la necesidad de presencia de fractura para considerar tratamiento en pacientes jóvenes son aspectos que necesitarían más estudio para tratar de evitar la fractura por fragilidad en pacientes expuestos.

2015

Prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires y alrededores basado en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el fémur.

Mautalen C¹, Schianchi A¹, Sigal D¹, Gianetti G¹, Vidan V¹, Bagur A¹, González D¹, Mastaglia S², Oliveri B².

1. Mautalen, Salud e Investigación e Instituto de Investigación en Salud Pública. 2. INIGEM, UBA-CONICET. Argentina.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de osteoporosis en una población de mujeres mayores de 50 años, habitantes de la ciudad de Buenos Aires y alrededores. Desde noviembre de 2012 hasta julio de 2014 se ofreció, mediante avisos periodísticos, una densitometría ósea (DMO) gratuita para detección de osteoporosis a mujeres mayores de 50 años, sin exclusiones salvo un peso superior a los 110 kilos. Después de firmar un consentimiento informado se analizaron los resultados de la DMO de 5448 mujeres. Se evaluó la DMO de columna lumbar L1-L4, cuello femoral y cadera total. El equipo utilizado fue un Lunar Prodigy, versión 12.3. Se consideran osteoporosis los $T\text{-score} \leq -2,5$. Los resultados de las DMO del fémur se compararon con el estándar del estudio NHANES III y los de columna con la base de datos de Lunar. La DMO de las mujeres jóvenes en nuestro medio es similar a las de las mujeres de raza blanca de los Estados Unidos. Resultados: 1021 mujeres sobre 5448 (18,7%) tenían osteoporosis (OP) ya sea en la columna lumbar o en el cuello femoral. Ajustado este resultado a una distribución etaria idéntica a la de la población general, se observó un leve incremento (+0,6%) del valor general. Hasta la década 70-80 años una muy baja prevalencia se observa en la medición del cuello femoral. El agregado de la cadera total solo produce un modesto aumento (+0,7%). Por el

contrario, a nivel de la columna lumbar se observa un alta prevalencia en las décadas iniciales, que se ameseta después de los 80 años (artefactos?). Analizados los resultados década por década, la DMO de solo el cuello femoral hubiera producido la siguiente pérdida del diagnóstico de OP: 50-59 años: 83%; 60-69 años: 70%; 70-79 años: 49%. Por el contrario, en el grupo 80+ años, el 25% de los casos se habría subdiagnosticado si se hubiera evaluado solamente la columna lumbar. De una población total de 1.853.000 mujeres para el área de estudio, 346.500 (18,7%) tienen OP considerando columna lumbar y cuello femoral. Si se consideraran solo los resultados del cuello femoral, la población afectada sería de 163.500. Por lo tanto, se hubiesen dejado de diagnosticar OP en el 53% de las mujeres afectadas. Los resultados totales y por década de la prevalencia al nivel combinado de columna lumbar y cuello femoral son similares a los resultados recientes de US (NHANES 2008) y Canadá. Conclusión: se determinó la prevalencia de OP en el área urbana más habitada del país. Los resultados señalan que se debe medir tanto la columna lumbar como el cuello femoral para tener una evaluación precisa del problema.

Análisis ponderado de tasas de incidencia de fractura de cadera en la Argentina.

Sánchez A, Alarcón Beretta M.

Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina.

Introducción: la incidencia de fracturas de cadera (FxC) varía de acuerdo con múltiples factores (raza, geografía, lugar de residencia, factores de riesgo, etc.). Actualmente no contamos con una tasa nacional de referencia que permita argumentar decisiones terapéuticas y de prevención. Objetivo: estimar la tasa de incidencia de FxC en la Argentina, ponderada por la población >50 años en las ciudades que componen el cálculo. Método: fueron incluidos cinco trabajos nacionales que utilizaron el mismo método para estimar la incidencia de FxC en siete localidades del país: registro de todos los casos de fractura de cadera en sujetos >50 años ocurridos en una ciudad o provincia en un año calendario determinado (La Plata, Mar del Plata, Rosario, Corrientes, Bariloche, Comodoro Rivadavia y Tucumán –en este caso toda la provincia, incluida su capital–). Se excluyeron dos investigaciones que usaron métodos diferentes para el registro de FxC. Todos los trabajos incluidos fueron evaluados con el sistema Strobe, definiéndolos como de buena calidad metodológica y con la información necesaria para la operacionalización de estos (población de ambos sexos, >50 años). En cada trabajo se utilizó el método de Mantel-Haenszel para obtener un estimador local ponderado de incidencia de FxC. A continuación, uniéndolos todos los estudios, se calculó un único estimador, ponderado por las respectivas poblaciones, global y ajustado por sexo. Los estimadores se acompañaron de sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). Resultados: ponderando por la población >50 años de cada sexo, la incidencia local de FxC osciló entre 110,4 y 177,0/100.000 habitantes. Ponderando por la población de los estudios, la tasa de FxC en los varones fue de 130 y en las mujeres de 345/100.000. Con 825.081 individuos incluidos, la tasa ponderada nacional de FxC fue de 134,4/100.000 (IC 95%: 109,9-164,3/100.000). Conclusión: se ha calculado una tasa ponderada de incidencia de fracturas de cadera que representa la situación global en el país. En la discusión se consideran las razones que podrían explicar las diferencias de las tasas entre las ciudades evaluadas y también las diferencias con las tasas encontradas usando diferentes métodos de registro.

Fracturas óseas múltiples secundarias al tratamiento de hepatitis B con adefovir.

Zanchetta MB, Paz Wasiuchnik V, Abdala R.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años que fue evaluado en nuestra institución por dolor progresivo en ambas rodillas que se incrementaba con el movimiento y se calmaba en reposo, dificultando la deambulaci3n, y de 10 meses de evoluci3n. Como antecedentes personales presentaba hepatitis B cr3nica activa contraída en contexto de m3ltiples transfusiones sanguíneas, en tratamiento con entecavir y adefovir. Se realizó RMI de ambos miembros inferiores que informó fractura bilateral en uni3n metafisioepifisaria de ambas tibias por estr3s-insuficiencia; en su laboratorio previo a la consulta se evidenci3 hipofosfatemia, con calcemia normal y 25 OH vitamina

D de 24,6 pg/ml, marcadores de resorción ósea elevados e hipercalciuria. Se realizó densitometría ósea que reveló osteoporosis en ambas caderas, con osteopenia en columna lumbar. Se solicitó centellograma óseo corporal total que evidenció aumento de la captación en ambas rodillas y tarso derecho, parrilla costal bilateral, 9° y 10° vértebra dorsal. La PET-scan informó secuela de fractura en 4° arco costal derecho y trazo de fractura en arcos costales izquierdos (6°, 7°, 8° y 9°). Se descartaron otras causas secundarias de osteoporosis. Se evidenció en estudio de orina la presencia de glucosuria, con proteinuria menor de 1 g/día, resorción tubular de fósforo del 31%, con PTHi en rango normal. A partir de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio y ante la sospecha de osteomalacia hipofosfatémica por síndrome de Fanconi secundaria al tratamiento con adefovir, se decidió rotar el tratamiento a tenofovir e iniciar suplementación de vitamina D₂, calcitriol, citrato de calcio y fósforo vía oral. Con el tratamiento se observó excelente mejoría clínica.

Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab.

Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Maffei L, Premrou V, Sarli MA, Rey P, Larroudé MS, Brance ML, Galich AM, Vega E, Zanchetta MB, Farías V, Moggia MS, Pavlove MM, Karlsbrum S.
Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis.

Varios estudios previos han demostrado que tanto el ranelato de estroncio (RSr) como el denosumab (Dmab) son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, ya que reducen la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Asimismo, el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) ha sido estudiado en forma reciente en nuestra población para cada fármaco en forma individual. En ambos casos se observó un aumento significativo al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas. Sin embargo, los porcentajes de cambio fueron diferentes; para RSr (n=441) el porcentaje de cambio fue 3,73% en columna lumbar (CL), 2,00% en cuello femoral (CF) y 1,54% en cadera total (CT), mientras que para Dmab (n=285) los porcentajes fueron mayores: CL = 5,95%, CF = 4,60% y CT = 3,91%. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar en forma comparativa la respuesta densitométrica al año de tratamiento con una y otra droga. Para ello se utilizaron los registros de 285 pacientes posmenopáusicas tratadas con Dmab por 1 año y 441 pacientes tratados con RSr por igual lapso. Se incluyeron solamente aquellas pacientes que antes del tratamiento con RSr o Dmab habían recibido bifosfonatos (BF). De cada paciente se analizó el porcentaje de cambio en la DMO al año de tratamiento y se clasificaron como respondedoras aquellas que mostraron un cambio porcentual >3%, y como no respondedoras las pacientes en las que se observó un cambio porcentual inferior al 3%. Se incluyeron 350 registros de pacientes tratadas con RSr (91 pacientes fueron excluidas debido a que habían recibido RSr como única droga o habían recibido teriparatida previamente). Se halló en CL 51,24% de respondedores y 48,76% de no respondedores; en CF 37,86% de respondedores y 62,14% de no respondedores y en CT 28,71% de respondedores y 71,29% de no respondedores. En el caso de Dmab se incluyeron 180 registros de pacientes tratadas (105 pacientes fueron excluidas debido a que habían recibido Dmab como única droga o habían recibido RSr o teriparatida previamente). Se halló en CL 66,94% de respondedoras y 33,06% de no respondedoras; en CF 71,43% de respondedoras y 28,57% de no respondedoras y en CT 51,72% de respondedoras y 48,28% de no respondedoras. La comparación entre RSr y Dmab se analizó a través de la prueba de χ^2 ; de ello resultó significativamente mayor el porcentaje de respondedoras a Dmab en las 3 regiones evaluadas (CL $p=0,0030$; CF $p<0,0001$; CT $p=0,0002$). Conclusión: en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas previamente con BF, el Dmab produjo incrementos densitométricos significativamente mayores que el RSr, y el porcentaje de pacientes respondedoras fue mayor con Dmab que con RSr.

Estudio comparativo de la absorción neta de calcio con dos formulaciones farmacológicas diferentes de carbonato en mujeres posmenopáusicas.

Mastaglia SR¹, Watson D¹, Somoza J¹, Gainotti R², Brito G¹, Oliveri B^{1,2}.

1.Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). CONICET-UBA. 1.Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2. Mautalen, Salud e Investigación. Argentina.

La suplementación de calcio administrado solo o asociado a medicación específica para el tratamiento de la osteoporosis es fundamental para reducir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la tasa de adherencia a los suplementos de calcio es baja, principalmente debido a la baja tolerancia. Son necesarias nuevas formulaciones con similar efecto pero con mayor tolerancia. Objetivo: comparar la tasa de absorción neta de calcio (Ca), entre dos diferentes formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio (FFCa) en mujeres posmenopáusicas. Materiales y métodos. Población: 11 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio ($X \pm DS$) de $58,9 \pm 3$ años y un índice de masa corporal (IMC) $25,1 \pm 2$ kg/m². Criterios de inclusión: edad: 55-65 años, menopausia >5 años y ausencia de osteoporosis (definida por un T -score $\leq -2,5$ en columna lumbar y/o fémur total o antecedentes de fracturas por fragilidad ósea). Criterios de exclusión: cualquier condición médica o medicación que afecte el metabolismo mineral. Diseño: estudio piloto comparativo, randomizado, abierto, cruzado, prospectivo, de calcio en emulsión vs. comprimidos. Intervención: las participantes realizaron un laboratorio basal para descartar alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Posteriormente fueron randomizadas en dos grupos para recibir en dos períodos diferentes FFCa (500 mg): comprimido vs. emulsión con una suplementación previa de vitamina D₃ y un período de adaptación para cada formulación (4 semanas). Se estudiaron la prueba de inhibición de parathormona (PTH) y el área bajo la curva (ABC) de calcio. Las muestras de sangre fueron basal (después de 12 h de ayuno) y 1, 2 y 3 horas después de la administración del FFCa asignado. Las muestras de orina (2 h) fueron tomadas basal, 2 horas y 4 horas después de la administración de FFCa. Determinaciones bioquímicas: suero: calcio (absorción atómica), fósforo (colorimétrico), albúmina (colorimétrico), 25-hidroxivitamina D (RIA) y PTHi (ECLIA). En orina: calciuria/creatininuria (absorción atómica). Se evaluaron tolerancia y preferencias a través de un cuestionario. Análisis estadístico: se realizó con un procesador SPSS 19.0 (Inc, Chicago, IL, USA). Se aplicó el método de los trapecios para calcular el ABC de la concentración de calcio (R Development CoreTeam [2008].<http://www.R-project.org>). Se utilizó un Anova con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. Resultados: la mayor inhibición de PTH se observó 2 horas después de la administración FFCa (comprimidos 38,2% vs. emulsión 36,7%; $p=ns$). El análisis de ABC0-3 h fue similar en ambos grupos [ABC0-3 h (Log): comprimidos 3,35; IC95%: 3,32; 3,37 vs. emulsión 3,36; IC95%: 3,33; 3,38] con IC90% 97,6; 101,4%. En cuanto a preferencias 6/11 participantes prefirieron el FFCa en emulsión y 5/11 en comprimidos. En cuanto se preguntó sobre la tolerancia 5/11 dijeron haber tolerado mejor el FFCa en comprimidos que emulsión, 4/11 la emulsión que el comprimido y 2/11 refirieron presentar buena tolerancia con ambos FFCa. Conclusiones: en esta muestra poblacional, la tasa de absorción neta intestinal, preferencias y tolerancia fueron similares con ambas formulaciones. Estos datos serían útiles en la práctica clínica si favorecieran utilizar cualquier de las dos formulaciones según la preferencia y tolerancia individual de cada paciente permitiendo una mayor adherencia a la suplementación de calcio con mayor eficacia terapéutica.

Prevalencia de causas secundarias en una población de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea.

Farías VS, Zanchetta MB.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La baja masa ósea en la premenopausia es un motivo de consulta relativamente frecuente y el objetivo principal de la evaluación es identificar alguna causa secundaria y, de ser posible, instituir un tratamiento específico para ella. A menudo esto se puede lograr por una historia clínica detallada y el examen físico; otras veces puede ser necesaria una evaluación bioquímica exhaustiva. La prevalencia de causas secundarias es variable en la literatura científica y se ha

descripto entre un 50 y un 90%, según las series. Objetivo: evaluar la prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas que consultaron entre junio de 2013 y enero de 2015 en una Institución especializada en osteología. Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, analizando las historias clínicas electrónicas de todas las mujeres menores de 50 años que consultaron por baja masa ósea entre el 01/06/13 y el 29/01/15. La baja masa ósea premenopáusica fue definida según lo establecido en las guías de ISCD (*The International Society for Clinical Densitometry*): pacientes con Z-score menor o igual a -2 en columna lumbar o cadera. Los datos que se obtuvieron de las historias clínicas fueron: edad, peso, talla, hábitos, antecedentes personales, ginecológicos o de medicaciones que pudieran afectar la masa ósea, antecedentes familiares de fractura de cadera u osteoporosis, historia de fracturas previas, valores de DXA, radiografías de columna dorsal y lumbar, laboratorio especializado, tratamiento realizado y tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme®). Resultados preliminares: la edad media fue 38 años (rango 20 a 50 años). Once presentaban antecedentes familiares de fractura y/u osteoporosis y 15 pacientes tenían antecedentes personales de fracturas, pero solo 6 eran fracturas por fragilidad (12%) (4 vertebrales y 2 de muñeca). La media de los valores de DXA fueron: columna lumbar: 0,912 g/cm², cadera total: 0,754 g/cm² y cuello femoral: 0,762 g/cm². De las 50 mujeres evaluadas, 32 (64%) presentaban una causa considerada secundaria. Las principales causas secundarias encontradas fueron: uso de corticoides en altas dosis 10% (5 pacientes), oligomenorrea 10% (5 pacientes), bajo peso 12% (6 pacientes), hipercalcemia 12% (6 pacientes) y tabaquismo 14% (7 pacientes). Solo el 22% de las mujeres presentaron una causa única; el resto presentaba causas múltiples y el 36% (18 pacientes) tenían baja masa ósea idiopática. En cuanto al tratamiento, solo 6 pacientes recibieron tratamiento osteoactivo, 5 fueron tratadas con bifosfonatos (una estaba recibiendo corticoides, otra anastrozol y el resto se hallaba en perimenopausia) y 1 requirió tratamiento con teriparatide por fractura vertebral. El resto de las pacientes solo recibió aporte de calcio y vitamina D y corrección de causas secundarias. Conclusiones: más de la mitad (64%) de las mujeres premenopáusicas evaluadas presentaba al menos una causa secundaria de baja masa ósea y el 12% tenía antecedentes de fracturas por fragilidad. Los principales factores de riesgo encontrados fueron uso de corticoides, hipoestrogenismo, bajo peso e hipercalcemia. Consideramos esencial evaluar profundamente a las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea para descartar causas secundarias y poder tomar las medidas preventivas necesarias para mejorar la calidad ósea reduciendo el riesgo futuro de fracturas osteoporóticas.

2016

Efecto del índice de masa corporal y estado menopáusico sobre los niveles de osteocalcina total y descarboxilada en mujeres adultas normoglucémicas.

Lugones C¹, Brito GM³, Watson DZ³, Oliveri B¹, Zago L², González Infantino JC⁴, Zeni SN¹

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas (INIGEM) CONICET-UBA. 2.Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.3.Cátedra de Nutrición Universidad Nacional de la Matanza (UNLAM), Provincia de Buenos Aires, Argentina. 4.Servicio de Nutrición Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

La osteocalcina (OC), una hormona de origen osteoblástico, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, aún se encuentra en discusión si son los niveles de osteocalcina total y/o de osteocalcina descarboxilada (dOC) las que presentan tal asociación. El presente estudio evalúa el nivel de dOC, OC total, leptina e insulina en 226 mujeres adultas no diabéticas con sobrepeso u obesidad de grado I y II, que presentan niveles de glucosa (80 a 110 mg/dl) y hemoglobina A1c (HbA < 5,7%) dentro del rango de referencia. Las mujeres entre 20 y 86 años fueron divididas en 4 grupos de acuerdo con su estatus menopáusico: premenopausia (65 años). Con el peso y la altura se calculó el índice de la masa corporal (IMC), estableciendo la presencia de sobrepeso (IMC:>25 y <30) o distintos grado de obesidad (I: IMC 30-40 y II >40). Los niveles séricos de glucosa y HbA1c fueron analizados por los medios automatizados habituales de laboratorio, mientras que para determinar los niveles de dOC, OC total, leptina e insulina se utilizaron kits comerciales mediante la metodología de

enzimoinmunoensayo (ELISA). Resultados (media $\pm$ DS) en el siguiente orden: dOC (ng/ml); OC total (ng/ml); insulina (μ U/l); leptina (ng/ml): sobrepeso premenopáusicas: 1,96 $\pm$ 1,08; 29,9 $\pm$ 2,7; 9,2 $\pm$ 3,9; 11,1 $\pm$ 3,3; perimenopáusicas: 2,75 $\pm$ 1,22; 31,3 $\pm$ 7,3; 5,8 $\pm$ 1,1; 9,7 $\pm$ 1,7; menopausia temprana: 2,20 $\pm$ 1,34; 35,1 $\pm$ 5,3; 6,1 $\pm$ 1,7; 9,7 $\pm$ 1,1; menopausia tardía: 3,81 $\pm$ 1,89; 29,1 $\pm$ 4,6; 5,2 $\pm$ 1,4; 7,3 $\pm$ 2,5; obesidad grado I premenopáusicas: 2,21 $\pm$ 0,98*; 30,0 $\pm$ 2,21; 11,7 $\pm$ 1,9*; 17,8 $\pm$ 4,3*; perimenopáusicas: 2,93 $\pm$ 0,78*; 31,6 $\pm$ 5,9; 11,8 $\pm$ 2,4*; 18,2 $\pm$ 2,4*; menopausia temprana: 3,41 $\pm$ 0,96*; 37,1 $\pm$ 9,5; 9,8 $\pm$ 1,5*; 20,9 $\pm$ 5,2*; menopausia tardía: 3,81 $\pm$ 0,96; 24,9 $\pm$ 4,5; 11,8 $\pm$ 3,2*; 17,7 $\pm$ 6,3* obesidad grado II premenopáusicas: 4,08 $\pm$ 0,41*,**, 19,9 $\pm$ 8,6*,**, 16,0 $\pm$ 6,4*,**, 43,7 $\pm$ 8,8*,**, perimenopáusicas: 4,50 $\pm$ 0,22*,**, 2,6 $\pm$ 11,3*,**, 12,5 $\pm$ 2,5*,**, 25,3 $\pm$ 6,14*,**, menopausia temprana: 4,11 $\pm$ 0,6*,**, 21,7 $\pm$ 4,7*,*, 10,3 $\pm$ 1,7*; 27,1 $\pm$ 4,4*,**, menopausia tardía: 5,52 $\pm$ 1,7*,**, 26,9 $\pm$ 5,2; 12,8 $\pm$ 1,8*,**, 31,0 $\pm$ 8,2*,* (*): p<0,05 vs. sobrepeso; (**): p<0,05 vs. obesidad grado I. Para un mismo estatus fisiológico, los niveles de dOC, insulina y leptina aumentaron con el incremento del IMC, mientras que los niveles de OC se encontraron disminuidos solo en mujeres con obesidad grado II. Para un mismo IMC, los niveles de dOC tendieron a aumentar con el estatus menopáusico, mientras que los de OC total no se modificaron. Conclusiones: si bien se necesita ampliar los estudios, estos resultados sugieren que los niveles de dOC y no los de OC total serían dependientes del IMC en mujeres no diabéticas normoglucémicas. Subsidios: PROINCE E-006 (UNlaM 2015-1016) y CONICET.

Prevalencia de osteoporosis: ¿qué medir: columna lumbar o fémur?.

Mastaglia S,^{1,2} Bagur A,¹ Mautalen C¹

1.Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires. 2.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA). Buenos Aires, Argentina.

Un reciente editorial de Gupta SK,¹ sobre el estudio de prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires,² señala la utilidad de estos estudios y enfatiza la importancia de medir simultáneamente tres áreas: columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y fémur total, ya que los resultados pueden discrepar de acuerdo con el área evaluada. Objetivo: evaluar la utilidad de dos áreas esqueléticas (CL y CF) en el diagnóstico de osteoporosis, revisando estudios en idioma inglés efectuados en diferentes poblaciones sobre el tema. Métodos: se analizaron 9 trabajos Henry (2000, Australia), Tenenhouse (2000, Canadá), Iki (2001, Japón), Ikeda (2002, Japón), Sanfelix (2010, España), Lee (2014, Corea), Park (2014, Corea), Lu (2016, China) y Mautalen (2016, Argentina), en los cuales se midió simultáneamente la densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría por rayos X (DXA) en CL y CF. Se diagnosticó osteoporosis cuando la DMO era inferior a un T-score: -2.5 DS respecto del valor promedio joven. Se obtuvieron los promedios de los resultados de los 9 estudios por década de vida a partir de los 50 años y en la franja 50 - >80 años. Resultados: la Tabla 1 muestra la prevalencia promedio de osteoporosis de los estudios evaluados por década de edad y por la población total a nivel de la CL, y del CF en mujeres y hombres. La tercer columna indica el porcentaje de subvaloración del diagnóstico evaluando solo el cuello femoral. En las mujeres, en todos los estudios, salvo en la franja > 80, la prevalencia de osteoporosis fue mayor en la CL que en el CF, confirmando lo descripto por el NHANES 2005-2008: 54% de subdiagnóstico de osteoporosis evaluando solo el CF.³ En los hombres, se revisaron solo 3 estudios, todos efectuados en poblaciones asiáticas; la subvaloración diagnóstica desaparece ya en la franja 70-79 y en la valoración total Tabla 1. Prevalencia (%) de osteoporosis a nivel de columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) en mujeres y hombres

Edad	Mujeres*			Hombres**		
	CL %	CF %	Subdiagnóstico con solo CF (-)	CL %	CF %	Subdiagnóstico con solo CF (-)
50-60	9,9	2,7	-72,7	3,0	1,2	-61,0
61-70	21,7	9,8	-54,8	4,5	3,8	-14,9
71-80	34,7	27,2	-21,6	9,8	14,9	+34,3
>80	29,5	35,8	+17,6	Sin datos	-	-

*9 estudios; **Solo 3 estudios en Corea y China.

Conclusiones: a pesar de las recomendaciones de algunos autores, la revisión de 9 estudios efectuados en distintas poblaciones muestra claramente la necesidad de evaluar CL y CF para establecer la prevalencia de osteoporosis, especialmente en mujeres menores de 80 años. Referencias: 1. Gupta SK. Editorial: Prevalence of Osteoporosis in Women in Buenos Aires Based on Bone Mineral Density at the Lumbar Spine and Femur. *J Clin Densitom* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.005>. 2. Mautalen C, et al. *J Clin Densitom* 2016 (en prensa) (10.1016/j.jocd.2016.01.003). 3. Wright NC, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2104; 29:2520-6.

Efectos de la multiparidad sobre la masa ósea y la expansión perióstica.

Lozano MP,¹ Rey M,¹ Martínez MP,¹ Bomarito MJ,¹ Medina E,² Pozzo MJ,¹ Claus Hermberg H¹
 1.Servicio de Endocrinología. 2.Servicio de Densitometría Ósea. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: numerosas variables fisiológicas se alteran durante el embarazo y la lactancia configurando un nuevo escenario, normal para esa instancia de la vida de la mujer. El metabolismo fosfocálcico y el esqueleto no escapan a esos cambios. Las investigaciones relativas a posibles efectos alejados del embarazo, en especial en la menopausia, han dado resultados contradictorios, probablemente debido a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas. A esto se agrega la inconsistencia de la DMO (DMO = CMO/Área) por DXA para capturar cambios en la masa ósea de acuerdo con el proceso que la determina. La DMO no informa si sus modificaciones son solo el resultado del balance de la remodelación ósea o si es la expresión de un proceso combinado de esta con la aposición ósea subperióstica. Ésta eventualidad podría explorarse analizando simultáneamente DMO, CMO y área de cada región. Objetivo: relacionar los parámetros previamente descriptos con el antecedente de paridad, tendiente a obtener información con respecto a eventual expansión perióstica vinculada al embarazo, en una población de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas menores de 60 años y de características demográficas homogéneas. Material y métodos: estudio transversal retrospectivo. De las DMO realizadas por DXA entre enero y marzo de 2016, se seleccionaron 101 mujeres entre 45 y 60 años y que hubiesen contestado en el cuestionario de rutina el ítem "número de hijos" y se las dividió en 4 grupos: G0: sin hijos, G1: 1 hijo, G2: 2 hijos y G3: 3 a 14 hijos. Se midieron DMO, CMO y área de la región lumbar (L1-L4), cuello femoral (CF), fémur total (FT) y subregión diafisaria (RD). Se efectuó test de ANOVA para cada una de estas variables. También se efectuaron comparaciones de medias en grupos creados "ad hoc" por prueba t de Student y análisis de covarianza para potenciales confundidores como edad, peso y talla. Resultados: composición de los grupos: G0 N: 18, G1 N: 25, G2 N: 24 y G3 N: 34. ANOVA fue significativo para DMO de L1-L4 (p=,020) y cuello femoral (p=0,015). El grupo de 3 o más hijos presentó una media significativamente más elevada que los demás grupos, los que a su vez no mostraban diferencias entre sí en las posteriores pruebas bivariadas. En función de estos resultados exploratorios se dividió a la población en dos grupos: < 3 y ≥ 3 hijos. Las siguientes variables presentaron diferencias significativas (< de 3 hijos vs. ≥ de 3 hijos, p t de Student): DMO L1-L4 : 1,064±0,17 vs. 1,131±0,15 g/cm² (p=0,03); CMO L1-L4: 53±9 vs. 60,4±10 g (p=0,001); Área L1-L4: 50,6±5 vs. 53±4 cm² (p=0,01); CMO CF: 4±0,6 vs. 4,35±0,5 g (p=0,019); CMO RD: 14,9±2,3 vs. 16±2 g (p=0,04); Área RD: 13,9±0,9 vs. 14,3±0,013

cm² (p=0,018). A pesar que DMO no mostró diferencias en cuello femoral y subregión diafisaria, si las hubo en CMO de ambas regiones y en Área de subregión diafisaria. En fémur total no hubo diferencias en ninguno de los parámetros. Conclusiones: la multiparidad de 3 o más embarazos tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea que se prolonga por lo menos hasta los 60 años y que se expresa de modo diferente en la DMO, el CMO y el Área. El aumento del Área en algunas regiones implica además un aporte óseo estructural de especial significado biomecánico.

Evidencia original de una reducción diferencial del anabolismo insulínico en huesos, músculos y tejido adiposo en mujeres premenopáusicas hiperinsulinémicas normoglicémicas

Capozza RF, Ulla MR, Sánchez A, Nocciolino LM, Ferretti JL, Cointy GR

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Universidad Nacional de Rosario, (UNR), Rosario. Centro de Endocrinología y Osteopatías Médicas, Córdoba. Centro de Endocrinología, Rosario . Argentina.

Objetivos: no está bien establecido si el deterioro anabólico producido por la insulinorresistencia (IR) afecta por igual músculos, tejido graso y huesos en seres humanos adultos. Este estudio intentó definirlo analizando la relación densitométrica entre las masas mineral (y) y magra (x) [CMO vs. MM] del cuerpo entero de 69 mujeres IR (hiperinsulinémicas euglicémicas) premenopáusicas menstruantes de 20 a 50 años, Z-scorizada contra una referencia de 300 mujeres normales comparables, en función de la insulinemia basal (InsB), el índice HOMA de IR, y el índice de masa corporal (IMC), distinguiendo grupos con IMC<25 (n=11), IMC=25-30 (18) y IMC>40 (40). **Resultados:** en las mujeres IR, la pendiente de la relación [CMO vs. MM] fue similar a la de la referencia (ANCOVA, n.s.), pero su ordenada fue aproximadamente 0,5 Z-score más baja (correspondiente a unos 150 g menos de CMO corporal para la misma MM; ANCOVA, p<0,001). Esto podría reflejar tanto una reducción del CMO en las IR (desplazamiento de la curva hacia abajo) como un incremento de la MM (desplazamiento a la derecha), o ambas cosas. Las pacientes con IMC más altos respetaron la pendiente de la relación [CMO vs. MM] del grupo, pero desplazándose a la derecha y arriba en los gráficos, es decir, hacia valores proporcionalmente más altos de ambos, CMO y MM (*Cluster analysis*, p<0,001). Los Z-scores de [CMO vs. MM] de las pacientes se redujeron en proporción logarítmica con la InsB y con el HOMA, especialmente para IMC >25. Los valores de CMO, muy dispersos, no se asociaron con la InsB ni con el HOMA, a cualquier valor del IMC. En contraste con el CMO, la MM correlacionó positivamente con la InsB y con el HOMA (MM vs. InsB : r=0,370, p<0,05 para IMC=25-30, y r=0,407, p<0,01 para IMC>30; MM vs. HOMA: r=0,365 para IMC=25-30, p<0,05, y r=0,413, p<0,01 para IMC>30), y el IMC (>25) interactuó en forma directa con las ordenadas de las curvas, que fueron más altas para IMC>30 que para IMC=25-30 (ANCOVA, p<0,001 ambas). **Conclusiones:** los resultados muestran: 1) que la IR tendió a reducir, leve pero significativamente, los Z-scores de la relación [CMO vs. MM], en proporción con la intensidad del trastorno metabólico evaluada por la InsB y el HOMA, como resultado de un incremento de la MM antes que por una reducción del CMO y 2) que el IMC, por encima del valor 25, creció proporcionalmente con la MM mucho más claramente que con el CMO. **Interpretación:** A) en las mujeres estudiadas empleando este modelo, el exceso de insulina circulante provocaría, pese a la resistencia, cierto anabolismo muscular y graso, en proporción con su intensidad; B) el CMO total no parece indicar un incremento paralelo del anabolismo óseo, pero la dispersión de sus valores y la escasa representatividad del hueso trabecular en ellos impiden asegurar que la resistencia ósea a la insulina sea homogénea en todo el esqueleto. C. De todos modos, esto sugeriría en forma original que, al menos en las mujeres fértiles, la IR afectaría el anabolismo insulínico más claramente en el esqueleto (globalmente considerado) que en la musculatura o en el tejido adiposo, en los términos antropométricos evaluados.

[Volver a índice](#)

VERTEBROPLASTIA

2007

La fractura vertebral osteoporótica dolorosa.

Lylyk P, Ceratto R, Miranda C, Ferrario C, Lundquist J, Scrivano E, Angellani P.
ENERI, Buenos Aires, Argentina.

Las fracturas vertebrales osteoporóticas por compresión constituyen un problema clínico frecuente y su importancia es cada vez mayor a medida que aumenta la edad media de la población. Se proponen dos métodos de tratamiento percutáneo, experiencia en Argentina, resultados, y alternativas futuras. **Materiales y Métodos:** Aunque cabe la posibilidad de que tengan consecuencias devastadoras, muchas de estas fracturas son inicialmente asintomáticas y parecen provocar escasa morbilidad. Solamente entre un 33 y un 50% de estas fracturas se hacen sintomáticas. Para estos casos, se propone como tratamiento definitivo la cementación percutánea del cuerpo vertebral sintomático, mediante vertebroplastia acrílica, método vigente desde 1988 en Francia y desde 1993 en ENERI. Se seleccionaron 176 pacientes, , en los que se trataron 211 vértebras entre Mayo de 2000 y Mayo de 2007 por fracturas osteoporóticas. La edad media es de 76 años (rango 42-99). Los parámetros utilizados pre y post VAP son movilidad y autonomía, uso de analgésicos, tratamientos ulteriores, con seguimiento al mes, seis meses y tres años. **Resultados:** El score de dolor pre-tratamiento fue del 78.95%, y el post-VAP del 10%. El 93 % requirió analgésicos previos el 20 % post VAP El nivel de movilidad y deambulación pre-VAP fue del 21 %. El promedio post-tratamiento mejoró al 73.%, se mantuvo igual en 16 % y peor en 10 %. Hubo mejora significativa en 9/10 pacientes en el primer mes, y en 8/10 en seis meses y a largo plazo. Dos casos presentaron radiculopatía aguda tratada con infiltración. **Conclusiones:** La VAP es un procedimiento factible, seguro y mínimamente invasivo. En el 80% se logra la desaparición del dolor, reduce el uso de analgésicos, aumenta de la movilidad y deambulación. Reestablece la arquitectura y solidez corporal y/o pedicular. Reduce los costos de hospitalización y rápida reincorporación del paciente a sus tareas habituales.

2008

Vertebroplastia acrílica percutánea: tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas

Ceratto R, Angellani P, Ferrario A, Scrivano E, Lundquist J, Miranda C, Lylyk P.
ENERI, Clínica La Sagrada Familia. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: El propósito de nuestro estudio es evaluar la seguridad, efectividad y los resultados en una evaluación retrospectiva sobre los efectos beneficiosos de la Vertebroplastia Acrílica Percutánea, en pacientes con fracturas vertebrales compresivas dolorosas debidas a osteoporosis, refractarias al tratamiento médico, con seguimiento a corto y largo plazo. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de nuestros primeros 100 pacientes, a quienes se les realizó un total de 135 vertebroplastias. La edad media de los pacientes es de 76 años. Los parámetros utilizados previos al procedimiento fueron, movilidad y deambulación, uso de analgésicos opiáceos, que fueron comparadas post-procedimiento, realizando un seguimiento al mes, seis meses y a tres años. **Resultados:** El score promedio de dolor pre-tratamiento fue del 78.95%, mientras que el score promedio post-tratamiento de dolor era del 10%. El uso promedio de analgésicos pre-tratamiento fue 93%, mientras que el uso promedio de analgésicos post-tratamiento era 16%. El nivel promedio de movilidad y deambulación pre-tratamiento fue de 21.05%, mientras que el promedio post-tratamiento del nivel de actividad mejoró en el 73.34%, igual en el 16.66% y peor en el 10%. Había una mejora estadística significativa en nueve de diez pacientes en el seguimiento de un mes y una mejora estadística significativa en ocho de diez pacientes en seis meses de seguimiento y a largo plazo. Dos casos presentaron radiculopatía aguda y fue tratada con infiltración. No se registraron otras complicaciones intra o peri procedimiento. En un 5% de los pacientes se diagnosticaron fracturas de vértebras contiguas a la vértebra cementada, que requirieron tratamiento. **Conclusiones:** La Vertebroplastia Acrílica Percutánea es un procedimiento

factible, seguro y mínimamente invasivo. Ofrece enormes ventajas en la disminución del dolor, disminución en el uso de analgésicos, aumento de la movilidad y la deambulación en pacientes apropiadamente seleccionados. Restablece la arquitectura y solidez corporal y/o pedicular. La técnica permite, una reducción en los costos de hospitalización y una rápida reincorporación del paciente a sus tareas habituales.

[Volver a índice](#)

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET E HIPERFOSFATASIA

2007

Detección de osteoporosis en pacientes con Enfermedad de Paget.

Larroudé MS, Moggia MS, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

Se ha demostrado que la Enfermedad de Paget (E de P) aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en los huesos afectados. Sin embargo los cambios en la DMO en los huesos no afectados no han sido muy explorados. Objetivo: Evaluar la DMO en columna lumbar y cuello femoral no afectados en pacientes con diagnóstico de E de P. Material y método: Se evaluaron 20 pacientes con diagnóstico de E de P, edad promedio 70 años (55-82), 15 mujeres postmenopáusicas y 5 varones. Se les realizó absorciometría dual de rayos X (DXA) con un aparato Lunar Prodigy en columna lumbar anteroposterior (CLAP) y cuello femoral (CF), que no presentaran afectación por la E de P. Se utilizó el T-score para clasificar a los pacientes de acuerdo a las normativas de la OMS. Población 8 pacientes eran poliostróticos, 12 monostotóticos. Cuando realizaron la DXA 10 pacientes presentaban una elevación de la FAL al doble. El resto tenían valores normales. Resultados: 19 pacientes realizaron DXA de CLAP, 6 (31,6 %) tenían un T-score dentro de la normalidad, 7 (36, 8 %) eran osteopénicos y 6 (31,6%) estaban osteoporóticos. No se registraron diferencias en los valores absolutos de la DMO cuando se evaluaron cada una de las vértebras en cada paciente. 17 pacientes realizaron DXA de CF izquierdo 5 (29,4%) eran normales, 6 (35,3%) eran osteopénicos y 6 (35,3%) eran osteoporóticos. Conclusión: Los pacientes con E de P pueden presentar osteopenia u osteoporosis que puede requerir tratamiento en dosis adecuada y por tiempo prolongado independientemente de su enfermedad de base.

2008

Suficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de Paget

Larroudé MS, Moggia MS, Torres Cerino MG, Man Z.

Centro TIEMPO Buenos Aires, Argentina.

La insuficiencia de vitamina D (VD) es altamente prevalente en la población general y particularmente en los pacientes con osteoporosis. Existen pocos reportes sobre la valoración de VD en pacientes con enfermedad de Paget (EP) y que probablemente estén afectados de insuficiencia o deficiencia de VD. Objetivo: Evaluar el nivel de VD en pacientes afectados por EP. Material y método: Evaluamos 18 pacientes con EP, edad promedio 72 años (56-83), 10 varones y 8 mujeres de la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° Sur). La VD fue medida entre septiembre y diciembre de 2007 con un kit Diasorin de RIA. Se utilizó la clasificación de McKenna (MK): deficiencia de VD < de 10 ng/ml, insuficiencia 10 a 20 ng/ml, hipovitaminosis 20 a 40 ng/ml y valores deseables > de 40 ng/ml y la clasificación de Hollis (H): deficiencia de VD < de 10 ng/ml, insuficiencia 10 a 20 ng/ml, hipovitaminosis 20 a 30 ng/ml y valores deseables > de 30 ng/ml para categorizar los valores absolutos. Resultados No detectamos deficiencia (valor < de 10 ng/ml) de VD en nuestros pacientes. 17,6% (3 pacientes) presentaban insuficiencia (10-20 ng/ml)

de VD, edad de los pacientes 56, 66 y 81 años de los cuales 1 tenía EP monostótica y 2 EP poliestótica. Según la clasificación de Hollis presentaban hipovitaminosis D (20-40 ng/ml) 58,8% (10 pacientes) edad promedio 71 (57-80), 2 con EP monostótica y 8 con EP poliestótica; y de acuerdo a McKenna 70,5% (12 pacientes) edad promedio 71 años (57-80) 3 con EP monostótica y 9 con EP poliestótica. Solamente estuvieron dentro de valores deseables de VD 23,4% (4 pacientes) edad promedio 74 (59-83) 2 con EP monostótica y 2 con EP poliestótica según Hollis, y 11,7% (2 pacientes) edad 77 y 80 años, 1 con EP monostótica y otro con EP poliestótica de acuerdo a McKenna. Conclusión: Detectamos insuficiencia y deficiencia de VD en nuestros pacientes con Enfermedad de Paget, por lo cual creemos importante su medición y suplementación, ya que la VD posee importantes funciones osteometabólicas e inmunomoduladoras.

Suficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de Paget

Larroudé MS, Moggia MS, Torres Cerino MG, Man Z.

Centro TIEMPO Buenos Aires, Argentina.

La insuficiencia de vitamina D (VD) es altamente prevalente en la población general y particularmente en los pacientes con osteoporosis. Existen pocos reportes sobre la valoración de VD en pacientes con enfermedad de Paget (EP) y que probablemente estén afectados de insuficiencia o deficiencia de VD. Objetivo: Evaluar el nivel de VD en pacientes afectados por EP. Material y método: Evaluamos 18 pacientes con EP, edad promedio 72 años (56-83), 10 varones y 8 mujeres de la ciudad de Buenos Aires, área metropolitana (latitud 35° Sur). La VD fue medida entre septiembre y diciembre de 2007 con un kit Diasorin de RIA. Se utilizó la clasificación de McKenna (MK): deficiencia de VD < de 10 ng/ml, insuficiencia 10 a 20 ng/ml, hipovitaminosis 20 a 40 ng/ml y valores deseables > de 40 ng/ml y la clasificación de Hollis (H): deficiencia de VD < de 10 ng/ml, insuficiencia 10 a 20 ng/ml, hipovitaminosis 20 a 30 ng/ml y valores deseables > de 30 ng/ml para categorizar los valores absolutos. Resultados No detectamos deficiencia (valor < de 10 ng/ml) de VD en nuestros pacientes. 17,6% (3 pacientes) presentaban insuficiencia (10-20 ng/ml) de VD, edad de los pacientes 56, 66 y 81 años de los cuales 1 tenía EP monostótica y 2 EP poliestótica. Según la clasificación de Hollis presentaban hipovitaminosis D (20-40 ng/ml) 58,8% (10 pacientes) edad promedio 71 (57-80), 2 con EP monostótica y 8 con EP poliestótica; y de acuerdo a McKenna 70,5% (12 pacientes) edad promedio 71 años (57-80) 3 con EP monostótica y 9 con EP poliestótica. Solamente estuvieron dentro de valores deseables de VD 23,4% (4 pacientes) edad promedio 74 (59-83) 2 con EP monostótica y 2 con EP poliestótica según Hollis, y 11,7% (2 pacientes) edad 77 y 80 años, 1 con EP monostótica y otro con EP poliestótica de acuerdo a McKenna. Conclusión: Detectamos insuficiencia y deficiencia de VD en nuestros pacientes con Enfermedad de Paget, por lo cual creemos importante su medición y suplementación, ya que la VD posee importantes funciones osteometabólicas e inmunomoduladoras.

2009

Reporte de dos fracturas en sacro.

Gómez Acotto C³, Santini Araujo E¹, Galloso C², Roldan E³.

1.Anatomía Patológica, Universidad de Buenos Aires 2.Centro Medico Las Lomas 3.Universidad Maimonides, Buenos Aires. Argentina.

Las fracturas en sacro son poco frecuentes. Se producen por metástasis, insuficiencia en osteoporosis, stress en jóvenes y postradioterapia. Presentamos: a) una paciente de 64 años, con osteopenia leve, solo tratada con calcio, presentaba dolor en cintura con irradiación en miembros inferiores. No tenía antecedente de caída o lesión traumática. En placas radiográficas impresionaba trazo fracturario en alerón de sacro y el centellograma óseo con Tec ⁹⁹ se observaba hipercaptación en alerón de sacro con imagen lítica. Por el antecedente, de adenocarcinoma de mama 14 años antes, se realizó biopsia bajo control tomográfico que mostró metástasis de adenocarcinoma. b) Paciente de 82 años, sin antecedente patológicos de importancia, salvo

degeneración de macular y trastornos de la visión. Medicada con alendronato, hacia tres años por osteopenia, sin fracturas. Comienza sin traumatismo con dolor intenso en cintura baja y dificultad en la marcha. En guardia traumatológica se realiza tomografía axial computada que muestra fractura de sacro, se interna y para descartar metástasis probable. Se realiza biopsia dirigida. El examen anatomopatológico muestra: no atipia celular, se interpreta la fractura por insuficiencia. En control posterior en consultorio se observa antecedente de fosfatasa alcalina ósea elevada. Se revisa la biopsia, la paciente presenta enfermedad de Paget. La primera paciente, recibió radioterapia en la zona de la fractura y pamidronato endovenoso en dosis de 90 mg, con buena respuesta. La segunda mejoro dolor con reposo y también recibió pamidronato endovenoso.

2014

Enfermedad de Paget y denosumab. Reporte de caso

Zanchetta MB, Farias VS

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: se presenta el caso de una mujer de 85 años con enfermedad de Paget polioestótica tratada con distintos tipos de bifosfonatos durante varios años, quien presentó resistencia a los diferentes tratamientos recibidos, persistiendo con enfermedad activa, motivo por el cual se decide iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab. **Descripción del caso:** mujer de 85 años, que consulta en el año 1995, por enfermedad de Paget polioestótica de 20 años de evolución. Al momento de la consulta manifestaba coxalgia derecha y refería solo haber recibido tratamiento con calcitonina nasal durante el año 1993, sin respuesta a ella. Aportaba como estudios previos un centellograma óseo compatible con enfermedad de Paget activa en región coxal derecha y columna vertebral a nivel de D10, L3 y L5. Presentaba a nivel radiográfico enfermedad activa en región ilíaca derecha, columna (D10, L2, L5 y sacro) y cráneo, y un laboratorio basal con una FAL total 450 UI/l (valor normal: 90-280) y fracción ósea (FAo): 87%; el resto del laboratorio, dentro de parámetros normales. Debido a que presentaba enfermedad activa, se decide iniciar tratamiento con pamidronato. Recibe en el año 1995 180 miligramos (mg) por vía intravenosa (iv), con buena respuesta y descenso de la FAL (valor posinfusión: 127 UI/l y Faio: 62%). Posteriormente recibió nuevas infusiones en los años 1998, 1999 y 2001; luego de esta última aplicación persistió con FAL elevada (FAL total 647 UI/l) y dolor óseo a nivel de hombro derecho. Abandona el seguimiento durante 10 años y consulta nuevamente en el año 2011. Refiere haber recibido una dosis de 5 mg de ácido zoledrónico iv, en marzo de ese año, con mala tolerancia. Se realiza tomografía computarizada y resonancia magnética que evidencia aplastamiento en columna dorsal a nivel de D10 y lesiones compatibles con enfermedad de Paget activa en hemipelvis y cabeza de fémur derecha. La densidad mineral ósea medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) presenta valores no evaluables en columna lumbar por artrosis y normales en cuello femoral, y en cuanto a los marcadores de recambio óseo, presentaba una FAL total y ósea elevada (570 UI/l y 66%, respectivamente). Dado que continuaba con enfermedad activa se indica ibandronato 3 mg por vía iv. Recibe una primera dosis en octubre de 2011 y luego una nueva infusión en febrero de 2012 con escasa respuesta al tratamiento, pero persistió con FAL elevada (FAL total: 506 UI/l, Faio: 63%) y dolor óseo en cadera. Ante la falta de respuesta en el último tiempo a distintos esquemas de tratamiento, y dado que la paciente persistía con enfermedad activa, evidenciada tanto a nivel clínico como bioquímico, se decide iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab 60 mg subcutáneo semestral. Recibió la primera dosis en octubre de ese año, con buena tolerancia a la medicación; refirió mejoría del dolor óseo y presentó una reducción de la FAL total de casi un 40% (FAL total: 506/331 UI/l-FAo: 63% y 48%, preinfusión y posinfusión respectivamente). Recibió una segunda aplicación en abril de 2013. En el último control del mes de julio de 2013 se encontraba clínicamente asintomática, con ausencia de dolor óseo y persistencia de los valores bajos de FAL (FAL total sérica de 294 UI/l y FAo: 42,6 µg/l (valor normal hasta 21,3 µg/l)). **Conclusión:** en este caso, con evidencia de falta de respuesta clínica y bioquímica al tratamiento antirresortivo de primera línea indicado para la enfermedad de Paget, el tratamiento con denosumab fue una alternativa útil para mejorar la calidad de vida de la paciente, quien posteriormente presentó descenso de FAL y ausencia de dolor óseo. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo fármaco en este tipo de patología.

[Volver a índice](#)

OSTEODISTROFIA RENAL, OSTEODISTROFIA HEPÁTICA, TRANSPLANTE

2006

Composición corporal evaluada por DEXA en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Rosa Diez G¹, Crucelegui S¹, Hueguilen R¹, Fassi J², Plantalech L².

1.Servicios de Nefrología, 2.Osteopatías Metabólicas, Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La determinación de la composición corporal realizada con DEXA ha demostrado ser una herramienta útil para la evaluación nutricional. La desnutrición calórico-proteica es una frecuente complicación en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Objetivo evaluar el estado nutricional de pacientes con IRCT en hemodiálisis (HD) mediante la composición corporal medida por DEXA y compararla con las variables clínicas y bioquímicas habituales. Población y Métodos : Se incluyeron 69 pacientes adultos con IRCT en HD, 36 varones (V) de edad media 57.6 ± 1.9 años, con tiempo de HD 46.2 ± 5.2 meses. Se determinó por DEXA Densidad mineral ósea (DMO), Contenido mineral óseo (CMO), Tejido Magro (TM), Grasa total (GT) y porcentual (G%) vn V 27%, mujeres (M) 32%. Se calcularon los índices de Sarcopenia IS,(masa muscular brazo+masa muscular pierna/Talla²) vn v 7.26, m, 5.45; el índice Androide/Ginoide (A/G) vn 1. Se evaluó la fuerza muscular a través de la fuerza del puño (handgrip HG), de la mano dominante. Se estableció el índice de Karnofsky, (IK) rango 1-4 (autovalido 1 dependencia 4). Se determinó Albúmina (Alb g%), producto Ca x P y PTH i. Se consideró la talla, el peso, y el índice de masa corporal IMC. Se evaluó la relación de CMO y TM mediante nomograma (Cure Cure Ferretti, Osteop Int 2005). Resultados: Se comprobó el buen estado nutricional de la población (Al 3.9g%, IMC varones 26±0.7, mujeres 26.4± 1.0). La composición corporal reveló diferencias entre V y M en CMO, TM, IS, A/G y HG (p<0.01). Se verificó una relación positiva entre CMO y TM (r 0.6 p<0.0001) y en los pacientes con IK3-4 (r 0.46, p<0.05). Al evaluar la relación CMO total y TM de V, M pre y M post menopáusicas en relación a la población normal se verificó z score -0.2; + 0.4; -0.8 respectivamente y -0.2 y -0.8 en M post menop y V con IK3-4. El IS fue normal en ambos sexos como promedio, pero descendido en los V con IK3-4 (tabla). Se verificó una correlación inversa con la población mas comprometida IK (r -0.31, p<0.01) y con mayor tiempo de HD (r -0.27, p<0.01). El índice A /G anormal (>1) se relacionó con mayor edad, peso y IMC (p< 0.05, <0.0004,<0.0002 respectivamente) en relación a normales. Las variables CMO, TM, TG, IS y A/G se asociaron en su conjunto (multivariado) con Edad r -0.65, p< 0.001; IK r-0.57, p<0.01; HG r 0.77,p<0.01; peso r 0.94, p< 0.0001; IMC r 0.94; p<0.0001. La población con IK comprometido (tabla) presentó mayor edad, menor fuerza muscular (HG) y en V disminución del tejido magro, asociado a marcada enfermedad (PCR, Al.). *M IK1-2 vs IK3-4 * p<0.02; ° V IK1-2 vs IK3-4 ° p<0.002; °° p<0.004;°°° p<0.02;°°°° p<0.00001. Conclusiones: La población en HD presento un buen estado nutricional. La composición corporal femenina verificó incremento del TG sin observarse lipodistrofia (A/G normal). En la vejez y enfermedad la mujer conserva la masa magra e incrementa el TG. El varón pierde TM con la edad, la enfermedad grave y mayor tiempo de HD (sarcopenia). Se conservó la unidad músculo-esquelética, aún en los más enfermos.

Texto	M: IK 1-2 (n:27)	M: IK 3-4 (n: 6)	V: IK 1-2 (n: 28)	V: IK 3-4 (n: 8)
Edad años	51.2±15.3	72.17±12.9*	55.91±4.3	73.97±2 °
Tiempo de HD m	47.7±52.6	56.22±1.3	42.13±7.9	48.3±40.5
Alb gr %	3.92±0.2	3.79±0.1	4.03±0.2	3.73±0.3°°
PCR	13.83±0.3	6.05±6.1	6.91±8.2	21.49±20.3°°
HG mm hg	5.75±4.33	1.52±.07*	17.0±9.8	7.6±3.4°°°
CMO Kg	1.9±0.3	1.8±0.4	2.5±0.4	2.4±0.5
TG Kg	23.59±.7	28.0±13.1	21.4±9.3	18.8±8.7
TG %	37.4±8.6	41.6±10.03	29.13±8.4	32.01±7.1
TM Kg	37.2±8.8	35.9±4.6	49.9±8.8	39.6±14.8°°°
A/G	0.86±0.22	0.98±0.17	1.12±0.3	1.1±0.2
IS	5.84±1.39	6.28±0.8	7.6±0.9	6.14±0.9°°°°

2007

Análisis biomecánico no-invasivo original del sistema osteomuscular en dialisados renales crónicos.

Feldman S, Grappiolo I, Capozza R, Cointry G, Inchauspe G, Radice B, Reina P, Castellini S, Nicola G, Acosta F, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico Universidad Nacional de Rosario (UNR); Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), y Servicio de Nefrología, Hemodiálisis y Trasplantes, Hospital Centenario, Rosario, Argentina.

La estimación no-invasiva del impacto de las metabolopatías crónicas sobre el sistema músculo-esquelético es incompleta, porque los indicadores que se determinan no describen la eficiencia biomecánica de la estructura ósea, ni las interrelaciones músculo-hueso involucradas. Empleando pQCT, hemos desarrollado algunos nuevos recursos que pueden aportar información valiosa, como 1. el ajuste alométrico de los momentos de inercia de las secciones diafisarias para flexión y torsión (MIs) a la masa cortical disponible, 2. la corrección del error de la vDMO cortical (vDC) por "efecto de volumen parcial" (PVE), 3. las curvas "mecanostáticas" que llamamos "de distribución/calidad" (d/q) obtenidas correlacionando los MIs (y) con la vDC (x), 4. las correlaciones entre indicadores óseos de masa mineral, calidad del material, diseño y resistencia, e indicadores de la fuerza muscular, y 5. los Índices de Resistencia Ósea (BSIs = vDC x MIs). Hemos determinado los Z-scores individuales de esos indicadores en sitios ubicados a 4, 14, 38 y 66% de la longitud tibial en sentido distal al tobillo, en 21 hombres y 14 mujeres hemodialisados renales (HD) de 15-66 años, con referencia a 60 hombres y 200 mujeres sanos de edad comparable, encontrando que, en los HD: 1. El CMO y la vDMO trabeculares se redujeron dramáticamente en hombres y mujeres (Z=-1.9 y -1.2, p<0.001). 2. El CMO, el espesor y el área de las secciones corticales, menos severamente afectados que el tejido trabecular, se redujeron más en las mujeres que en los hombres (siempre p<0.001), con aumento del perímetro endóstico. La relativa perifericidad del material remanente determinó que los MIs ajustados a la masa se redujeran levemente, sólo en las mujeres (p<0.05). 3. La vDC, tanto cruda como con PVE corregido, se mantuvo normal. 4. Las curvas d/q fueron anormales sólo en las mujeres (Z=-1.1, p<0.001). 5. La masa muscular se redujo más en las mujeres que en los hombres (Z=-0.5 vs -0.1, p<0.001 y p<0.05). 6. Las masas trabecular y cortical fueron menores en los HD para una misma masa muscular (osteopenia de tipo metabólico, más severa en las mujeres), pero los MIs fueron adecuados a la musculatura. 7. Los BSIs se redujeron levemente, sólo en las mujeres (Z=-0.6, p<0.05). Esto muestra, en forma original, que: a. El impacto biomecánico de la osteopenia metabólica de los HD estudiados es alto en las regiones metafisarias trabeculares con cortical delgada (con incidencia aumentada de fracturas). b. En las diáfisis, afectadas predominantemente en las mujeres, el impacto es más leve, perdiéndose masa compacta principalmente por

reabsorción endóctica, con conservación relativa de la perifericidad del tejido remanente, y sin evidencia tomográfica de incremento de la remodelación haversiana intracortical (mantenimiento de la calidad mecánica del tejido). c. El grado de compensación biomecánica del diseño diafisario obtenido en función del uso habitual del esqueleto (curvas d/c) fue deficitario sólo en las mujeres, probablemente en asociación con el menor estímulo mecánico proveniente de la reducida musculatura. Este es el primer análisis no-invasivo de las interrelaciones osteomusculares en dializados crónicos efectuado con criterio biomecánico.

Prevalencia de hipercalcemia en pacientes con trasplante renal, factores predictores.

Fassi J¹, Rosa Diez G², Imperiali N², Groppa R², Giordani MC², Algranati S², Plantalech L¹.

1.Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. 2.Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La normalización del metabolismo de la vitamina D, del metabolismo mineral y la consecuente corrección del hiperparatiroidismo (HPT) es la condición esperada en pacientes con trasplante de riñón (TxR). En algunos casos se observa hipercalcemia debido a autonomía paratiroidea y el alto grado remodelación ósea. Objetivo: Establecer la prevalencia de Hipercalcemia en pacientes con TxR y los factores que la predicen. Población y métodos: Se evaluaron 82 pacientes con trasplante renal durante el periodo 2001 y 2005 y que fueron seguidos durante 1 año o más. Se excluyeron 9 de ellos: 5 por no viabilidad del trasplante; 2 por trasplante hepático simultáneo; 1 por fallecimiento antes del año de transplantado; 1 por falta de seguimiento. Los pacientes con paratiroidectomía (9) o inyección de etanol percutánea (4) previo al trasplante fueron separados del análisis y estudiados en forma independiente. Se evaluaron los niveles séricos de Calcio (Ca), Fósforo (P), hormona paratiroidea intacta (PTH) y Fosfatasa Alcalina (FAL), previos al trasplante y durante el seguimiento posterior. Se consideraron valores óptimos (pacientes en diálisis, K/DOQUI): Ca: 8,4-10,2mg/dl, P: <5,5mg/dl, PTH intacta: 150-300pg/ml; FAL: 65-150UI/l. Se definió hipercalcemia transitoria a la calcemia >10,5mg/dl que se normaliza antes del año del trasplante, e hipercalcemia persistente a la que supera el periodo referido. Se utilizaron los test de: Mediana (1er-3er cuartil) y Kruskal-Wallis para PTH (no gaussiano), $X \pm SEM$ y ANOVA para resto de las variables. Resultados: Se verificó 33.4% de pacientes con hipercalcemia post-trasplante, (16,7% transitoria). Los factores asociados pre-trasplante renal fueron: el tiempo de hemodiálisis y los mayores niveles de calcemia y PTH. Los pacientes con hipercalcemia transitoria presentaban similares valores de calcio que aquellos con hipercalcemias persistentes, pero tenían valores de PTH en rango deseable (Tabla).

	Calcemia Normal n=40	Hipercalcemia Transitoria n=10	Hipercalcemia Persistente n=10	p
Edad	38.1±2	36.4±4.8	36.9±4.5	ns
Tiempo HD	30.5±4.8	45.4±11.7	64.7±14	0.02
Ca mg/dl pre-TxR	9.4±0.1	10.2±0.3	10.3±0.4	0.002
P mg/dl Pre-TxR	5.2±0.3	6.6±0.7	5.6±0.5	ns
FAL UI/l Pre-TxR	100.3±15.3	85.8±14	122.7±41.7	ns
PTH pg/ml Pre-TxR	202 (78-485)	146 (115-508)	759 (368-1126)	0.02

Se comprobaron correlaciones significativas entre Tiempo de Hemodiálisis y PTH post TxR (r: 0.65, p <0.05) y Ca post TxR (r=0.32; p=0.02): La PTH pre-TxR correlacionó en forma directa con la PTH post TxR (r: 0.55, p <0.001). Los 13 pacientes con antecedentes de intervención paratiroidea previa, presentaban calcemia $X: 9,1 \pm 0,2$ mg/dl y PTH : 60 pg/ml (25-522) en el periodo pre-TxR; no desarrollaron hipercalcemia posterior al TxR a excepción de un paciente debido a la mala resolución quirúrgica de su HPT. Conclusiones: Un tercio de la población evaluada, presenta hipercalcemia posterior al TxR. Los niveles de calcio y PTH superiores a los deseables en pacientes en diálisis se asocian al desarrollo de hipercalcemia persistente que se adscriben al grado previo de hiperparatiroidismo con tratamientos dialíticos prolongados (>5 años). La

hipercalcemia con niveles adecuados de PTH, es transitoria y se debe a un desajuste paratiroideo de los primeros meses del TxR en la mayoría de estos pacientes. Se aconseja intervenir previamente al TxR con cirugía o inyección percutánea de etanol a pacientes con hipercalcemia y niveles no deseables de PTH que no respondan a tratamiento médico.

¿Tiene validez clínica la estimación de la filtración glomerular por fórmulas basadas en la creatinina sérica (MDRD-Cockcroft)?

Parisi Muriel S, Casco CA, Aisemberg L, Bagur A, Oliveri B.

Sección Osteopatías Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Centro de Osteopatías Médicas, Argentina.

En la práctica clínica diaria la tasa de filtración glomerular se calcula por medio de el clearance de creatinina (CICr) de 24hs, calculado en base a la cantidad de creatinina en la orina de 24hs y con una única medición de creatinina en suero. Es sabido que los pacientes en estadio final de insuficiencia renal tienen mayor riesgo de fracturas. Recientemente se reportó una asociación entre la reducción del CICr, aumento del riesgo de caídas y disminución de la densidad mineral ósea. Estos estudios utilizaron la ecuación de Cockcroft - Gault (Nephron 1976;16 31-41) y/o la ecuación desarrollada por el grupo de estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Ann Intern Med 1999;130 461-470) de 4 variables, para estimar CICr. El objetivo de este estudio fue establecer la validez y utilidad para la práctica clínica de la estimación de la tasa de filtración glomerular, a través de cálculo del CICr, por las formulas MDRD y Cockcroft - Gault versus el CICr 24hs. Población Se estudiaron 189 mujeres de 27 a 86 años ($X \pm DS$ 61.6 $\pm$ 11.1), índice de masa corporal (IMC) 25.5 $\pm$ 4.4kg/m². Se determinó creatinina sérica (sCr) y en orina de 24hs (método cinético sin desproteinización, CV intraensayo 6.91%, CV interensayo 10.00%, para valores de creatinina en suero de 0.8 mg% y CV intra 6.77 % y CV inter 10.00% para valores de creatinina en suero de 1.92 mg%). El CICr de 24hs se calculó con y sin corrección a superficie corporal 1.73 m² (SC). La comparación entre valores absolutos de CICr y otras formas de estimación de la filtración glomerular mostró diferencias significativas, excepto entre CICr 24 hs y MDRD (Tabla)

CICr 24 hs (ml/min)	69.5 $\pm$ 18.9
CICr 24hs (ml/min/1.73m²)	80.3 $\pm$ 20.4 ^a
MDRD (ml/min/1.73m²)	69.0 $\pm$ 13.0 ^b
Cockcroft - Gault (ml/min/1.73m²)	64.2 $\pm$ 16.9 ^{a,b}

a: p<0.001 vs CICr 24hs;

b: p<0.001 vs CICr 24hs corregido SC;
(t-test muestras apareadas)

Cuando se realizó el análisis considerando únicamente las mujeres con IMC entre 20 y 25 inclusive (n=86), se observaron los mismos resultados. Todas las formas de estimación de la filtración glomerular correlacionaron positivamente entre sí CICr 24hs vs. MDRD, r= 0.91, p<0.001; CICr 24hs vs. Cockcroft, r= 0.65, p<0.001; MDRD vs. Cockcroft, r= 0.642, p<0.001. Se calculó el porcentaje de diferencia entre CICr 24hs y MDRD [-4.8 $\pm$ 30.0%, rango -217 a 51] y Cockcroft [4.6 $\pm$ 24.1%, r= -128 a 65]. Las mayores diferencias fueron observadas en las mujeres con menor superficie corporal. Conclusiones: Los resultados obtenidos de este estudio evidenciaron: 1) La estimación de la tasa de filtración glomerular por el uso de la fórmula de MDRD, sería válida clínicamente; 2) Existe una significativa dispersión de los valores obtenidos por medio de MDRD y Cockcroft, con mayor diferencia en las mujeres con menor superficie corporal, sugiriendo que estas aproximaciones no serían válidas para la totalidad de las mujeres. Las discrepancias entre las diferentes formas de estimar la filtración glomerular observadas, podrían deberse a diferencias de composición corporal (masa grasa, masa magra).

Análisis tomográfico-biomecánico osteomuscular original en cirróticos crónicos, con correlaciones metabólicas.

Ferretti SE, Capozza R, Cointy G, Feldman S, Tanno HE, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), y Servicio de Hepatología, Hospital del Centenario, Rosario. Argentina.

La incidencia de osteopenia densitométrica (DEXA) en cirróticos crónicos ronda el 30%. La tasa de fracturas aumenta, pero el correlato densitométrico-biomecánico no es claro. Hemos desarrollado indicadores tomográficos (pQCT) originales de masa mineral, calidad material, diseño y resistencia óseos, y de fuerza muscular, y los hemos determinado en sitios ubicados a 4, 14, 38 y 66% del largo tibial proximales al tobillo, en 35 cirróticos crónicos (15 hombres, 20 mujeres) de 18 a 69 años, de etiologías alcohólica, viral, criptogénica, autoinmune o colestática, para describir su estado músculo-esquelético con un criterio estructural-biomecánico inédito, con referencia a 60 hombres y 200 mujeres normales de edades comparables. Determinamos además el grado de insuficiencia hepática (*Child-Pugh Score*, *CPS*, que combina bilirrubinemia, albuminemia, tiempo de protrombina, presencia de ascitis y encefalopatía) y otros indicadores de laboratorio, y correlacionamos los datos, para establecer si el estado biomecánico osteomuscular (descrito por los *Z-scores* tomográficos respecto de los controles) se afecta o no en relación con los indicadores clínico-metabólicos estudiados y/o con las distintas etiologías. La cirrosis redujo el CMO y la vDMO trabecular del sitio 4% (ANOVA, $p < 0.001$); la proporción entre CMO total del sitio 4% respecto del 14 ó 38% (sitios corticales; $p < 0.01$), y la sección muscular sural ajustada alométricamente al perímetro óseo ($p < 0.05$); pero no alteró la masa cortical diafisaria, evaluada por el área seccional cortical ajustada al perímetro óseo, y por la vDMO cortical (indicador de calidad material) corregida del error derivado del afinamiento cortical, ni su distribución arquitectónica (momentos de inercia para flexión y torsión, *MI*s, ajustados alométricamente), ni los índices de resistencia diafisarios para flexión y torsión (*Bone Strength Index*, *Stress-Strain Index*), que dependen de los *MI*s y de la vDMO cortical. Sin embargo, la proporción entre las masas cortical y muscular (áreas seccionales no ajustadas) tendió a reducirse ($p < 0.05$). Las relaciones "mecanostáticas" entre indicadores de la distribución (*MI*s, *y*) y la calidad mecánica (vDMO, *x*) del tejido cortical (curvas "d/q") no se alteraron. Excluyendo del análisis a los etilistas, el deterioro trabecular correlacionó estrechamente con el *CPS* (siempre $p < 0.001$), especialmente con la albuminemia; y con el grado de colestasis, indicado por la fosfatasa alcalina total o por la bilirrubinemia (siempre $p < 0.01$). El deterioro muscular correlacionó con el *CPS* ($r = -0.558$, $p = 0.02$), pero no con los indicadores de colestasis. El grupo de etilistas mostró siempre todas las alteraciones descriptas (ANOVA, siempre $p < 0.01$), independientemente del *CPS* y del grado de colestasis. La calcemia no correlacionó con los datos osteomusculares. Los resultados indican que el trastorno metabólico cirrótico 1. redujo la masa trabecular, y con ella su resistencia a la compresión en el tobillo (y presumiblemente en otras regiones trabeculares esqueléticas), en forma correlativa con la gravedad de la enfermedad, y también con el grado de colestasis; 2. redujo también correlativamente la masa muscular, pero independientemente de la colestasis, y 3. tendió a afectar la eficiencia mecanostática de las interacciones músculo-hueso diafisarias en términos de masa, pero no de calidad material, ni de diseño cortical, ni de resistencia a la flexión o a la torsión en la muestra estudiada. El alcoholismo parece un factor agravante general independiente. Este es el primer análisis biomecánico no-invasivo músculo-esquelético efectuado en cirróticos.

2008

Evaluación biomecánica de las alteraciones esqueléticas y del estado funcional del mecanostato óseo en pacientes en hemodiálisis crónica (HDC).

Grappiolo I, Capozza RF, Cointy GR, Inchauspe G, Radice B, Reina P, Castellini S, Nicola G, Mascheroni C, Acosta F, Ferretti JL, Feldman S.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico y Servicio de Hemodiálisis, Hospital del Centenario, Rosario. Argentina.

La pQCT puede dilucidar algunos aspectos biomecánicos de la patogenia de la fragilidad ósea en

pacientes en HDC. Este estudio pretende avanzar en ese terreno, 1. determinando indicadores de masa ósea (CMO total, trabecular y cortical: ToC, TbC, TbC; relación trabecular/cortical: TbC/CtC); de calidad mecánica de la compacta (vDMO cortical: DC), del diseño diafisario (momentos de inercia: MIs) y de la resistencia diafisaria (Stress-Strain Index: SSI) de radios y tibias, y de la fuerza muscular local (área muscular: AM) en scans de antebrazos (sitios 4 y 66% proximales) y piernas (sitios 4, 14, 38 y 66% proximales) de 28 hombres y 32 mujeres de 15 a 64 años en HDC (5 meses a 7 años), calculando sus Z-scores con referencia iguales datos obtenidos de 60 hombres y 200 mujeres pre- y pos-MP sanos de edades comparables, para evaluar el estado general del sistema osteomuscular (1920 scans en total); 2. correlacionando los indicadores de diseño con los de masa y los de calidad material (curvas de distribución/masa (d/m): MIs(x) vs CtC(y) y de distribución/calidad (d/q): MIs vs CtD), para evaluar la eficiencia del mecanostato óseo para redistribuir el material cortical adecuando por modelación el diseño diafisario (Mis) al stress flexor o de torsión provocado por las contracciones musculares vecinas, en función de su asequibilidad (d/m) o de su calidad mecánica (d/q); 3. correlacionando los indicadores óseos (y) con el AM (x), para evaluar las interrelaciones biomecánicas entre huesos y músculos (h/m), y 4. correlacionando los Z-scores de todos esos datos y relaciones con las actividades séricas de PTH intacta y de TRAP-5 (indicadora específica de actividad osteoclástica) para distinguir entre efectos directos de la PTH sobre la remodelación (TRAP-5) o derivados de una acción más general sobre el umbral de estimulación modelatoria del mecanostato. La HDC deterioró la masa trabecular y cortical, la relación TbC/CtC, la calidad mecánica de la compacta, y el diseño y la resistencia diafisarios (ANOVA, $p < 0.05$ a $p < 0.001$), en función de las actividades de ambas, PTH y TRAP-5 ($r = -0.35$ a -0.50 , $p < 0.05$ a $p < 0.01$). Las relaciones d/m y d/q y h/m se afectaron en función de la actividad de PTH, mostrando una mayor asociación que la anterior ($r = -0.40$ a -0.70 , $p < 0.01$ a $p < 0.001$), pero con escasa o nula correlación con la TRAP-5. Los resultados evidencian que 1. La HDC reduce la masa trabecular y cortical, y la calidad y la distribución de la compacta; 2. El impacto de esos efectos negativos sobre la resistencia diafisaria involucra una reducción de la eficiencia modelatoria del mecanostato óseo para optimizar el diseño diafisario; 3. El primer efecto estaría en relación con el incremento remodelatorio derivado del hiperparatiroidismo secundario presente, 4. El segundo efecto dependería, independiente o adicionalmente, de un deterioro de la aptitud del mecanostato para responder al sensado osteocítico de las deformaciones provocadas por el uso mecánico del esqueleto, hipotéticamente derivado del desplazamiento del umbral biomecánico de deformación para que tenga lugar ese sensado. Trabajos previos de nuestro grupo en ratas tratadas con PTH anabólica, con inmovilización y sobrecarga de una y otra patas traseras, aportaron evidencias diversas a favor de esta última interpretación. Esto sugiere en forma original que la descripción de la condición esquelética en pacientes en HDC no sería completa sin una evaluación biomecánica conjunta de las interrelaciones músculo-hueso y del estado funcional del mecanostato óseo.

2010

Análisis tomográfico de la estructura ósea por pQCT en dializados renales crónicos. Correlaciones biomecánicas y con la actividad sérica de TRAP-5.

Grappiolo I, Reina P, Cointry GR, Acosta F, Nicola G, Mascheroni C, Ransdale P, Sack Behar G, Capozza RF, Ferretti JL, Feldman S.

Centro de Estudio de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), CONICET, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario y Servicio de Diálisis y Trasplantes, Hospital Provincial del Centenario, Rosario. Argentina.

La estructura ósea en la osteodistrofia renal varía con su etiopatogenia; pero algunos de sus patrones biomecánicos podrían describirse en forma sistematizada. Para verificarlo, determinamos por pQCT (*Stratec XCT-2000*) indicadores de masa (área, CMO y vDMO), calidad material (vDMO cortical, vCtDMO), diseño (diámetros endo y perióstico, espesor cortical, momentos de inercia, MIs; *buckling ratio*, BR) y resistencia (*Bone Strength Indices*, BSIs, SSI), en los sitios estándar al 4, 14 y 38% de altura tibial, de 41 hombres, 16 mujeres pre-MP y 15 post-MP renales crónicos con >1 año de diálisis (D), y de 15 controles simultáneos sanos (CSS). Los datos de esos indicadores; de los cocientes entre CMO's totales al 4 y al 14 o al 38% (que estiman la proporción entre las masas trabecular y cortical), y de las curvas de distribución/calidad (d/c) entre los MIs y la vCtDMO (que

evalúan la aptitud del *mecanostato* para distribuir el tejido cortical en función de su calidad) se expresaron como *Z-scores* con referencia a 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP controles normales de referencia (CNR), y se correlacionaron con la actividad sérica de TRAP-5 en D y CSS (n= 41, 11). La enfermedad redujo la masa y la calidad material ósea y el espesor cortical, y aumentó el perímetro endóstico respecto de los CNR (ANOVA, $p<0,05$ a $p<0,001$). Estas alteraciones correlacionaron con la TRAP-5 sérica en D y CSS ($r=0,268$ a $0,543$, $p<0,05$ a $p<0,001$). Los indicadores de diseño y resistencia diafisarios (MIs, BSIs, SSI) no difirieron entre D y CNR, ni correlacionaron con la TRAP-5; pero el BR fue menor en D que en CNR ($p<0,001$). Los *Z-scores* de los cocientes de CMO, 4/14% y 4/38%, mostraron valores dispersos, positivos y negativos, sin correlación con la TRAP-5. Los *Z-scores* de las curvas d/c fueron menores en D que en CNR ($p<0,001$). El deterioro de los indicadores de masa y calidad material de diáfisis y metáfisis, que no están directamente afectados por el *mecanostato*, fue correlativo con la TRAP-5 sérica, como era de esperar dado su dependencia *remodelatoria*. Pero los indicadores de diseño y resistencia diafisarios, que están también afectados por la redistribución *modelatoria* del material cortical a cargo del *mecanostato*, se mantuvieron normales (las pérdidas corticales se dieron del lado endóstico, que es el que menos afecta a los MIs), y no correlacionaron con la TRAP-5. Esto sugiere una llamativa integridad funcional del *mecanostato* óseo en estos pacientes, que tendería a compensar las consecuencias mecánicas del déficit remodelatorio de masa cortical, optimizando su distribución arquitectónica. Eso explicaría el mantenimiento de una cierta resistencia a las fracturas diafisarias tibiales en estos casos. De todos modos, la vCtDMO (el indicador más claramente afectado en D) y los *Z-scores* de la curva d/m, que evalúan la eficiencia del *mecanostato* para distribuir el tejido cortical en función de su vCtDMO, se redujeron en correlación con la TRAP-5. Además, cuando la pérdida endóstica de masa adelgazó mucho las cortezas, la eficiencia del diseño se afectó por un importante incremento del BR. Esto señala el riesgo de sobre-estimar la eficiencia del diseño diafisario a partir de datos de Mis, si los espesores corticales son muy delgados. En esos casos, la eficiencia aparente del diseño derivada de la distribución sectorial del tejido duro en la sección, que reflejan los MIs, quedaría neutralizada, o aun superada, por el riesgo de claudicación cortical por excesiva delgadez, que el BR denuncia, pero los MIs no capturan. La expresión de los indicadores de masa como *Z-scores* impide estimar proporcionalmente los deterioros de las masas cortical y trabecular; pero los *Z-scores* de los cocientes de ToCMO, que sí pueden hacerlo, muestran una amplia dispersión de valores. Eso permitiría detectar factores etiológicos de las pérdidas diferenciales corticales y trabeculares en estos pacientes, que varían mucho, en correlación o no con la gravedad de su condición.

2012

Diferencias en los parámetros de micro arquitectura de calidad ósea en osteodistrofia renal de bajo y alto recambio valorados por HR-pQCT.

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Silveira F, Bogado CE, Zanchetta JR. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

Las alteraciones del *turnover* óseo son comunes en osteodistrofia renal (ODR), pero sus efectos sobre la calidad ósea permanecen sin aclararse. El objetivo de este trabajo fue identificar diferencias en la micro arquitectura ósea entre pacientes con ODR de bajo y alto recambio óseo por HR-pQCT. Veintidós mujeres postmenopáusicas prevalentes en hemodiálisis (HD) fueron reclutadas para mediciones de micro arquitectura ósea a nivel del radio distal (RD) y tibia (TB). Las pacientes en HD fueron apareadas por edad, tiempo en diálisis y tiempo desde la menopausia y fueron divididas en dos grupos de acuerdo a su PTHi sérica: Bajo recambio óseo (LBT) PTHi <200 pg/ml (n=7) y alto recambio óseo (HBT) PTHi >500 pg/ml (n=15). Treinta mujeres voluntarias normales (N) sirvieron como controles. Resultados: a nivel del RD, el volumen del hueso trabecular (BV/TV) estuvo muy disminuido en LBT vs. HBT (N: $13\pm2,5\%$; LBT $6,6\pm3,7\%$; HBT $9,8\pm3,7\%$); el espesor trabecular (TbTh) estuvo ligeramente disminuido en LBT y significativamente incrementado en HBT (N: $0,06\pm0,01$ mm; LBT: $0,049\pm0,01$; HBT: $0,070\pm0,01$; $p=0,01$). El grosor cortical (CtTh) estuvo disminuido en LBT pero mucho más en HBT (N: $0,69\pm0,18$ mm; LBT: $0,45\pm0,09$; HBT: $0,36\pm0,20$). Concluimos que los parámetros de microarquitectura de calidad ósea en ODR varían

pero de manera diferente con los diferentes niveles de recambio óseo, estando los parámetros de hueso trabecular más comprometidos en LBT y los parámetros corticales en HBT.

2013

Calcifilaxis extensa: evolución favorable con manejo multidisciplinario

Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Bomarito MJ, Pozzo MJ, Vargas A*, Vallarino C*
*Servicios de Endocrinología y *Dermatología. Hospital Alemán, Buenos Aires. Argentina.*

Introducción: La arteriopatía urémica calcificante, también llamada calcifilaxis, es una enfermedad rara que ocurre en el 1 al 4 % de los pacientes con enfermedad renal crónica (IRC), en tratamiento sustitutivo. Se caracteriza por isquemia y necrosis cutánea secundaria a la calcificación, fibrodisplasia de la íntima y trombosis de pequeñas arteriolas dermoepidérmicas. Presenta una elevada mortalidad (entre 60-80%) debido a infecciones y enfermedad vascular concomitante. Los factores de riesgo tradicionalmente citados incluyen: hiperparatiroidismo secundario, hipercalcemia, hiperfosfatemia, obesidad, sexo femenino, quelantes cálcicos del fósforo y uso de warfarina. La patogenia sigue siendo poco clara y, por lo tanto, hay falta de consenso sobre el tratamiento. **Caso clínico:** paciente de sexo masculino de 69 años con IRC en hemodiálisis trisemanal de 6 años de evolución y en plan de trasplante renal, que es derivado para paratiroidectomía y desbridamiento quirúrgico de lesiones ulceradas en miembros inferiores. **Antecedentes:** hipertensión, dislipidemia, reemplazo de válvula aórtica con (válvula mecánica y tratamiento anticoagulante con acenocumarol), cirugía de revascularización miocárdica y endarterectomía carotídea. Presentaba hiperparatiroidismo secundario: Ca iónico 1,28 mmol/l (1-1,30); Ca: 10,2 mg/dl (8,8-10,2); P: 6,8 mg/dl (2,7- 4,5); PTHi: 1752 pg/ml (15-65); 25OHD: 29 ng/ml. Al examen se observaban extensas úlceras con sobreinfección en ambos miembros inferiores por las que había sido tratado durante tres meses con corticosteroides en altas dosis por diagnóstico de vasculitis. Se realizó desbridamiento quirúrgico de las lesiones. Se reconsidera el diagnóstico previo, revisando biopsia inicial y realizando una nueva, que confirma el diagnóstico de calcifilaxis. La Rx de partes blandas con técnica mamográfica mostró calcificaciones de los pequeños vasos de la dermis. Se realizó paratiroidectomía subtotal (3 y ½ glándulas); en los días posoperatorios presentó extensión de las lesiones dérmicas a los muslos con placas violáceas, extremadamente dolorosas, sobre una base de eritema reticular, que progresaron en pocos días a la formación de escaras negruzcas. Las lesiones llegaron a comprometer el 60% de la pierna derecha y el 40% de la izquierda. Se inició tratamiento con tiosulfato de sodio 25 g en 100 ml de solución fisiológica intravenoso a pasar durante la última hora de diálisis con inicial mejoría del dolor. Cursó con síndrome febril y bacteriemia por enterococo tratado con ATB parenterales, según antibiograma y sobreinfección de herida con *Pseudomonas aeruginosa*. Presentó evolución favorable de las lesiones con notable reducción de estas a los 4 meses y curación completa a los 9 meses del inicio del tiosulfato (trisemanal los 3 primeros meses y bisemanal los 6 meses siguientes hasta la curación). Se agregó cámara hiperbárica 2 veces por semana a partir de los 4 meses del tratamiento y se le realizaron curaciones inicialmente trisemanales, las que fueron espaciadas según evolución. **Conclusiones:** La calcifilaxis es una complicación rara de los pacientes en diálisis. La aparición de lesiones cutáneas dolorosas que se extienden y ulceran debe hacer sospechar el diagnóstico. Se destaca la utilidad del tiosulfato en la evolución favorable, que -junto al resto de las medidas multidisciplinarias- permitió en nuestro paciente modificar el pronóstico frecuentemente fatal.

Análisis tomográfico (pQCT) y bioquímico de los efectos de los entornos mecánico y sistémico sobre la integridad biomecánica ósea en insuficientes renales crónicos hemodializados (IRC-HD).

Grappiolo I, Reina P, Nocciolino L, Ferretti JL, Cointy G, Capozza R, Feldman S

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

La integridad de la estructura ósea responde solamente a su entorno mecánico, regulando su rigidez mediante el mecanostato, y a su entorno metabólico, aportando al equilibrio del medio interno, a expensas de su rigidez y resistencia. Como la IRC-HD afecta ambos entornos, sus efectos óseos solo pueden interpretarse en conjunto. Con ese fin, evaluamos los *Z-scores* (vs. una referencia de 300 individuos normales) de indicadores tomográficos de masa (CMO y DMOv total, cortical y trabecular); de calidad material (DMOv cortical); de geometría seccional cortical “no regulada” por el mecanostato (diámetros endóstico y perióstico, espesor cortical EC, *buckling ratio* BR); de geometría “regulada” por ese sistema (momentos de inercia flector y torsional, MIs), y de resistencia (SSI) óseos, y el área máxima muscular (AMM), en antebrazos y piernas (6 cortes/caso) de 46 hombres, 20 mujeres pre-MP y 14 pos-MP de 25-70 años con IRC-HD, y de 22 controles sanos, y los correlacionamos con su grado de actividad física (GAF) evaluado por el cuestionario IPAQ de Booth de 0 a 3 puntos, equivalentes a caminar 0 (hipoinactividad), <30, 31-70, o >70 (hiperactividad) cuerdas/semanales (n=8,51,14,9), y con sus niveles séricos de PTHi y TRAP-5b. Los resultados fueron similares en antebrazos (no portantes) y piernas (portantes), pero más conspicuos en las piernas. Se describen estos últimos. La IRC-HD redujo en forma variable los *Z-scores* tibiales de masa cortical y trabecular y especialmente la DMOv cortical ($p<0,001$), con menor efecto en las mujeres pre-MP (aunque con un impacto mecánico relativo incierto), y los indicadores geométricos corticales “no regulados” (no así los MIs), especialmente el EC y el BR ($p<0,001$), con fuerte impacto mecánico. Los valores residuales de las relaciones entre indicadores óseos y AMM (relaciones hueso(y)/músculo(x), h/m) fueron más bajos que el control ($p<0,05$ o mejor). El incremento de los MIs, compensatorio de la menor DMOv cortical (relación distribución(y)/calidad(x), d/c) fue francamente insuficiente (*Z-scores* < -3,0) en un tercio de los pacientes. El GAF tendió a oponerse proporcionalmente al deterioro de todos los indicadores corticales, neutralizándolo en general en el nivel 3 (con un leve incremento supernormal de los MIs en esas condiciones), en paralelo con la relación d/c ($p<0,001$). El deterioro de todos los indicadores (excepto los trabeculares y los MIs) y de las relaciones h/m y d/c se acentuó con el nivel de TRAP-5 sérica ($p<0,01$ a $p<0,001$), más ajustadamente que con el de PTHi. Además de relativizar el valor clínico de las diferencias entre datos crudos, porcentuales o *Z-scores* de indicadores de masa total, trabecular o cortical en la IRC, esto indica un fuerte efecto del entorno metabólico por exceso reabsortivo (relaciones vs. TRAP-5b), responsable del deterioro estructural óseo, con fuerte impacto mecánico cortical (alta porosidad, bajo EC, alto BR) y riesgo de falla por “enrollamiento” (*buckling*), pese a la variable adecuación del control de los MIs por el mecanostato (relaciones d/c). Este deterioro predominantemente cortical explicaría la fragilidad diafisaria propia de la IRC-HD. Su causa sería el exceso de PTHi, porque su actividad responde al control del medio interno, y no a las necesidades estructurales esqueléticas; su efecto final se define por la variabilidad del control mecanostático de los MIs. La protección que ejercen los estrógenos y el GAF (directa, o vía mecanostato) sobre todos estos efectos es evidente. Las interacciones metabólico/biomecánicas en la IRC-HD se describen por primera vez con este detalle, y analizando ambos entornos en conjunto. La cuantificación de los efectos del GAF es inédita.

2014**Altas dosis de ergocalciferol en pacientes en hemodiálisis: un ensayo piloto.**

Del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Crucelegui S, Puddu M, Marini A, Ryba J, Rosa Diez G, Sintado L, Zanchetta JR

Fresenius Medical Care Argentina y el Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la insuficiencia/deficiencia de vitamina D es un problema frecuente en los pacientes en diálisis. Los bajos niveles de 25(OH)vitamina D (25OHD) se asocian a un aumento en la tasa de mortalidad por lo que la suplementación podría ser importante. Existen pocos datos acerca de cuál es el tipo de vitamina D (D_2 o D_3) y qué esquema de dosificación logra alcanzar niveles adecuados de 25OHD y mantenerlos en forma segura. **Objetivos:** determinar si altas dosis iniciales de vitamina D_2 son útiles para obtener niveles óptimos de 25OHD en hemodiálisis sin inducir hipercalcemia. **Materiales y métodos:** estudio abierto controlado. Ochenta y dos pacientes en hemodiálisis que no estaban recibiendo terapia con vitamina D activa fueron suplementados con vitamina D_2 oral 72.000 UI por semana durante 12 semanas seguido de 24.000 UI por semana como terapia de mantenimiento durante 36 semanas. **Resultados:** hacia la semana 12 los niveles séricos de 25OHD se habían incrementado en forma significativa: basal (media $\pm$ SD) 15,2 $\pm$ 5,4 a 42,5 $\pm$ 13,2 ng/ml ($p<0,01$) y luego permanecieron en valores de suficiencia (34,7 $\pm$ 12,0 ng/ml). La PTHi basal fue de 360 $\pm$ 143 pg/ml y a las 48 semanas los valores no habían variado significativamente (362 $\pm$ 193 pg/ml; $p=0,16$) lo mismo que la fosfatasa alcalina (286 $\pm$ 163; $p=0,08$). Si observamos una disminución significativa en la fosfatasa alcalina ósea de 54,3 $\pm$ 46,0 a 44,3 $\pm$ 25,0 ($p=0,02$). Al inicio el Ca sérico no corregido fue de 9,03 $\pm$ 0,42 pero se incrementó en forma significativa al finalizar el período de seguimiento (9,14 $\pm$ 0,62; $p=0,04$). Se presentó hipercalcemia en la primera visita de control (semana 12) en 2 pacientes, en 1 paciente en el segundo control (semana 30) y en 1 paciente en el tercer control (semana 48). En 222 determinaciones de calcio sérico obtenidas durante el seguimiento se observó hipercalcemia en solo 1,8% de los casos. El fósforo sérico permaneció sin cambios (basal 4,9 $\pm$ 1,2 y 4,7 $\pm$ 1,1 durante el seguimiento). En 47 pacientes pudimos determinar los niveles séricos de 1,25(OH) $_2$ vitamina D: el nivel basal era de 3,1 $\pm$ 4,84 pg/ml (en 32 pacientes los niveles eran indetectables); a la semana 48 se habían incrementado a 15,9 $\pm$ 8,3 pg/ml (indetectable solo en 3 pacientes). Diez pacientes mostraron niveles de 1,25(OH) $_2$ vitamina D $\geq$ 20 pg/ml y en 2 de ellos los niveles fueron superiores a 30 pg/ml. **Conclusiones:** este régimen oral con altas dosis iniciales de vitamina D_2 fue seguro y suficiente para obtener y mantener concentraciones séricas óptimas de 25(OH)D en pacientes con IRC en hemodiálisis.

[Volver a índice](#)

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**2009****Niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes con osteogénesis imperfecta en Venezuela.**

Herrera González EY, Fradinger E, Negri AL.

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad autonómica dominante causada por un defecto en un gen que produce el colágeno tipo 1, que produce un incremento en la fragilidad esquelética. Los bisfosfonatos son usados frecuentemente en esta enfermedad para reducir el dolor óseo y la tasa de fracturas, pero estas drogas son capaces de provocar hipocalcemia en presencia de déficit de vitamina D. El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de 25-

(OH)-vitamina D en 41 pacientes venezolanos con OI seleccionados al azar de la población total de pacientes afectados de esta enfermedad de Venezuela; 31 de ellos habían recibido tratamiento con pamidronato con anterioridad, pero ninguno de ellos había sido suplementado con vitamina D oral. Los niveles de 25-(OH) vitamina D se determinaron en Buenos Aires por un radioinmunoensayo comercial (Diasorin, Stillwater, Minn, USA). Los pacientes se clasificaron según Holick en deficientes (<20 ng/ml), insuficientes (20 a 30 ng/ml), suficientes (30 a 100 ng/ml). De los 41 pacientes, 26 (63%) eran mujeres y 15 eran varones (37%). La edad promedio de los pacientes fue de $15,7 \pm 13,2$ años (con un rango de 2 a 45 años). El 39% de los pacientes presentaba OI tipo Ia (leve), el 32% OI tipo III (moderada) y el 22% OI tipo IV (severa). El valor promedio de 25-OH-vitamina D de la muestra estudiada fue de $29,83 \pm 8,85$ ng/ml (rango de 13,2 a 59,4 ng/ml). El 51% de los pacientes eran insuficientes, mientras que el 5% eran deficientes. El 35% de la muestra se encuentra dentro de valores suficientes y sólo el 2% tenía valores normales. No se evidenció una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la edad de los paciente ($r=0,18$) ni con la altura sobre el nivel del mar de las localidades de donde provenían los pacientes ($r=0,22$; ns). Concluimos que la deficiencia de 25-OH-vitamina D (<20 ng/ml) es poco frecuente en esta muestra de pacientes con osteogénesis imperfecta probablemente por la latitud geográfica de donde proviene la población estudiada.

2011

Uso del ácido zoledrónico en tratamiento de osteoporosis en adolescente con osteogénesis imperfecta.

Chiarpenello J.

Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario. Argentina.

Los bisfosfonatos constituyen un grupo de medicamentos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis. Ejercen su acción a través de la inhibición de la actividad osteoclástica (antirresortivos). La administración de pamidronato en ciclos endovenosos constituye el esquema habitual de tratamiento de la osteoporosis en pacientes con osteogénesis imperfecta. Recientes trabajos avalan el uso del ácido zoledrónico (AZ) como opción terapéutica en estos pacientes. Este trabajo tiene como objetivo mostrar la eficacia terapéutica del AZ en un adolescente con osteogénesis imperfecta (OI) sin tratamiento previo de su osteoporosis. El paciente consultó por primera vez a la edad de 12 años y 6 meses usando corsé dorso-lumbar. Tenía diagnóstico de OI y antecedentes de 2 fracturas previas (una en fémur derecho y otra en tobillo izquierdo). Traía una densitometría ósea (DMO) de columna lumbar con un Z-score: -4,7 (L2-L4: $0,274 \text{ g/cm}^2$, Hologic). Reunía de esta manera los criterios de diagnóstico de osteoporosis en niños. Al examen clínico presentaba escleras azules, escoliosis dorsal (con acuñamientos dorsales a la radiografía) y dentición normal. Vello pubiano T1, G1, testes 3 ml. La edad ósea era de 11 años y 6 meses. Se inició tratamiento con AZ en ciclos con cálculo de dosis por ciclo según el peso, recibiendo al primer año de tratamiento aproximadamente 5 mg de la droga. La DMO de columna lumbar al año expresaba un Z-score: -1,49 (L2-L4: $0,396 \text{ g/cm}^2$, Norland). Mediante el cálculo de DMO estandarizada se observó un incremento de 48% en la densidad mineral. El AZ constituye una eficaz y práctica opción terapéutica para el tratamiento de la OI en adolescentes.

Osteogenesis imperfecta (OI) y tumor óseo que simula neoplasia maligna.

Navarta D¹, Morandi A², Malvarez H³, Velan O⁴, Plantalech L⁵.

1.Sección Reumatología y 5.Osteopatías Metabólicas, 1.Servicio de Clínica Médica, 2.Anatomía Patológica, 3.Ortopedia, 4.Imágenes y 5.Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La OI es un trastorno genético del tejido conectivo caracterizado por fragilidad de los huesos y susceptibilidad a la fractura. La OI tipo V se caracteriza por fragilidad y presencia de: 1. Calcificación de la membrana entre el radio y cúbito, 2. Banda densa radiolúcida adyacente al cartílago de

crecimiento de los huesos largos, 3. Desarrollo de callos hipertróficos en los sitios de fracturas o intervenciones quirúrgicas. Referimos el caso de un paciente con diagnóstico de (OI) tipo V de 27 años de edad que presentó fracturas múltiples durante la infancia y la adolescencia. Requirió osteosíntesis de la tibia, peroné, fémures, corrección quirúrgica de escoliosis. Se realizó tratamiento con pamidronato intravenoso, alendronato, calcio y vitamina D. Sus fracturas mejoraron en la adolescencia. Se evidenció tumor óseo en codo izquierdo durante su adolescencia que desapareció con los años. Al examen físico se objetiva: paciente con dificultad para deambular (en silla de ruedas) talla baja 1,40 m, deformidades y alteraciones en la alineación por fracturas múltiples en miembros inferiores con ambas tibias en sable, pie cavo bilateral, escoliosis. Escleróticas blancas, odontogénesis sin alteraciones. Se verifica tumor de 7 cm de diámetro en la región plantar del pie derecho. Dificultad en la pronación de ambos antebrazos. En 2008 presentaba: calcemia de 9,6 mg/dl, fósforo plasmático 3,8 mg/dl, magnesio 2,3 mg/dl, creatinina 0,63 mg/dl, índice Ca/CrU: 0,15, PTH 29,5 pg/ml, y 25OH vit D 23 ng/ml, FAL 200 UI/ml (280) osteocalcina 18,1 ng/ml (20). Ecografía renal sin litiasis. En la DMO corporal total: 0,871g/cm², T: -4,4 Z: -2,3, CF: 0,811 g/cm², T: 2,0, Z Score -0,9; trocánter: 0,625 g/cm², T: -2,8 Z: -1,5, objetivando baja masa ósea. Las Rx verificaron calcificaciones intramembranas bilaterales radiocubital y tibioperonea, disminución de la densidad ósea y múltiples Fx, escoliosis avanzada. Se suspende alendronato, se indica calcio y vitamina D. Durante el periodo de observación se evidenció aumento del tamaño del tumor óseo (10 cm). En 2011 se verifica: Un remodelado óseo normal β -crosslaps: 0,22 (0,58) FAL: 157 UI/ml metabolismo mineral normal, valores adecuados de PTH y 25OH vit D y ESD normal. Se observa mejoría de la DMO corporal total (Z-score -1,4). Se solicitó TAC de pie en la que se describe: voluminosa formación expansiva con calcificaciones dismórficas en su interior y en la pared ubicada a nivel de la cara plantar del pie izquierdo en relación al tarso y 1° metatarsiano. Se realiza biopsia ante la sospecha de condrocarcinoma. Se comprueba: proliferación cartilaginosa activa no específica de entidad nosológica (microscopía: proliferación cartilaginosa constituida por matriz con áreas mixoides, calcificada, fragmento de tejido fibroso y escasas zonas de osificación. Presencia de condrocitos de irregular disposición con leve pleomorfismo). No constituye neoplasia maligna, se considera callo óseo exuberante. La OI tiene una incidencia 1/10.000 siendo la OI tipo V el 5% de todos los tipos. La presencia de tumores óseos malignos asociados a OI es infrecuente (se publicaron 20 casos de osteosarcoma asociado a OI, y ningún caso de condrosarcoma en la literatura anglosajona). Los pacientes con OI tipo V desarrollan con frecuencia enormes callos de reparación alrededor de fracturas que simulan tumores malignos óseos, como en el caso presentado.

[Volver a índice](#)

OSTEOPETROSIS Y OTRAS ENFERMEDADES OSTEOCONDENSANTES

2011

Enfermedad de Buschke Ollendorf: infrecuente displasia ósea, benigna y hereditaria. A propósito de un caso familiar.

García ML¹, Rella NG¹, Pérez JA², Marraco D², Fuksman L³, Baldrich A⁴, Deferrari C¹.

Servicios de: 1.Endocrinología 2.Radiología 3.Clínica Médica, Sanatorio Dr Julio Méndez, Ciudad de Buenos Aires. Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La enfermedad de Buschke Ollendorf es una displasia ósea esclerosante, caracterizada por afectar en forma simétrica las epífisis de los huesos largos y la metáfisis vecina, huesos de manos y pies, de la pelvis y escápula en asociación con lesiones fibrosas lenticulares difusas en piel. Se hereda en forma autosómica dominante, y el gen involucrado es el LEMD3 (MAN1). Suele ser asintomática y se diagnostica generalmente como un hallazgo incidental en un estudio por imágenes solicitado por otra causa. Radiológicamente se observan áreas esclerosantes circulares u ovales, bien definidas, homogéneas y simétricas en el hueso esponjoso, sin

deformación esquelética (osteopoikilosis). Puede presentarse en forma aislada, o en asociación con otras patologías óseas, reumatológicas y endócrinas. Caso clínico: Mujer de 51 años que consulta en clínica médica por homalgia derecha y es derivada a endocrinología por los hallazgos radiológicos, con sospecha de malignidad, para evaluación de metabolismo mineral. Como antecedentes refería alteración ósea sin diagnóstico a los 12 años de edad, chagas, colestectomía, G9 P8 A1, siendo los últimos 2 hijos de segundo matrimonio. Peso 71 kg, talla 148 cm, aportaba rutina con FAL elevada, como única alteración. Radiografía de hombros bilateral con focos osteocondensantes ovoides bilaterales, centellograma óseo con aumento de captación a nivel de hombros y columna dorsolumbar (proceso degenerativo/inflamatorio). Se solicita estudio de metabolismo mineral, DMO y se completan estudios de imágenes. El estudio metabólico reveló calcio y PTH normales, FAL aumentada, con fracciones óseas y hepática normales, D piridinolina elevada, con déficit de 25-OH-vitamina D, hipocalciuria e hipomagnesuria. Perfil tiroideo normal, insulinoresistencia y CLU normal. DMO L2-L4: T score +3,4, CF: T-score +2,5. Diagnóstico radiológico presuntivo: displasia ósea esclerosante, probable osteopoikilosis. Se constatan pápulas grisáceas atípicas en abdomen, cintura y región lumbar, cuya biopsia confirma el diagnóstico de enfermedad de Buschke Ollendorf. Se solicita screening familiar detectándose 5 hijos afectados, uno de ellos del segundo matrimonio. Conclusión: La enfermedad de Buschke Ollendorf es una displasia ósea asintomática, poco frecuente y hereditaria asociada a dermatofibrosis. El diagnóstico certero es importante para evitar intervenciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias.

ENFERMEDAD CELÍACA

2008

Enfermedad celíaca y masa ósea

Larroude MS, Moggia MS, Meyer A¹, Taub K², Yantorno MPD, Diaz R, Perez Sainz M, Man Z
Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina 1.Gastroenterologa de Swiss Medical. 2.Nutricionista. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La enfermedad celiaca (EC) ha sido asociada con baja masa ósea (BMO) Objetivo: Estudiar la prevalencia de BMO y presencia de fracturas vertebrales en pacientes con EC. Material y método: Se estudiaron 20 mujeres con EC premenopáusicas, edad promedio 39 años (25-48), tiempo de evolución de la EC 62,18 meses (3-240 meses). Se realizó medición de densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría de doble haz de rayos X (DXA) con un equipo Lunar Prodigy en columna lumbar anteroposterior (CLAP) y cuello femoral (CF). Se compararon los valores absolutos, T-score y Z-score y este último fue clasificado en Z-score ≥ -1.0 , Z-score $-1.0 / -2.0$ y Z-score ≤ -2.0 , y radiología de columna lumbar y dorsal de perfil y pelvis de frente. Se evaluó fractura vertebral de acuerdo al método semicuantitativo de Genant. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se los clasificó en bajo peso < 20 , adecuado 20 a 25, sobrepeso 25 a 30, obesidad > 30 . Se realizó un laboratorio general, metabolismo fosfocálcico y dosaje de hormonas tiroideas. Se evaluaron las manifestaciones articulares por interrogatorio y examen físico. La población fue comparada con un grupo control del mismo sexo y edad determinada al azar. Se utilizó el método estadístico T-Student y Mann Whitney. Población: El diagnóstico de EC fue confirmado por biopsia intestinal 14 pacientes eran positivos para anticuerpos antiendomio y 12 para antitransglutaminasa IgA. El hematocrito promedio fue 37,7% (33,4-42,5), la hemoglobina promedio 11,78 mg% (10,1-15,1), 7 pacientes tenían diagnóstico de hipotiroidismo y 13 pacientes presentaron hipocalciuria. Resultados: En las pacientes con EC la DMO promedio en CLAP expresada en valor absoluto (VA) fue 1,124 g/cm², T-score -0,6 y Z-score -0,2 y en CF 0,916 g/cm², T-score -0,6 y Z-score -0,3 y en los controles en CLAP 1,127 g/cm², T-score -0,5 y Z-score -0,3 y en CF 0,913 g/cm², T-score -0,6 y Z-score -0,2, con un valor de $p=0.098$, no estadísticamente significativa (No ES). El 80% de las pacientes celíacas (16/20) tenían en CLAP un Z-score ≥ -1.0 , VA: 1.201 g/cm² (0.983-1.435); 10% (2/20) un Z-score entre -1.0 y -2.0, VA: 0,910 g/cm² (0,805-1.015) y 10% (2/20) Z-score ≤ -2.0 , VA: 0,716 (0-716-0.716). El 60% (12/20) del grupo control presentaba en CLAP un Z-score ≥ -1 , VA: 1,216 g/cm² (1,114-1,349), y 35% (7/20) Z-score entre -

1.0 y -2.0, VA 1,009 (0,919-1,150) y 5% (1/20) Z-score $\leq$ -2.0, con un valor $p=0.36$ No ES. 60% (12/20) de pacientes con EC en CF tenían un Z-score $\geq$ -1.0, VA 1,019 g/cm² (0,886-1,212), 25% (5/20) presentaban Z-score entre -1.0 y -2.0, VA 0,837 g/cm² (0,814-0,9870) y 15% (3/20) Z-score $\leq$ -2.0, VA 0,636 g/cm² (0,625-0,640). 75% (15/20) del grupo control tenía en CF Z-score $\geq$ -1.0, VA 0,966 g/cm² (0,793-0,849), 15% (3/20) Z-score entre -1.0 y -2.0, VA 0,816 g/cm² (0,793-0,849) y 10% (2/20) Z-score $\leq$ -2.0, VA 0,653 g/cm² (0,644-0,662) con un valor $p=0.42$ No ES. En la radiología simple detectamos en una paciente sacroileitis grado I y no detectamos fracturas vertebrales de acuerdo a la clasificación de Genant. Conclusión: En los pacientes con EC detectamos un 10% de baja masa ósea en CLAP y 15% en CF que coinciden con los datos obtenidos en la literatura, no siendo estadísticamente significativa esa diferencia con respecto al grupo control y no detectamos fractura vertebral. Es aun controvertida la medición de masa ósea en la EC, pero consideramos importante realizarla en toda paciente con factores de riesgo.

Relación entre composición corporal y masa ósea en niños con enfermedad celíaca

Gallardo AM, Conforti AS, Saraví FD, Tolin AL, Cestino L.

Servicio de Inmunología, Hospital Notti y Unidad de Densitometría, Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Argentina.

Introducción: La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica autoinmune debida a intolerancia al gluten, que en niños causa retardo del crecimiento y baja masa ósea. El objetivo de este trabajo es caracterizar las relaciones entre composición del tejido blando y masa ósea en pacientes celíacos y su respuesta a una dieta sin gluten. **Métodos:** Se comparó niños celíacos (n=29; 9 varones) de 5 a 14 años con un grupo apareado de niños sanos (n = 32; 13 varones). Un subgrupo de celíacos (n = 10) se reevaluó tras 1 año de dieta sin gluten. Mediante DXA (GE Lunar Prodigy) se midió composición corporal, contenido mineral óseo total (CMO) y densidad mineral ósea (DMO) de cuerpo entero (CE), columna lumbar (L) y fémur (cuello Fc y total Ft). Se calculó índices de masa corporal (IMC), masa magra (IMM) y masa grasa (IMG). El análisis estadístico se realizó con pruebas t de Student y correlación simple. Los valores son media (SD) o diferencia (IC95). **Resultados:** La diferencia entre controles y celíacos fue -11.2 (1.86 a 20.5) cm para talla, $p=0.02$; -12.85 (6.4 a 19.3) kg para masa corporal, $p=0.0002$; -6.41 (2.47 a 10.35) kg para masa magra, $p=0.0019$; -5.83 (2.76 a 6.91) kg para masa grasa, $p=0.0003$; -3.98 (2.11 a 5.85) kg/m² para IMC, $p<0.0001$; -1.45 (0.21 a 2.69) kg/m² para IMM, $p=0.232$; -2.25 (1.06 a 3.45) kg/m² para IMG, $p=0.0004$ y -552.0 (306.7 a 797.3) g para CMO, $p<0.0001$. También fueron menores las DMO (todas $p<0.0001$). En ambos grupos, la masa corporal tuvo la correlación más alta con CMO y las DMO (< 0.0001 con coeficientes de regresión r de 0.613 a 0.937), seguida por la masa magra (MM) y la talla. No hubo diferencia en pendiente ni altura de la relación masa corporal versus CMO de ambos grupos, pero el cociente CMO/MM fue mayor en los controles que en los celíacos: 53.65 (8.85) g/kg vs 45.37 (6.07) g/kg, $p<0.0001$, y también la elevación de la relación CMO/MM ($p=0.0015$). El IMC no tuvo correlación con CMO y las DMO en los controles, pero sí en los celíacos (CMO r = 0.567, $p=0.0013$; DMO CE r = 0.523, $p=0.036$). En el subgrupo de celíacos seguido por un año de dieta sin gluten aumentó 6.25 (2.39) cm la talla, $p<0.0001$; 4.40 (3.07) kg la masa corporal, $p=0.0014$; 2.87 (1.36) kg la masa magra, $p<0.0001$; 0.892 (1.066) kg/m² el IMC, $p=0.0267$; 0.510 (0.505) kg/m² el IMM, $p=0.011$ y 229.7 (158.0) g el CMO, $p=0.0013$. La DMO (mg/cm²) aumentó en CE 59.9 (46.5) $p=0.0028$; en L 107.7 (73.9), $p=0.0013$; en Fc 70.3 (78.8), $p=0.0281$ y en Ft 88.4 (77.3), $p=0.0089$. El cambio en masa grasa e IMG no fue significativo. El aumento de talla tuvo la mayor correlación con el aumento de CMO (r = 0.906, $p=0.0003$), de CE (r = 0.803, $p=0.052$) y de L (r = 0.858, $p=0.0015$). El cambio en la masa grasa tuvo el mayor r con Fc (0.915, $p=0.0005$) y el aumento de MM tuvo el mayor r con Ft (0.893, $p=0.0012$). El cociente CMO/MM aumentó de 41.58 (6.39) g/kg a 46.08 (6.00) g/kg; $p=0.009$. **Conclusiones:** Al igual que en los controles, en los niños celíacos la CMO y las DMO son proporcionales a la masa corporal, la MM y la talla. No obstante, la relación entre CMO y masa magra es menor en los celíacos. Tras un año de dieta sin gluten aumentó la talla, masa corporal, IMC, IMM, CMO, todas las DMO y el cociente CMO/MM, aunque sin alcanzar aún los valores del grupo control. El CMO aumentó casi 60 g por cm de aumento de talla. Si bien la afectación ósea es acorde con el déficit nutricional y el

retardo del crecimiento y se corrige correlativamente con el aumento de talla y masa, la disminución del cociente CMO/masa magra en celíacos y su mejora con dieta sin gluten sugieren un impacto proporcionalmente más intenso de la enfermedad celíaca sobre el hueso.

2013

Compromiso óseo e hiperparatiroidismo secundarios a enfermedad celíaca de diagnóstico tardío en un niño de 11 años.

Viterbo G, Tau C

Metabolismo cálcico y óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Se presenta el caso clínico de un paciente de 11 años y 10 meses de edad derivado por fracturas. Dos meses antes había iniciado dieta libre de gluten por diagnóstico de enfermedad celíaca. Como antecedente de importancia había tenido 3 fracturas. La ingesta de calcio por lácteos era nula. Sin antecedentes familiares de importancia. Al examen físico presentaba talla baja y deformaciones óseas. Su peso era de 21,4 kg (*Z-score*: -3,2), talla: 117 cm (*Z-score*: -3,9), estadio de Tanner prepuberal. El paciente presentaba *genu valgum* severo con una distancia intermaleolar mayor de 10 cm, incurvación de antebrazo izquierdo y de ambas piernas por secuelas de fracturas. Los exámenes de laboratorio mostraron calcemia: 10,6 mg/dl (VN 8,8-10,8), fosfatemia: 3,6 mg/dl (VN 3,8-6,1), fosfatasa alcalina: 1.872 UI/l (VN 150-600), 25-hidroxivitamina D: 22 ng/ml (VN 20-50), PTH: 260 pg/ml (VN 12-72), uCalcio/uCreatinina: 0,04 mg/mg (VN <0,2), RTP: 77,5% (VN 80-95). Las radiografías mostraron osteopenia, raquitismo severo y deformaciones en miembros superiores e inferiores además de *genu valgum*. En la columna dorsolumbar se observó osteopenia y disminución de altura de cuerpos vertebrales. Una densitometría lumbar realizada a los tres meses de la consulta mostró densidad mineral ósea (DMO) dentro del valor normal para la edad, L2-L4: 0,77 g/cm², *Z-score*: -1,3, y el contenido mineral óseo (CMO) fue de 17,4 gramos. Se realizó diagnóstico de raquitismo e hiperparatiroidismo secundarios por déficit de calcio por malabsorción intestinal debido a enfermedad celíaca. El paciente evolucionó favorablemente con dieta libre de gluten, abundante ingesta de lácteos, 1 gramo de suplemento de calcio oral diario y vitamina D 4.800 UI/semana. Los niveles circulantes de PTH y fosfatemia se normalizaron a los seis meses de tratamiento. La fosfatasa alcalina descendió a 772 UI/l. A los 2 años, las radiografías mostraron franca mejoría, desaparición del raquitismo, osteopenia leve y aumento de altura de los cuerpos vertebrales con los bordes superiores e inferiores de las vértebras más densos, signo de remineralización ósea. La DMO de columna lumbar realizada 3 años después se halló aumentada significativamente, L2-L4: 1.062 g/cm², *Z-score*: +0,9, y del CMO: 36,1 g con un aumento del 38% en la DMO y del 107% en el CMO. A los 14 años y 11 meses de edad el paciente presentaba recuperación total de talla y peso con normalización de estos parámetros: 150,6 cm (*Z-score*: -1,7) y 41,2 kg (*Z-score*: -1,6), respectivamente, con desarrollo puberal en estadio de Tanner 4. Conclusión: se presenta el caso clínico de un niño con raquitismo severo, hiperparatiroidismo y fracturas secundarios a malabsorción intestinal por enfermedad celíaca. Evolucionó favorablemente con dieta libre de gluten, abundante ingesta de lácteos, suplementos de calcio y vitamina D, normalizando los parámetros de laboratorio, con curación completa del raquitismo y aumento significativo de la talla, peso y de la masa ósea luego de 3 años de tratamiento. Probablemente el desarrollo puberal influyó para esta recuperación.

Compromiso significativo de la microarquitectura ósea evaluada por tomografía computarizada periférica de alta resolución en mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca de reciente diagnóstico.

Zanchetta MB¹, Longobardi VC^{1*}, Silveira F¹, Zanchetta JR¹, Mazure R², Costa F², Vázquez H², Mauriño E², Bai JC²

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires. 2. Sección de Intestino Delgado, Departamento de Medicina Dr. C. Bonorino Udaondo, Hospital de Gastroenterología. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: Está bien establecido que, en personas con enfermedad celíaca (EC), se produce un deterioro de la masa ósea, lo que condiciona un mayor riesgo de padecer osteoporosis y fracturas por fragilidad. La densitometría ósea es el método de elección para realizar el diagnóstico de osteoporosis y estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas; sin embargo, no siempre representa un indicador preciso de daño ni un predictor fiable de riesgo de fractura. La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) permite la evaluación de la microarquitectura y densidad ósea volumétrica. **Objetivo:** Describir la microarquitectura ósea evaluada por HR-pQCT, en un grupo de mujeres adultas premenopáusicas con reciente diagnóstico de EC. **Métodos:** Se incluyeron en forma prospectiva 31 mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de EC a quienes se les realizó DXA (*Lunar Prodigy Advance*) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y radio ultradistal (UD); HR-pQCT (*XtremeCT*; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) en el radio y la tibia distal; laboratorio de rutina y específico (vitamina D, *crosslaps* sérico y PTH intacta) y anamnesis nutricional y focalizada en factores de riesgo osteometabólicos. Un grupo de 22 mujeres sanas premenopáusicas de similar edad e índice de masa corporal (IMC) se utilizó como grupo control. **Resultados:** Según el diseño del estudio no hubo diferencias en edad, peso, talla e IMC ($p=ns$) entre los grupos. La edad media de las pacientes con EC fue $30,3\pm 8,5$ y el IMC $22,9\pm 5,8$. El valor de *Z-score* en CL, CF y radio UD en el grupo con EC fue significativamente menor comparado con el de las mujeres sanas (media $\pm$ DS): $-0,5\pm 0,9$ vs. $0,2\pm 0,7$ ($p=0,003$); $-0,2\pm 0,8$ vs. $0,3\pm 0,8$ ($p=0,03$), $-1,9\pm 1,3$ vs. $-0,5\pm 1,1$ ($p=0,001$), respectivamente. Sin embargo, solo en el radio UD del grupo con EC el valor fue cercano al límite esperado para la edad. Los resultados de laboratorio específicos en las pacientes con EC fueron (media $\pm$ DS): 25OH vitamina D $20,2\pm 10,4$; *crosslaps* $614,1\pm 737,9$; PTHi $64,6\pm 34,6$. En el radio, los parámetros estructurales (volumen óseo: $9,9\pm 2,6$ vs. $13,5\pm 2,8$; $p<0,0001$, número: $1,69\pm 0,27$ vs. $1,89\pm 0,26$; $p=0,009$ y grosor trabecular: $0,058\pm 0,010$ vs. $0,071\pm 0,008$; $p<0,0001$) y volumétricos (densidad trabecular: $119\pm 31,5$ vs. 162 ± 34 ; $p<0,0001$ y cortical: 860 ± 57 vs. $893,9\pm 43$; $p=0,02$) en las pacientes con EC fueron significativamente menores con respecto al grupo control. En la tibia los resultados fueron similares (Tabla).

		EC (n=31)	Sanas (n=22)	p
Radio	Dcomp (mg HA/cm ³)	860 $\pm$ 57	893,9 $\pm$ 43,0	0,02
	Dtrab (mg HA/cm ³)	119 $\pm$ 31,5	162 $\pm$ 34	<0,0001
	BV/TV (%)	9,9 $\pm$ 2,6	13,5 $\pm$ 2,8	<0,0001
	Tb.N (1/mm)	1,69 $\pm$ 0,27	1,89 $\pm$ 0,26	0,009
	Tb.Th (mm)	0,058 $\pm$ 0,010	0,071 $\pm$ 0,008	<0,0001
Tibia	Dcomp (mg HA/cm ³)	902,7 $\pm$ 48,7	932,6 $\pm$ 32,6	0,01
	Dtrab (mg HA/cm ³)	127,9 $\pm$ 28,7	157,6 $\pm$ 15,6	<0,0001
	BV/TV (%)	10,6 $\pm$ 2,4	13,1 $\pm$ 1,3	<0,0001
	Tb.N (1/mm)	1,53 $\pm$ 0,32	1,80 $\pm$ 0,26	0,002
	Tb.Th (mm)	0,069 $\pm$ 0,011	0,073 $\pm$ 0,010	0,16

Parámetros densitométricos: Dcomp: densidad cortical. Dtrab: densidad trabecular.

Parámetros estructurales: BV/TV: volumen óseo (% de hueso trabecular). TbN: número de trabéculas. TbTh: espesor trabecular.

El grosor cortical no se vio afectado en ninguna de las regiones evaluadas. **Conclusión:** En este grupo de mujeres jóvenes con enfermedad celíaca de reciente diagnóstico, a pesar de tener valores densitométricos por DXA en CL y CF dentro del rango normal para la edad, observamos una grave afección de la densidad y de la estructura ósea con predominio del compartimento trabecular pero sin indemnidad de la densidad cortical. Estas observaciones podrían explicar la mayor fragilidad y prevalencia de fracturas en esta patología. En el seguimiento prospectivo de este grupo de pacientes podremos evaluar si es posible la recuperación de la densidad y estructura ósea con el cumplimiento de la dieta libre de gluten.

2015

Trabecular Bone Score (TBS) como parámetro de microarquitectura ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca.

Longobardi V, Zanchetta MB, Silveira F, Zanchetta JR, Bogado C, Bai JC.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

El *trabecular bone score* (TBS) es un parámetro de textura que se calcula a partir de imágenes bidimensionales obtenidas por densitometría (DXA) de columna lumbar, propuesto como medición indirecta de la microarquitectura ósea. Se ha demostrado que es menor en mujeres y hombres con fracturas osteoporóticas independientemente de la DXA y que predice riesgo de fracturas. Recientemente hemos encontrado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de enfermedad celíaca (EC), evaluadas mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT), así como una significativa mejoría luego de un año del inicio de la dieta libre en gluten (DLG). Objetivo: determinar los valores de TBS en esta población de mujeres premenopáusicas con EC, al diagnóstico y luego de un año del inicio de la DLG, y establecer si existe correlación entre TBS y HR-pQCT. Métodos: se evaluaron en forma consecutiva 31 mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de EC en forma basal y luego de un año del comienzo de la DLG, mediante densidad mineral ósea de columna lumbar, cadera y radio (DXA: Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare, USA) y HR-pQCT de radio y tibia distales (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza). Completaron el control al año 26 pacientes. Se determinó el valor de TBS basal y al año sobre las imágenes de DXA L1L4 (TBS iNsight® versión 1.8, Med-Imaps, Pessac, Francia). Los datos fueron analizados con el programa Statistix 7.0, las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando el Test de Student y las correlaciones con los coeficientes de Pearson o Spearman según la distribución de los datos. Resultados: la edad media de las pacientes fue de 32 años y el IMC: 24. El valor de TBS (media $\pm$ DS) basal vs. TBS al año fue de $1,394 \pm 0,087$ vs. $1,411 \pm 0,077$ respectivamente, con un porcentaje de cambio entre ambos de 1,34 % ($p=0,02$). A partir del análisis basal de esta población, encontramos correlación entre el TBS y HR-pQCT en los siguientes parámetros: densidad total radio $r=0,45$ ($p=0,01$) y tibia $r=0,44$ ($p=0,01$); densidad cortical radio $r=0,46$ ($p=0,01$); grosor cortical radio $r=0,60$ ($p<0,01$) y tibia $r=0,57$ ($p=0,01$); número de trabéculas radio $r=0,40$ ($p=0,03$) y tibia $r=0,71$ ($p<0,01$), y separación trabecular radio $r=-0,40$ ($p=0,03$) y tibia $r=-0,65$ ($p<0,01$). Conclusiones: observamos un aumento significativo en el TBS, luego de un año del inicio de la DLG. Este hallazgo podría interpretarse como mejoría de la microarquitectura ósea, tal como hemos observado mediante HR-pQCT. En el análisis basal de este grupo de pacientes encontramos correlación entre TBS y parámetros de microarquitectura ósea evaluados por HR-pQCT (número de trabéculas, separación trabecular y grosor cortical) y de densidad volumétrica (la densidad total y cortical), tal como han reportado otros autores. El TBS podría ser una herramienta valiosa dada su mayor accesibilidad, en el estudio de la calidad ósea en la enfermedad celíaca.

Mejoría de la microarquitectura ósea luego de un año de dieta libre de gluten. Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca.

Zanchetta MB, Longobardi V, Costa AF, Mazure R, Longarini G, Vázquez H, Niveloni S, Smecuol E, Moreno ML, Hwang HJ, Sugai E, Temprano MP, González A, Mauriño E, Zanchetta JR, Bai JC.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM); Sección Intestino Delgado, Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo; Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: mediante la tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) hemos demostrado recientemente un significativo deterioro de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de enfermedad celíaca (EC). En la actualidad se desconoce si dicha alteración se modifica por la implementación

del tratamiento con dieta libre de gluten (DLG). Objetivo: explorar los cambios en la microarquitectura ósea luego de un año de tratamiento con DLG en una cohorte prospectiva de mujeres adultas premenopáusicas con diagnóstico reciente de EC. De manera secundaria se compararon los resultados con un grupo control de mujeres sanas de similar edad e IMC. Materiales y métodos: incluimos consecutivamente 26 mujeres con diagnóstico reciente de EC. Luego de un año de tratamiento se revaluó la densidad mineral ósea en columna, cadera y radio distal (DXA: Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare, USA), la microarquitectura ósea a nivel del radio y tibia distales (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza) y los parámetros específicos de laboratorio fosfocálcico (vitamina D, *crosslapss* séricos, calcio y PTH). En la entrevista médica y nutricional (basal y cada seis meses) se recomendó a todas las pacientes una ingesta de 1000 a 1500 mg de calcio diarios con la alimentación. Todas recibieron suplementación con vitamina D para alcanzar valores objetivo cercanos a 30 ng/ml con distintos esquemas de dosis según los valores basales. Se ajustó la dosis luego de un segundo control bioquímico a los 3 meses. Los parámetros densitométricos y microarquitectónicos de las pacientes fueron comparados con 22 mujeres adultas sanas de similar edad e índice de masa corporal para comprobar si las pacientes celíacas continuaban teniendo diferencias con sus coetáneas. Estadística: los datos fueron analizados usando MedCalc® versión 11.2.1.0. (MedCalc Software bvba; Mariakerke, Bélgica). Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando T test o test Mann-Whitney, según la distribución de los datos. Resultados: la edad media de las pacientes fue 32 años y el IMC 24 (valor previo 23; $p=0,0002$). Los parámetros de laboratorio cambiaron significativamente en el control del año comparado con el basal (calcio 8,7 a 9,7 $p=0,01$; PTH 57 a 46 $p=0,01$, vitamina D 19 a 28 $p=0,003$ y *crosslapss* 545 a 345 $p=0,02$). Los valores absolutos de DXA se incrementaron significativamente en las 3 regiones evaluadas. La microestructura del compartimento trabecular en el radio distal y la tibia se incrementó significativamente al año del diagnóstico (radio: densidad trabecular 120 a 132 mg HA/cm³, $p=0,0001$; BV/TV 9,98 a 10,91% $p=0,0001$; grosor trabecular: 0,057 a 0,06 mg HA/cm³: $p<0,0002$, y tibia: densidad trabecular 130 a 140,5 mg HA/cm³, $p=0,0001$; BV/TV 10,8 a 11,7% $p=0,0001$; grosor trabecular: 0,069 a 0,075 132 mg HA/cm³: $p<0,0002$). El número de trabéculas se mantuvo estable. El grosor cortical disminuyó significativamente en ambos compartimentos (radio 0,693 a 0,668 mm $p=0,03$; tibia: 1,072 a 1,063 mm $p=0,046$). La densidad cortical aumentó significativamente solo en la tibia (903 a 916,5 mg HA/cm³ $p=0,0004$). La mayoría de los parámetros descriptos continuaron siendo significativamente diferentes e inferiores a los del grupo control sano. Conclusión: este estudio exploratorio evaluó el efecto de la DLG sobre los parámetros de microarquitectura ósea medidos por HR-pQCT. Los resultados demostraron que los parámetros alterados al momento del diagnóstico mejoraron significativamente con la DLG en el compartimento trabecular pero sin alcanzar aún los valores de los controles sanos. Hipotetizamos que el compartimento cortical necesita mayor tiempo para demostrar cambios positivos. El seguimiento prospectivo de esta cohorte en el tiempo nos permitirá evaluar si la microarquitectura ósea se recupera totalmente.

2016

Evaluación de la microarquitectura ósea, resistencia ósea y porosidad cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de 3 años de dieta libre de gluten.

Longobardi V^{1,3}, Zanchetta MB^{1,3}, Silveira F¹, Costa F², Bogado C¹, Bai JC², Zanchetta JR^{1,3}

1. *Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Médicas (IDIM)*. 2. *Hospital de Gastroenterología "Dr. B. Udaondo"*. 3. *Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador*. Buenos Aires. Argentina.

Previamente hemos identificado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en pacientes con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT), con afección principalmente del hueso trabecular. Recientemente hemos comunicado que, luego de 3 años de dieta libre de gluten (DLG), observamos una mejora significativa en la microarquitectura ósea. Objetivo: comparar la microarquitectura ósea, la resistencia ósea y la porosidad cortical de un grupo de mujeres con EC, luego de 3 años del inicio de la DLG con las de un grupo de mujeres sanas de la misma edad e índice de masa corporal (IMC). Diseño: esta comunicación es parte de un estudio

prospectivo, que evaluó en forma consecutiva 31 mujeres con EC al diagnóstico, y luego de 1 y 3 años de DLG. A los 3 años del inicio de la dieta, 24 pacientes completaron el control con evaluación de la microarquitectura, resistencia ósea y porosidad cortical por HR-pQCT (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza), además de la evaluación clínica, bioquímica y densitométrica. Mediante Softwares Scanco se determinó la porosidad cortical como el porcentaje de “void space” en la corteza y la resistencia ósea mediante el cálculo de la rigidez y “failed load” por análisis microestructural de elementos finitos (FEA). Estos resultados fueron comparados con un grupo control de mujeres sanas de la misma edad e IMC (n=22, para parámetros de microarquitectura, y n=18 para porosidad cortical y FEA). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el la prueba t de Student o Wilcoxon Rank Sum, según la distribución de los datos. Resultados: las pacientes con EC y el grupo control fueron comparables en términos de edad, altura, peso e IMC (p=ns). En cuanto a los parámetros de microarquitectura ósea trabecular, las pacientes con EC con respecto al grupo control tuvieron: menor densidad y volumen óseo trabecular (p<0,01), menor número de trabéculas (p=0,03) y menor grosor trabecular (p=0,02) en el radio. En la tibia se encontró menor densidad y volumen óseo trabecular (p=0,04) y menor número de trabéculas (p=0,01). Ambos grupos presentaron valores similares en cuanto a la densidad, el espesor y la porosidad cortical (p=ns). En las pacientes con EC se observó una menor rigidez y “failure load” en el radio (-14%, p<0,01) y en la tibia de un 8% menor, aunque sin alcanzar significancia estadística. Conclusiones: en este grupo de mujeres premenopáusicas con EC, los parámetros de microarquitectura ósea trabecular y de resistencia ósea luego de 3 años de iniciado el tratamiento con DLG aún persisten alterados con valores menores respecto de un grupo control de mujeres sanas de similar edad e ICM. El seguimiento prospectivo de estas pacientes nos permitirá evaluar el grado de recuperación que alcanza el esqueleto con la DLG en esta patología.

Análisis de los cambios en el hueso cortical y trabecular mediante DXA-3D en mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de un año de dieta libre de gluten.

Longobardi V^{1,3}, Zanchetta MB^{1,3}, Humbert L², Martelli Y², Sesta M¹, Bogado C¹, Zanchetta JR^{1,3}
 1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Médicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina. 2. GALGO Medical, Barcelona, España. 3. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador, Argentina.

Previamente hemos encontrado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en huesos periféricos, en mujeres con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico con tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT). Hasta ahora, no hay datos de la evaluación de hueso cortical y trabecular en el fémur proximal, utilizando DXA-3D en pacientes con EC. Objetivo: analizar el efecto a largo plazo de la dieta libre de gluten (DLG) en el hueso cortical y trabecular, utilizando DXA-3D, en pacientes con EC. Diseño: Se incluyeron 25 mujeres premenopáusicas con EC de reciente diagnóstico. Se realizó DXA de cadera (Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare; Estados Unidos) al diagnóstico de la EC (basal) y después de un 1 año de DLG. Los cambios en el hueso cortical y trabecular entre el valor basal y el seguimiento luego de la DLG se analizaron con el software de DXA-3D (Galgo médica, Barcelona, España), con el cual –a partir de la imagen de DXA del fémur– se obtiene un modelo tridimensional, sujeto específico, de la forma y la densidad del fémur, que permite cuantificar la DMOv volumétrica (DMOv), el volumen y el contenido mineral óseo (CMO) a nivel integral, trabecular y cortical, y también evalúa la distribución del espesor cortical. Los cambios entre las mediciones basales y luego de un año de DLG se realizaron mediante el test de Student. Resultados: la edad media de las pacientes al inicio del estudio fue de 30,4±8,6 años. Se encontró un aumento estadísticamente significativo de la DMOv integral (13,0 mg/cm³, +4,0%, p=0,008) y DMOv trabecular (19,3 mg/cm³, +14,8%, p=0,022) en toda la región de interés del fémur. Sin embargo, los cambios no fueron significativos para la DMOv cortical (p=0,95). Se encontraron resultados similares para la masa ósea con un aumento de CMO trabecular (1,0 g, +16,9%, p=0,003), sin cambios significativos en la corteza (0,0 g, p=0,97), ni en el grosor cortical (-0,01 mm, p=0,77). Conclusión: el análisis DXA-3D de las pacientes con EC incluidas en este estudio mostró que 1 año de tratamiento con DLG se tradujo en un aumento estadísticamente

significativo de la DMOv trabecular y el CMO trabecular, sin ningún cambio significativo en el sector cortical.

Mejoría persistente de la microarquitectura ósea trabecular luego de 3 años del inicio de dieta libre de gluten: estudio longitudinal prospectivo en mujeres con enfermedad celíaca

Zanchetta MB^{1,3}, Longobardi V^{1,3}, Costa F², Silveira F¹, Bogado C¹, Bai JC², Zanchetta JR^{1,3}
 1.Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Médicas (IDIM). 2.Hospital de Gastroenterología "Dr. B.Udaondo". 3.Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador. Argentina.

Anteriormente hemos identificado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular en pacientes con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT). Objetivo: describir los cambios en la microarquitectura ósea evaluada por HR-pQCT después de 3 años del inicio de dieta libre de gluten (DLG) en un grupo de mujeres premenopáusicas con EC. Diseño: se estudiaron en forma prospectiva 31 mujeres premenopáusicas con reciente diagnóstico de EC (basal) y luego de 1 año y 3 años del inicio de la DLG. El estudio incluyó HR-pQCT de radio y tibia distal (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza), densitometría ósea y evaluación bioquímica (marcadores óseos y serología específica para EC). Los cambios significativos entre los distintos tiempos de evaluación fueron analizados con un diseño de la prueba de ANOVA. Resultados: después de 3 años del inicio de la DLG (tiempo medio de seguimiento: 35,1±3,6 meses) completaron la evaluación 24 pacientes. En el control a los 3 años, la edad media fue de 34±8,8 años y el IMC de 24,6±6,8 (IMC basal 23±6,2; p<0,01). El 89% de las pacientes negativizó los anticuerpos específicos para EC. Se observó una mejoría significativa de la microarquitectura ósea trabecular en el radio distal (volumen óseo trabecular, densidad trabecular y grosor trabecular, +12%; p<0,01), así como la densidad volumétrica total (+5%; p<0,01). En la tibia, el tratamiento se asoció con un aumento significativo de la densidad volumétrica total (+6%; p<0,01), cortical (+1,9%, p<0,01) y trabecular; el volumen óseo trabecular (+11%, p<0,01) y el espesor trabecular (+12%; p<0,01). La densidad mineral ósea (g/cm²) aumentó significativamente con respecto al valor basal en columna lumbar (1,148±0,14 vs. 1,107±0,15; p<0,01), cadera total (0,951±0,14 vs. 0,913±0,15; p<0,01) y radio ultradistal (0,410±0,05 vs. 0,378±0,06; p<0,01). La PTH disminuyó y la vitamina D se incrementó con respecto a los valores basales (PTH [pg/ml] 44±17 vs. 57±22, p=0,02 y vitamina D [ng/ml] 24±6,6 vs. 17±6,3, p<0,01). Si bien el *crosslaps* sérico disminuyó un 13%, el descenso no fue estadísticamente significativo. Conclusiones: nuestro estudio muestra que los parámetros de microarquitectura ósea trabecular, severamente afectados al diagnóstico de la EC, continúan mejorando significativamente en el tiempo con la DLG.

[Volver a índice](#)

ENFERMEDAD DE GAUCHER

2006

Rápido incremento de la masa ósea en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I bajo tratamiento con pamidronato.

Mastaglia SR, Degrandi MC, Parisi MS, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Introducción: La enfermedad de Gaucher se caracteriza por déficit de la actividad de la β glucocerebrosidasa con acumulación de glucocerebrósidos en los macrófagos de varios órganos (hígado, bazo, pulmón, riñón, hueso, médula ósea). El 80% de los pacientes con enfermedad de

Gaucher tipo I (EG1) tienen afectación ósea alteración remodelamiento, infiltración médula ósea, necrosis avascular, osteopenia, fracturas osteoporóticas, dolor inespecífico y crisis óseas. El tratamiento de elección es la terapia enzimática de reemplazo (TER), pero su eficacia para revertir la osteopenia/osteoporosis parece hasta la fecha limitada. Objetivo: Presentar tres casos clínicos de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I, dos de los cuales reciben TER en forma regular y uno en forma irregular. Todos los pacientes presentaban osteopenia severa/osteoporosis y recibieron pamidronato en infusión endovenosa en una dosis de 60 mg/cada 3 meses por 9 meses, vitamina D 800UI/día y 500 mg de calcio por día. Casos clínicos: CASO 1 Paciente de sexo femenino de 21 años con diagnóstico EG tipo I a los 4 años con antecedentes de esplenectomía parcial. Recibía TER irregularmente. Como antecedentes de afectación ósea tenía aplastamientos vertebrales, fractura de tibia y peroné, dolores óseos generalizados y necrosis avascular de cabeza de fémur izquierdo. Presentaba DMO (Lunar-DXA)(g/cm²) disminuida a nivel columna lumbar (CL) 0.886 (Z -2.62), esqueleto total (ET) 0.857 (Z -3.35) y cuello de fémur derecho (CF) 0.710 (Z -2.25). Se le indicó tratamiento con pamidronato Se realizaron los controles densitométricos al año (luego de tres infusiones) que mostraron aumento de DMO (g/cm²) en CL 0.935 (+5.5%), ET 0.901 (+5.1%) y CF 0.723 (+1.8%). La paciente no tuvo nuevas fracturas y disminuyeron significativamente los dolores óseos. CASO 2: Paciente de sexo masculino de 29 años con diagnóstico de EG tipo I a los 4 años. Recibe en forma regular TER desde los 18 años de edad (60UI/kg/15 días de imiglucerasa). Como antecedente de afectación ósea presentaba fractura de dedo meñique y un sólo episodio de crisis ósea. Presentaba DMO (Lunar-DXA)(g/cm²) disminuida a nivel columna lumbar (CL) 0.833 (Z -3.39), Esqueleto total (ET) 1.002 (Z -2.72) y cuello femoral izquierdo (CFI) 0.934(Z-1.08) A los 9 meses postratamiento se observó un incremento de la DMO (CL 0.854 g/cm² (+2.5%), ET 1.034 g/cm² (+3.2%), CFI 1.008 g/cm² (+8%). Se observó una disminución en los niveles de marcadores de resorción ósea (CTXs) 74%. A pesar de la buena respuesta densitométrica no se observó clínicamente mejoría de los dolores óseos. CASO 3 Paciente de sexo masculino de 23 años de edad con diagnóstico de EG tipo I al momento del nacimiento debido a antecedentes familiares de EG. Recibe en forma regular TER desde los 11 años (55UI/kg/15 días). No presentaba antecedentes de fracturas pero sí de dolores óseos permanente. Presentaba DMO (Lunar-DXA)(g/cm²) disminuida a nivel columna lumbar (CL) 0.878 (Z -3.01), Esqueleto total (ET) 0.958 (Z -3.27) y cuello femoral izquierdo (CFI) 0.865 (Z -1.82). A los 9 meses postratamiento se observó un incremento de la DMO (g/cm²) CL 0.911 g/cm² (+4.0%), ET 0.958 g/cm² (+3.0%), y CFI 0.865 (+3.6%). A los 9 meses postratamiento se observó una disminución del CTXs de 50%. Clínicamente el paciente presentó disminución de los dolores óseos. Conclusión: El uso de los bifosfonatos (pamidronato) en pacientes con EG tipo I puede ser una opción terapéutica en aquellos pacientes con severa afectación ósea (osteopenia/osteoporosis) que a pesar de recibir TER en forma regular o irregularmente.

2008

Bifosfonatos y embarazo.

Mastaglia SR¹, Watman NP², Oliveri B¹.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2.Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La Enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente la cual se encuentra asociada a un importante afectación ósea. Numerosos factores complican el curso del embarazo en los pacientes GD1: anemia, trombocitopenia, hepatomegalia compromiso óseo y abortos espontáneos. A su vez el embarazo afecta el curso de la enfermedad agravando los síntomas. La terapia enzimática de reemplazo (TER) es el tratamiento de elección. Los bifosfonatos son un tratamiento alternativo para la osteopenia y osteoporosis secundaria a EG1. Caso Clínico: Mujer con diagnóstico de EG1 a los 4 años, quien consulta a nuestra sección a los 18 años. Refería como antecedente: fractura tibio-peroné y necrosis avascular de cadera izquierda (8 años), crisis ósea (18 años), fracturas vertebrales (dorsales: 5,8,10,12 y lumbar: 1) y densidad mineral ósea (DMO): columna lumbar (CL): 0.842 g/cm²; Z:-2.99, esqueleto total (ET): 0.857 g/cm²; Z: -3.15 y cuello femoral derecho (CFD): 0.758 g/cm²; Z: -2.34. Durante 24 meses

recibió calcio elemental 1.000 mg. y vitamina D₂ 4800 UI semanal. La paciente recibió en forma intermitente TER por falta de disponibilidad de la enzima. A los 24 meses de seguimiento por empeoramiento de la DMO sumado al severo compromiso óseo se indicó pamidronato endovenoso (e.v.) 60 mg cada 3 meses. Previo a su administración se le recomendó el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento. Quince días después de recibir la última infusión la paciente comunicó que se encontraba embarazada. Hasta ese momento la dosis total de pamidronato (e.v.) recibida fue de 240 mg (180 mg antes de la concepción y 60 mg durante el primer trimestre del embarazo). Resultados: El embarazo transcurrió sin complicaciones hasta la semana 37 de gestación, diagnosticándosele en ese momento un cuadro de preeclampsia, razón por la cual se le practicó una cesárea. La paciente dio a luz a un recién nacido de sexo femenino, peso 2230 g, talla 45 cm y perímetro cefálico 32 cm, sin evidencia de anomalías esqueléticas y sin signos de hipocalcemia. La bebé tuvo una adecuada maduración sin intercorrientes patológicas significativas. Hasta los 6 meses recibió lactancia materna a demanda completando posteriormente con semisólidos. A los 15 meses de vida presentaba una talla, peso y densidad mineral ósea normal para el mismo sexo y edad. La madre no presentó nuevas fracturas ni empeoramiento de las preexistentes con una DMO estable en ET y CFD y una leve disminución del 3% en CL a los 15 meses posparto. Conclusiones: No se halló evidencia de efectos adversos del pamidronato sobre el embarazo, salud materna ni la niña hasta a los 15 meses de vida. El tratamiento con bifosfonatos podría haber influido en evitar un deterioro óseo mayor durante el embarazo y lactancia en esta paciente.

Evaluación ósea en enfermedad de Gaucher: radiología y densitometría ósea

Larroudé MS, Moggia MS, Yantorno PD, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

La Enfermedad de Gaucher (EG) es debida a acumulación de macrófagos anormales en la médula ósea. La evaluación ósea puede detectar deformidad de Erlenmeyer, osteopenia, osteonecrosis, osteoesclerosis, crisis de dolor óseo, fracturas patológicas y retardo del crecimiento. Objetivo: Describir los hallazgos radiológicos detectados con la radiografía simple y la medición de densidad mineral ósea con absorciometría dual de rayos X (DXA) para detectar baja masa ósea u osteoporosis. Material y método: Se evaluaron 24 pacientes, 6 mujeres edad promedio 38 años (8-72) y 18 hombres edad promedio 32 años (12-58). Se realizó historia clínica, radiología de columna lumbar, dorsal y ambos fémures, y de los sitios en que referían dolor. En la radiología se consideró: deformidad de Erlenmeyer, infiltración medular, lesiones líticas, fracturas, osteonecrosis de huesos largos y osteoesclerosis. En la DXA se consideró: menores de 20 años Z-score y valor absoluto esperado para edad y sexo, mujeres premenopáusicas y varones < de 50 años Z-score < de -2 baja masa ósea y mujeres postmenopáusicas y varones > de 50 años T-score < -2,5 osteoporosis. Resultados: Varones: 6 pacientes, edad promedio al diagnóstico 20 años (4-42 años). Radiología: Erlenmeyer 33,3%, infiltración medular 66,6%, lesión lítica 33,3%, fractura trocantérica 16,6%, ninguno presentó fracturas vertebrales, osteonecrosis 50%, osteoesclerosis 33,3%. DXA: realizada en 4 pacientes, 2 > de 50 años uno presentaba en CLAP un T-score -3,1; 0,862 g/cm² y CF normal y el otro paciente normal en CLAP, en cadera no evaluable por prótesis bilateral. 2 pacientes < de 50 años tenían en CLAP Z-score > de -2,0; 0,943 g/cm² y CF normal. Mujeres: 8 pacientes edad promedio al diagnóstico 14 años (4 a 30). Radiología: 72,2% compromiso óseo. 72,2% tuvieron dolor óseo, 61% crisis de dolor óseo, infiltración medular 44,4%, fracturas vertebrales de grado leve de acuerdo a la clasificación de Genant 33,3%, lesiones líticas 11%, osteonecrosis 38,8%, deformidad de Erlenmeyer 22%, osteoesclerosis 22% DXA: realizada en 13 pacientes: < de 20 años: 4, edad promedio 14 años (12-16), 2 Z-score en CLAP > a -1, 1240 y 1217 g/m² (normal para edad y sexo), 1 paciente Z-score entre -1,0 y -2,0, 0,900 g/cm² (por debajo del valor esperado para sexo y edad), y una paciente Z-score < a -2,0; 0,745 g/cm² (por debajo del valor esperado) Premenopáusicas: 5 pacientes edad promedio 33 años (23-45). CLAP: 3 pacientes Z-score > de -1,0; 1231 g/m², 2 pacientes Z-score entre -1 y -2, 1008 g/cm² y 1010 g/cm² CF evaluado en 4 pacientes Z-score > de -1,0; 0,993 g/cm² (0,944-1082) Postmenopáusicas: 4 pacientes edad promedio 53,7 años (49-58) CLAP 3 pacientes T-score > de -2,5; 0,759 g/cm² (0,646-0,824) y CF una paciente T-score entre -1 a -2,5; 0,730 g/cm² (0,700-0,764) 1 paciente DXA de antebrazo T-

score 0,2; 0,384 g/cm². (cifoesciosis y prótesis de cadera) Detectamos 75% de osteoporosis en postmenopáusicas, no hubo baja masa ósea en premenopáusicas y en < de 20 años. Conclusión: La afectación ósea es frecuente en la EG y debe ser evaluada con radiología y densitometría ósea para poder implementar su adecuado tratamiento.

2011

Fracturas vertebrales en pacientes con enfermedad de Gaucher.

Larroudé MS, Moggia MS, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires. Argentina.

La enfermedad de Gaucher (EG) afecta la médula ósea y genera osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis, pero existe muy poca información sobre fracturas vertebrales (FV). En una cohorte observacional francesa se detectó un 15% de pacientes con FV. La radiografía simple (Rx) utilizando la medición por el método semicuantitativo de Genant (MSG) es simple y fácil de emplear para detectar FV. Objetivo: Detectar con Rx simple la presencia de FV asintomáticas en pacientes con EG. Material y método: Se evaluaron 15 pacientes con EG, 2 varones y 13 mujeres de edad promedio 44,8 años (20-72) con un tiempo promedio de diagnóstico de EG de 15,46 años (4-30). Se les realizó Rx de perfil de columna dorsal (CD) con foco en D8 y columna lumbar (CL) con foco en L3 y se analizaron las mismas de acuerdo al MSG considerando fractura grado I hasta 25% de reducción de la altura del cuerpo vertebral anterior, medio o posterior, grado II de 25 a 40% y grado III mayor de 40%. Se les realizó densitometría mineral ósea (DMO) por el método de DXA (absorciometría de rayos X dual) a los pacientes con presencia de FV. Se les interrogó sobre la existencia de dolor en CD y CL y si conocían acerca de padecer FV. Resultados: El 26,66% (4/15) de los pacientes presentaron FV. 2 mujeres eran premenopáusicas y 2 postmenopáusicas. 2 pacientes presentaron FV grado I, 1 paciente presentó 2 FV grado II y 1 paciente reveló FV grado I a nivel de CD y 1 FV grado I a nivel CL. De las 4 pacientes fracturadas 1 paciente no pudo realizar la DMO por presentar cirugía en columna y en ambas caderas y las 3 restantes presentaban DMO dentro de valores normales para sexo y edad. Los pacientes al interrogatorio no presentaban dolor específico en columna dorsal o lumbar y no tenían conocimiento de padecer FV. Conclusión: La DMO debe complementarse siempre con Rx de CD y de CL para evitar diagnósticos erróneos debido a que muchas veces las FV son asintomáticas y los pacientes con enfermedad de Gaucher aprenden a convivir con el dolor y no lo manifiestan. La presencia de FV nos obliga a implementar un tratamiento más específico, porque una FV predispone a más FV, manejándose con la dosis máxima de terapia de reemplazo enzimático y agregando una terapia antiresortiva.

2014

Evaluación de la densidad mineral ósea en niños con enfermedad de Gaucher

Larroude MS, Cassinelli HR, Drelichman D, Richard L. Grupo Argentino para el estudio de la enfermedad de Gaucher

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La afectación de la mineralización ósea es un signo relevante descripto en los pacientes que sufren de enfermedad de Gaucher (EG). Para evaluar el efecto a largo plazo de la terapia de reemplazo enzimática, sobre la densidad mineral ósea, se realizó un estudio retrospectivo en 34 pacientes pediátricos con EG (14 varones y 20 mujeres, edad promedio de 11,3 años). Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) (L2-L4, N: 34) y en esqueleto total (ET) (N: 24) por el método DXA (GE Lunar). Los resultados se expresaron en Z-score. De acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, se consideró patológico un Z-score menor de <2,0. Los resultados se expresan en $\bar{X} \pm SD$. Los pacientes recibieron infusiones de imiglucerasa ($57,7 \pm 17,4$ IU/kg), durante un período de $7,7 \pm 4,5$ años. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: prepuberales (G1) y puberales (G2), tanto varones (G1V-G2V) como mujeres (G1M-G2M). Resultados: la DMO media fue normal en todo el grupo de pacientes: $-0,26 \pm 1,4$ y $0,11 \pm 1,3$ en CL y ET, respectivamente. Solo dos pacientes tenían una DMO en CL menor de -2,0

DS, pero ninguno en la DMO de ET. La DMO fue en G1V: CL $-0,6\pm 1,28$; G2V: $-0,15\pm 1,4$, ET G1M: CL: $-0,23\pm 1,4$, G2M $-0,56\pm 1,9$; ET G1M $-0,08\pm 0,9$, G2M $0,05\pm 1,9$, respectivamente. Conclusiones: los pacientes con EG tienen una DMO normal durante la terapia con imiglucerasa. Parecería que los pacientes puberales están mejor que los prepuberales, lo que refleja la acción de los esteroides sexuales sobre el hueso. Se necesita un estudio longitudinal para confirmar esto.

2016

Afectación ósea en enfermedad de Gaucher: importancia del diagnóstico y tratamiento precoz

Oliveri B¹, González D², Quiroga F³, Silva C³

1.Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas INIGEM (UBA-CONICET). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Mautalen Salud e Investigación. 3.Diagnóstico Maipú, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la enfermedad de Gaucher (EG) es la patología de acumulación lisosomal más frecuente (distribución panétnica: 1/100.000; en población judía asquenazí [JA]: 1/800). El déficit de β -glucocerebrosidasa produce acumulación de glucocerebrósido e infiltración de células de Gaucher en varios órganos y sistemas. Incluso pacientes asintomáticos pueden presentar complicaciones óseas que alteran severamente la calidad de vida y cuya patogenia no está dilucidada. **Objetivos:** evaluar la prevalencia y características del compromiso óseo en pacientes con EG bajo tratamiento de reemplazo enzimático (TRE). **Métodos:** en este análisis observacional, transversal y prospectivo, se estudiaron pacientes con EG tipo I tratados con velaglucerasa (Vela), derivados por médicos hematólogos. Se realizaron radiografías (Rx) de columna y fémures (F); resonancia magnética (RM) de columna, F y esqueleto total (ET); densitometría ósea (DMO) (DXA, Lunar Prodigy) de ET, columna lumbar y F; laboratorio (calcemia, fosfatemia, PTH, 25OHD, índice $\text{Ca}_U/\text{Cr}_{U_0}$, CTX, fosfatasa alcalina ósea, hemograma, proteinograma y marcadores de EG (quitotriosidasa [QT], enzima convertidora de angiotensina [ECA] y ferritina [FT]). **Resultados:** se estudiaron 27 pacientes (16 mujeres, 11 varones; edad $24,7\pm 14$ años); el 33% eran menores de 20 años. La edad al diagnóstico fue ≤ 20 años en el 74%. Los motivos de consulta identificados ($n=22$) fueron: síntomas óseos (5), familiares con EG (4), síntomas asociados a visceromegalia/citopenias (18) y retraso de crecimiento (1). Entre las etnias referidas en 15 casos, ninguna fue JA. La duración del tratamiento con Vela fue de 2 a 6 años; sin TRE previa (11), con TRE previa (imiglucerasa: 9). Todos los pacientes tenían aumento de QT (la mayoría leve); 44%, aumento de ECA y 28%, de FT. Todos cumplían metas terapéuticas (MT) para visceromegalias; solo 1 tenía hemoglobina baja. Diez pacientes tenían antecedente de osteonecrosis (ON) en miembros inferiores (5 en más de 1 articulación), 3 con dolor óseo asociado. Siete sujetos tenían fracturas: 4 clínicas (huesos largos) y 3 fracturas vertebrales por Rx. El 63% de los pacientes presentaba alteración radiológica (ON, Erlenmeyer, infarto óseo, lesiones líticas o esclerosas). Por RM, el 52% de los pacientes tenían infiltración de médula ósea en F, 4 de ellos además en columna. En ET de 12 casos se detectaron otras áreas con infiltración (tibia, húmero, ilíaco, pie). Se observaron imágenes compatibles con infarto óseo (8/27), edema óseo (6/27) y ON (10/27). Se ha descrito mayor incidencia de fracturas en EG con Z-score < -1 por DMO. Seis pacientes tuvieron Z-score < -1 en columna. Se detectó nivel insuficiente de 25OHD ($n=11$; 20-30 ng/ml) o deficiente ($n=5$; < 20 ng/ml; 2 de ellos con hiperparatiroidismo 2°). En 7 pacientes > 20 años, el CTX era elevado (todos ellos con infiltración ósea). Los años de diagnóstico se correlacionaron positivamente con la actividad de la EG según nivel de FT y QT ($p<0,05$) y con fracturas, edema e infiltración ósea ($p\leq 0,05$ y $< 0,005$, en ese orden). **Conclusión:** se destaca la importancia de la detección temprana del compromiso óseo en EG: el 23% de los pacientes consultaron inicialmente por síntomas óseos y aun con MT alcanzadas, el 41% tenía lesiones óseas irreversibles (ON y/o infarto óseo). Por el contrario, quienes iniciaron tempranamente TRE no presentaron lesiones óseas. Es relevante evaluar el metabolismo óseo y mineral en pacientes con EG.

[Volver a índice](#)

ENFERMEDADES ODONTOLÓGICAS

2006

Cuantificación de la porosidad de las cortezas mandibulares de adultos tratados con ortodoncia.

Montangero V, Harffin J, Capiglioni R, Roldán EJA.

Departamentos Diagnósticos por Imágenes, Carrera Especialidad en Ortodoncia, Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina.

La mandíbula humana es un hueso de atípico comportamiento metabólico, cuyas variaciones cualitativas no son bien conocidas. El impacto de cambios crónicos de cargas mecánicas por ortodoncia sobre la calidad material de las cortezas vecinas es aquí estudiado. Dieciocho mujeres adultas, de 42 a 65 años de edad, 5 de ellas tienen tratamiento ortodóntico desde hace 2 años, sin osteoporosis establecida, sin factores de riesgo importantes para osteoporosis, ni medicaciones osteotrópicas, son estudiadas por densitometría maxilar por pQCT (Stratec, Alemania). El scan mandibular se realiza de acuerdo con normas, 10mRem de radiación, a 60mm/seg, 180 haces de proyección absorciométrica. Se lo sitúa por debajo de factores de interferencias, principalmente las ortodoncias o prótesis. Mediante el software se seleccionan áreas dentadas, se separan las cortezas y eliminan sus bordes para evitar efectos de voxels parciales en las mediciones. Luego se analizan las áreas por umbrales de 0, 200, 500, 700, 900, 1100 y 1500 mg y se contabiliza el % de áreas de baja y alta densidad, tomando el valor de 0mg como área total. Entre las pacientes sin ortodoncia se diferencian claramente dos subgrupos, de gran (35,9 +5,5% del área total n=8) y pequeña (11,9 +4,5% del área total; n=5) áreas de baja densidad (<500 mg; p<0,0001 test t); interpretándose que las primeras presentan osteoporosis regional idiopática. Las 5 pacientes con ortodoncia presentan dicha área con valores intermedios, del 29,1 +8,6% del área cortical total (test p<0,05 vs normales y vs. osteoporóticos no tratados). Una de ellas presentó un área del 52,5% de baja densidad. Los resultados no muestran diferencias significativas en el análisis de áreas de alta densidad (>500mg, todas < al 11%, ANOVA) comparando los 3 grupos de pacientes. Siendo este un hallazgo original, la presencia de un grado diferencial de osteoporosis en las cortezas adyacentes a las piezas dentales afectadas por ortodoncia puede atribuirse tanto a un efecto fisiológico o a una patología latente expresada por el impacto mecánico odontológico.

2007

Osteopenia maxilar en paciente con antecedente de anorexia nerviosa.

Gómez Acotto C, Montangero V, Roldan E .

Universidad Maimonides, Buenos Aires. Argentina.

La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario cada vez mas frecuente. Normalmente en estos pacientes se observa erosión dentaria, hipersensibilidad en la dentina, extrusión de amalgamas. Habitualmente corregido el trastorno alimentario y con cuidados dentales adecuados estos síntomas mejoran. Presentamos una paciente de 26 años que presento anorexia nerviosa desde los 16 años requirió terapia psicológica con internación hospitalaria de día. La menarca a los 22 años. Hace 5 años curada de su trastorno alimentario, recibe anticonceptivos, consume lácteos regularmente. Como actividad física solo caminatas.

Fecha	1998	2007
Esqueleto total (g/cm ²)	0.945	1.003
Brazos (g/cm ²)	0.620	0.697
Piernas (g/cm ²)	0.998	1.018
Columna (g/cm ²)	0.697	0.857
Tejido graso (Kg)	4.2	14.4
Tejido magro (Kg)	28.5	31.56
% de tejido graso	12.9	30.2
Talla (cm)	153	157
Peso (Kg)	36	47

En control odontológico se realiza placa radiográfica panorámica de mandíbula observándose disminución de la densidad mineral ósea por lo que se solicitó pQCT de maxilar que evidenció: porosidad trabecular con disminución del 50% de la densidad con anatomía conservada. En esta paciente a pesar de mejoría de su enfermedad no recuperó adecuadamente su masa ósea a nivel esquelético y presenta pérdida de hueso a nivel de maxilar a pesar de su tratamiento odontológico correcto.

2009

Osteonecrosis de maxilar en pacientes crónicamente tratados con bisfosfonatos.

Picardo S¹, Pellegrini GG^{2,3}, Rey E¹, Zeni SN^{2,3}.

1.Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial II. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.CONICET. Argentina.

Es sabido que los bisfosfonatos (BPs) inhiben la actividad osteoclástica y que en la actualidad es la droga de elección para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, se presume que los BPs podrían, bajo ciertas circunstancias, inducir el desarrollo de Osteonecrosis Maxilar (ONM). En este estudio informamos acerca de nuestra experiencia en el control de pacientes con historia de terapia crónica con BPs que desde enero de 2007 fueron remitidos por diversos Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires y odontólogos particulares a la Cátedra de Cirugía y Traumatología Buco-Máxilo-Facial II de la Facultad de Odontología de la UBA. Se evaluó a un individuo de sexo masculino y quince de sexo femenino (edad: 62.75±4 años) con diagnóstico de ONM, bajo tratamiento crónico con BPs prescritos en forma ininterrumpida durante un intervalo mayor a seis meses. Resultados: De los 16 pacientes analizados, 12 fueron tratados con BPs con un único BP (alendronato 56,25%; pamidronato 12.50%; ácido zoledrónico 25%; risendronato 6.25%) y 4 fueron tratados con más de un BPs (pamidronato y luego ácido zoledrónico: 2 pacientes; alendronato y luego ácido zoledrónico: 1 paciente; alendronato y luego pamidronato: 1 paciente). Dos de los pacientes no presentaron ninguna sintomatología de tipo inflamatorio-patológica postoperatoria en terapéutica quirúrgico-odontológica por lo cual se descartó la presencia de ONM. En los 14 pacientes restantes se observaron signos clínicos de ONM (hueso expuesto: 62.50%; inflamación: 100%; osteomielitis 43.75%; cambios mucosos: 81.25%; daño tisular: 56.25%; secuestro óseo: 50%). La sintomatología clínica se produjo en un 37.5% en maxilar superior y en un 50% en maxilar inferior. El 12,5% manifestó signos en forma espontánea mientras que el 87.50% manifestó dichos signos posteriormente a una intervención odontológica (exodoncia: 87.50%; implantes dentales 12.50%; tratamiento endodóntico 6.25%). El 68.75% de los casos presentaban como patología de base osteoporosis y el 31.25% recibía BPs como tratamiento preventivo oncológico (mieloma múltiple: 60%, cáncer de mama: 20% y cáncer de ovarios: 20%). Conclusión: Si bien la ONM se ha reconocido como una secuela del tratamiento con BPs de última generación administrados por vía endovenosa, la ONM inducida por BPs suministrado por vía oral existe, aunque es menos frecuente. Por este motivo se deberían implementar las medidas preventivas ya descriptas que incluyen la consulta odontológica antes de iniciar una terapia con BPs, especialmente en aquellos pacientes que reciben dicho tratamiento por neoplasias.

2010

Evaluación tomográfica frontal de las superficies óseas articulares de cóndilos mandibulares.

Azcona S, Giambartolomei L, Pescio J, Salica D.

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Introducción: el compromiso de las articulaciones temporomandibulares, constituye una patología frecuente en la práctica médica y odontológica, para cuyo diagnóstico se hace indispensable recurrir a medios imagenológicos complementarios a la clínica. Objetivos: diseñar un método de

evaluación de tomografía axial computada frontal que permita determinar el compromiso de la estructura ósea superficial del cóndilo mandibular. **Materiales y métodos:** Se relevaron 40 articulaciones temporomandibulares (ATM) en 20 personas desdentadas portadoras de prótesis (12 mujeres y 8 varones), se cuantificaron en 80 superficies articulares los grados de osteoartrosis mediante tomografía axial computada (TAC), en cortes coronales frontales de CM. Para el estudio se retiraron las prótesis dentales y en su lugar se interpuso un bloque de silicona de 18 mm. de alto por 40 mm. de largo y 11 mm. de ancho, con el objetivo de estandarizar la separación de ambos maxilares. Luego se ubicó al paciente decúbito prono con la cabeza en la mayor flexión posible y se lo inmovilizó mediante los posicionadores provistos en la camilla del equipo. Se procedió a obtener la imagen craneal de referencia en esta posición y se paralelizó la guía del equipo con el eje largo de la mandíbula, generando un ángulo de inclinación que el operador trasladó a la posición del emisor de radiación (*gantry*). Se utilizó un tomógrafo helicoidal computado General Electric CTE High Speed Helicoidal; con la workstation Advantage Windows 4.0; el software: eFilmLite 1.5.2; en los parámetros se determinaron: 120,0 Kv. 160,0 Ma. Matriz: 512 x 512 Ventana maxilar (bone). Cortes cada 1 mm. Para la identificación de la superficie se utilizaron parámetros anatómicos a partir de una línea media paralela a la rama mandibular que determinó la superficie articular medial (SAM) y lateral (SAL). Para la cuantificación de las alteraciones de la cortical ósea se determinaron: Grado I: cortical conservada y continua, médula ósea de imagen normal. Grado II: cortical interrumpida, sin afectación de la médula ósea (osteoartrosis leve). Grado III: pérdida de la cortical, más pérdida de médula ósea (osteoartrosis severa). En la secuencia de imágenes obtenidas se seleccionó el corte más representativo, el criterio de elección fue la mayor dimensión ósea látero-medial, determinada mediante el uso de la herramienta digital prevista en el software descripto. **Resultados:** Para la SAM: según el orden de incidencia, la osteoartrosis de superficie se evidenció en igual número de casos (12) para el Grado I (normalidad) y el Grado III (mayor afección); sin embargo la mayor incidencia correspondió para al Grado II (menor afección, 16 casos). Por otra parte para la SAL: según el orden de incidencia, la osteoartrosis de superficie se evidenció en igual número de casos (11) para el Grado I (normalidad) y el Grado III (mayor afección); sin embargo la mayor incidencia fue para el grado II (menor afección, 18 casos). Se constató osteoartrosis en las superficies articulares, según su orden de incidencia en las superficies lateral y medial del CM. La coincidencia entre las superficies afectadas SAM (28) y SAL (29) se reportó en 21 casos (75,5%). Para la probabilidad estadística de 0,05 el Test de Chi Cuadrado resultó 0,589 y el Test Exacto de Fisher de 0,704. **Conclusiones:** La principal afección encontrada a nivel de las superficies óseas articulares de cóndilos mandibulares, fue la osteoartrosis (leve y severa). La TAC en cortes frontales, en esta evaluación resultó la apropiada como complemento del diagnóstico de las afecciones de las superficies óseas articulares de la ATM.

2014

Evaluación de la articulación temporomandibular con diagnóstico por imágenes en pacientes con artritis reumatoidea

Rhys K¹, Busamia B¹, Gobbi C^{2,3}, Marchegiani S³, Plavnik L, Albiero E⁴, Yorio M³

1.Cátedra de Fisiología, Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba;

2.Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba;

3.Sanatorio Allende, Córdoba; 4 Unidad de Reumatología Hospital Córdoba, Córdoba. Argentina.

Introducción: la artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune que produce alteraciones articulares con manifestaciones dolorosas, por lo que el paciente es ampliamente medicado. Afecta principalmente articulaciones periféricas, en particular manos y pies. En este contexto, los primeros síntomas de patologías relacionadas con la articulación temporomandibular (ATM) quedan enmascarados, razón por la cual el paciente relata alteraciones cuando la mecánica está francamente afectada. **Objetivos:** 1) determinar el grado de compromiso de ATM en pacientes asintomáticos con artritis reumatoidea; 2) avanzar en una metodología que permita el diagnóstico precoz de patologías que afectan la ATM en artritis reumatoidea, para disminuir sus efectos deletéreos. **Materiales y Métodos:** Estudio de corte transversal controlado. Se analizaron 40 pacientes que concurrieron al Servicio de Reumatología del Sanatorio Allende y del Hospital

Córdoba, durante el año 2011, ingresando en forma consecutiva y distribuidos en grupos experimentales, apareados por edad y sexo: Grupo 1- (C) 20 pacientes controles sin AR; Grupo 2- 20 pacientes con diagnóstico de AR por criterios 2010 EULAR/ACR Artritis Reumatoidea (A.R.). Se realizó un examen clínico de la cavidad bucal, con énfasis en la ATM y ecografías *power* de alta resolución de ATM, ortopantomografías y condilografías bilaterales a boca abierta y boca cerrada. Resultados: paciente presentó dolor previo o espontáneo ni acúfenos mantenidos en el tiempo en ambos grupos. De los pacientes con AR, 18 (90%) presentaron derrame articular, de los cuales 3 (15%) mostraron distensión capsular; 12 (60%) revelaron degeneraciones de cabeza de cóndilo inferior; 10 (50%) manifestaron alterada la trayectoria condilar anterior en dinámica y asimetría condilar y 2 (10%) pacientes del grupo control presentaron mínimo derrame articular. Conclusión: un gran porcentaje de pacientes con AR presentan compromiso de ATM, a pesar de no referir síntomas. Estos métodos de diagnóstico por imagen constituyen importantes marcadores orientativos e inocuos y deberían tenerse en cuenta para la prevención y el tratamiento de patologías que afecten la ATM en artritis reumatoidea. Se deberían considerar las ATM en la sumatoria articular en la decisión de modificar terapéuticas farmacológicas.

[Volver a índice](#)

BIOPSIA ÓSEA E HISTOMORFOMETRÍA

2007

Nuestra experiencia en 10 años de punción biopsia metabólica.

Scattolini ML, Santini-Araujo E, Cabrini RL.

Departamento de Radiobiología. CNEA/CONICET. Cátedra de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina.

Se presenta el resultado de estudios de biopsias óseas metabólicas en 348 pacientes en 10 años - 1997-2007-, realizados en el Laboratorio de LANAIS MEF CONICET/CNEA y Cátedra de Patología FOUBA. Se realizará la presentación del proceso técnico en cortes sin decalcificar y se utilizarán microfotografías para indicar el tipo de lesiones observadas, que luego se miden histométricamente. De los 348 pacientes diagnosticados (edad entre 6 y 79 años) se hizo el diagnóstico de osteítis fibrosa en el 61%, de osteomalacia en el 8% y de osteodistrofia renal en el 54%. Con respecto a la búsqueda de aluminio y hierro, sobre un total de 255 casos en donde se hicieron determinaciones, se obtuvo la detección de aluminio en un 13% y depósitos de hierro en un 66%. Se considera que este tipo de estudios tiene importancia práctica en especial para la determinación de la hiperosteoidosis y la detección de depósitos de aluminio. Dos condiciones difíciles de evaluar con otras metodologías.

Relaciones entre variables derivadas de la textura y los parámetros físicos del hueso trabecular vertebral.

Puche RC¹, Rigalli A¹, Miguel JC².

1.Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. 2.Museo de Anatomía. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.

Objetivo: Este trabajo analiza variables de la imagen digital de un corte tomográfico de vértebras humanas (T11 a L5) y las relaciona con variables físicas del corte de tejido. Material y Métodos: Se obtuvieron cortes medio sagitales de 1.65 ± 0.2 mm de espesor, de trece vértebras humanas (T11 a L5), sin fracturas (de aplastamiento o acúñamiento pronunciado ($>8^\circ$) provenientes de sujetos de 40 a 60 años. Los cortes se obtuvieron con una sierra metalográfica de baja velocidad sobre los cuerpos vertebrales desengrasados. Se midió el grado de acúñamiento midiendo la altura anterior y posterior y el diámetro antero-posterior de cada cuerpo vertebral así como en el corte medio-

sagital. Los cortes fueron pesados en aire y sumergidos en alcohol para medir su volumen por aplicación del Principio de Arquímedes. Se midieron el área, el volumen de tejido vertebral total, el volumen de tejido óseo (y por diferencia el volumen ocupado por médula). El peso de las cenizas (por incineración previa) permitió determinar la DMO en gramos de mineral/cm³ de trabéculas óseas y por cm³ de tejido vertebral. Se obtuvieron los espectros de Fourier y su simetría se analizó por medio de la función de autocorrelación, usando elementos de la región de bajas frecuencias del espectro (las de mayor información). Se calculó el eigenvalue (relación de diámetros cráneo-caudal a antero-posterior) que está relacionado con la anisotropía del tejido. Se efectuaron exámenes morfométricos usando imágenes segmentadas al 50% del rango de grises. Resultados: Las vértebras analizadas tienen masas óseas en el rango de 11.6 y 31.3 % (v/v) y con una DMO entre 0.1 y 0.3 g/cm³ de tejido vertebral y entre 1.13 y 2.33 g/cm³ de hueso trabecular, en coincidencia con valores de la literatura. La simetría de los espectros de Fourier se analizó mediante la función de autocorrelación. El rango de eigenvalues fue de 0.4 (baja masa ósea) a 1.0 (masa ósea máxima). La correlación entre los eigenvalues y la masa ósea fue altamente significativa ($r = 0.795$, $p = 0.0011$). La DMO en g/cm³ de tejido vertebral se encontró positivamente correlacionada con la masa ósea ($p = 0.05$). La DMO en g/cm³ de trabéculas óseas probablemente tenga pendiente negativa en su correlación con la masa ósea ($p = 0.11$). Conclusiones: Los resultados revelan que el análisis del espectro de Fourier del hueso trabecular provee de manera no invasiva información útil para caracterizar la calidad ósea. De comprobarse (por aumento de observaciones) los diferentes signos de las correlaciones entre masa ósea (v/v) versus DMO de hueso trabecular o de órgano vertebral probablemente estén indicando que el mineral se redistribuye en el tejido óseo trabecular a medida que aumenta el deterioro del mismo y la probabilidad de fractura.

[Volver a índice](#)

LABORATORIO: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO

2006

Niveles de alfa y beta telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal en un grupo de escolares de la localidad de Vicente López. Estudio preliminar.

Pellegrini G¹, Zeni SN^{1,4}, Linari M², Piazza N², Somoza J¹, Rio M^{3,4}.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas. Facultad Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Epidemiología, Nutrición Infantil, Secretaría de Salud Pública del Municipio de Vicente López. 3.Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 4.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

El colágeno tipo I representa el 90% de la matriz ósea; es sintetizado por los osteoblastos y durante la renovación del hueso es degradado a nivel del amino y carboxilo terminal por los osteoclastos en pequeños fragmentos, los cuales son excretados por orina. Los productos del colágeno tipo I carboxilo terminal pueden evaluarse por los ensayos urinarios de CrossLaps (CTX) utilizando anticuerpos que reconocen al epitope Ala1209-His-Asp-Gli-Gli-Arg1214. En la secuencia de aminoácidos el sitio aspártico-glicina, es susceptible de sufrir modificaciones postraslacionales. En el colágeno recientemente sintetizado el Asp se encuentra en la forma alfa-CTX que se transforma en su forma isomérica beta-CTX durante el envejecimiento del hueso. Ambas formas reflejan la actividad metabólica y la velocidad de remodelamiento óseo. Sin embargo, debido a que el alfa-CTX representa la ruptura de un hueso de reciente formación, su incremento podría asociarse en condiciones normales al modelamiento óseo que ocurre durante el crecimiento. En base a ello, en el presente trabajo se evaluó en forma preliminar la correlación entre ambos tipos de CTX en un grupo de escolares (n=11) de edades comprendidas entre 6.2 y 9.2 años que concurren escuelas pública del Municipio de Vicente López (Pcia. de Bs. As.) En muestras de orina basal, tomadas durante las primeras horas de la mañana en el establecimiento escolar, se evaluó

calcio (mg) (espectrofotometría de absorción atómica), alfa-CTX (ng) y beta-CTX (ng) (ELISA; Alpha CrossLaps and Urine CrossLaps, respectivamente. Nordic Bioscience Diagnostics A/S), todos los cuales se expresaron en relación a la creatinina urinaria (mg) (colorimetría, Modificado de Jaffe). Asimismo se midió ultrasonido de calcáneo (QUI) (Sahara-Olohi). Los resultados (media+DS) fueron los siguientes (tabla). Estos resultados evidencian que en este grupo de edad existe una menor excreción de alfa-CTX respecto del isómero beta-CTX, los cuales a su vez correlacionan significativamente entre ellos ($r=0.74$, $p<0.009$). Los niveles de ambos CTX presentaron una asociación con los de Ca/Creat. ($r=0.54$, $r=0.48$, respectivamente), mientras que los de beta-CTX lo presentaron con el QUI ($r=0.54$). Según datos de la literatura, la relación alfaCTX/betaCTX en mujeres premenopáusicas se encuentra entre alrededor de 0.635 (Breast Can Res 2003); en este grupo de niños la relación fue de 0.125 ± 0.038 . Conclusiones Este es el primer estudio en nuestro país que cuenta con niveles urinarios de alfaCTX en un grupo de niños normales. Si bien es necesario realizar nuevos ensayos, determinar los niveles normales de alfaCTX podría ser de interés para estimar la actividad metabólica del hueso en términos de crecimiento esquelético y remodelamiento óseo en forma independiente de la velocidad de crecimiento (cambio en la altura por año) cuyo nivel es casi imposible conocer en estudios transversales. Parcialmente financiado por UBACyT, B703.

Edad (años)	QUI	Ca/Creat (mg/mg)	α - CTX/Creat. (ug/mg)	β -CTX (ug/mg)
7.4 $\pm$ 1.0	89.3 $\pm$ 14.8	0.072 $\pm$ 0.045	110 $\pm$ 60	894.9 $\pm$ 295.9

2007

Niveles de alfa-CTX y edad biológica del hueso resorbido.

Pellegrini GG¹, Linari M², Piazza N², Somoza JC¹, Rio ME^{3,5}, Zeni SN^{1,4,5}.

1.Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Epidemiología y Nutrición Infantil, Secretaría Salud Publica Municipalidad de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina. 3.Facultad Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 4.Bioquímica General y Bucal, Facultad Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA), Argentina. 5.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Como productos de la actividad de distintas colagenasas encargadas de la resorción osteoclástica se vuelcan al medio varios fragmentos de colágeno tipo I. Algunos, como el telopéptido C-terminal (CTX) pueden evaluarse por inmunoensayos específicos. El epitope Glu-Lis-Ala1209 –His-Asp-Gli-Glic-Arg1214 contiene la Asp-Gli susceptible de isomerizarse entre dos formas alfa-CTX y beta-CTX. Mientras alfa-CTX proviene de la degradación de hueso de reciente formación, el beta-CTX lo hace de hueso envejecido. Objetivos: Evaluar alfa-CTX en función de la edad en 313 sujetos normales sanos. La muestra estuvo conformada por 173 prepúberes (70 mujeres y 103 varones entre 6 y 10 años) y 30 adolescentes (18 mujeres y 12 varones de 11 a 12 años) que concurrían a una escuela pública de Vicente López, Bs.As, Argentina, y 40 mujeres sanas 20 pre (37 ± 8 años) y 20 postmenopáusicas (58 ± 5 años). Metodología Se recolectó la 2da. orina de la mañana en ayunas donde se evaluó alfa-CTX (ug/mM creatinina) por ELISA (AlphaCTX, Nordic Bioscience) y Calcio (mg/mMcreatinina) por espectrofotometría de absorción atómica. Resultados De alfa-CTX en prepúberes 20 ± 7.2 (6 a <7 años); 15.7 ± 4.5 (7 a < 8 años); 14.9 ± 6.7 (8 a <9 años); en adolescentes 4.2 ± 1.9 (11-12 años) en premenopausicas 0.61 ± 0.26 y en postmenopáusicas 0.93 ± 0.58 . Existió una diferencia significativa entre todos los grupos, siendo aquella entre pre y postmenopáusicas la menor de todas ($p<0.05$). Los niveles de alfa-CTX en función de la edad correspondió a una función exponencial que se ajustó a la ecuación $26,446\exp 0,2133x$ con un $r^2=0,89$, $p<0.01$. Los resultados obtenidos coinciden con estudios previos en los cuales se estima la edad biológica de las moléculas de CTX excretadas en las distintas etapas de la vida el intenso modelamiento óseo durante el crecimiento normal induce una elevada degradación de hueso joven con lo cual los niveles de alfa-CTX son muy elevados. En el adulto normal, en cambio, predomina el remodelamiento, y la edad biológica del hueso que se degrada es mayor que en los niños y

adolescentes con lo cual los niveles de alfa-CTX disminuyen significativamente. Sin embargo, al acelerarse el ciclo de remodelamiento por efecto de la deficiencia estrogénica, la degradación de hueso joven se hace más importante con lo cual los niveles de alfa-CTX aumentan nuevamente. El conocimiento de los valores que delimiten el rango normal de alfa-CTX permitiría conocer la situación de aposición y/o de resorción ósea, detectando posibles desequilibrios en el ciclo de remodelamiento y en consecuencia el mayor riesgo de padecer osteoporosis. Parcialmente financiado por el subsidio UBACyT, B703.

2010

Determinación de osteocalcina en niños con deficiencia de hormona de crecimiento por dos inmunoensayos comerciales: electroquimioluminiscencia (ECLIA) y quimioluminiscencia (CLIA).

Páez Núñez A, Honeker M, Schvab G, Muñoz L, Sobrero G, Silvano L, Miras M.

Centro Privado de Endocrinología Infanto Juvenil, Córdoba, Argentina. Hospital de Niños de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Introducción: La determinación de osteocalcina (OC) ha sido propuesta en niños con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) para evaluar el efecto del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) sobre el remodelado óseo. Su verdadera utilidad es controvertida. **Objetivos:** Comparar los valores de OC en pacientes con GHD bajo tratamiento con GHr (n=47) con un grupo control (n=40) utilizando dos inmunoensayos: ECLIA y CLIA y analizar los valores obtenidos de OC en suero versus plasma, por ambos métodos. **Resultados:** La media (ng/ml) obtenida en GHD fue significativamente más alta que el grupo control con ambas metodologías (CLIA: GHD 74,5±28,6, control 57,5±25,6; ECLIA: GHD 109,6±37,8, control 79,9±29,6; p<0,001). Con ambos métodos se obtuvo correlación entre suero y plasma, con diferencias significativas entre valores medios: ECLIA suero: 30 ng/ml; plasma: 34 ng/ml (r: 0,9976; p<0,0001). CLIA: suero: 31,5 ng/ml; plasma: 40,1 ng/ml (r: 0,9821; p<0,0001). **Conclusión:** Si bien GH tiene un efecto bifásico sobre el remodelado óseo, se desconoce la proporción relativa de OC y fragmentos que proviene de cada proceso. Nuestros resultados demuestran la conveniencia de la utilización de un mismo método en el seguimiento de pacientes tratados con GH debiéndose estandarizar el tipo de muestra para contribuir a una mejor utilidad clínica.

2015

Teocalcina total y no carboxilada en niños obesos y diabéticos. Estudio preliminar.

Lugones C¹, Trifone L², Tonietti M², Zeni SN¹.

1.Laboratorio de Osteoporosis. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, INIGEM (UBA-CONICET). 2.Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

La osteocalcina (OCn) es una pequeña proteína liberada por los osteoblastos durante la osteogénesis. Presenta 3 residuos γ -carboxilados, lo que le confiere una elevada afinidad por los cristales de hidroxiapatita, donde queda depositada hasta que se produce la resorción osteoclástica. En dicho proceso, por la disminución del pH generado por el osteoclasto se descarboxila (OCn nc), pierde su afinidad por la hidroxiapatita y se libera. Se ha postulado que la la OCn total, la Ocn nc o la relación entre ambas regularía el metabolismo energético estimulando la síntesis y liberación de insulina por parte del páncreas. En el presente estudio hemos evaluado estos tres parámetros en niños obesos y en diabéticos. El objetivo fue realizar un estudio piloto tendiente a observar las diferencias en los niveles de Ocn total, Ocn nc y la relación Ocn/Ocn nc en estas dos situaciones patológicas y evaluar sus relaciones con el índice de masa corporal (IMC), la hemoglobina (Hb) glicosilada, la insulina (In) y su resistencia (RI). Se estudiaron 47 niños (28 niñas y 19 niños) de edad comprendida entre 7 y 17 años, de los cuales 36 eran diabéticos y 11 presentaban sobrepeso. Se midió el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC). En sangre se analizó OCn total y no carboxilada (MyBiosource SA) (ng/ml) por ELISA, colesterol

HDL, (HDLcol), triglicéridos (TGL) y glucosa (mg/dl) por los métodos habituales, HbA1c (% respecto de la Hb total), In (UI/ml) por ELISA, y se calculó la RI como TGL/HDLcol. Resultados: obesos: IMC $32,4 \pm 6,95$; glucosa: $93,5 \pm 13,6$; HDLcol: $49,6 \pm 11,0$; Insulina: $22,8 \pm 14,25$; RI: $2,15 \pm 1,11$; Ocn total: $261,0 \pm 123,3$ y Ocn nc: $5,13 \pm 0,60$. Diabéticos: IMC $19,7 \pm 2,9$; glucosa: $206,4 \pm 84,3$; HDLcol: $56,5 \pm 15,6$; Insulina: $37.766,9$; RI: $1,57 \pm 1,23$; Ocn total: $268,0 \pm 180,9$ y Ocn nc: $5,87 \pm 1,49$. Los diabéticos presentaron correlación positiva entre la OCn nc y el IMC ($r=0,42$; $p<0,023$) y los obesos una correlación negativa entre los dos factores ($r=-0,629$; $p<0,021$). En este último grupo, la Ocn total correlacionó con la HbA1c ($r=0,825$, $p<0,006$). Conclusiones: en este estudio preliminar –si bien la HbA1c, los niveles de Ins, Ocn total y Ocn nc fueron mayores en diabéticos mientras que el IMC y la resistencia a la insulina fue menor respecto del grupo con sobrepeso– solo se obtuvieron diferencias significativas en los niveles de Ocn nc y de In, y en el IMC. Se debe ampliar el número de individuos estudiados para clarificar y establecer las relaciones fehacientemente.

[Volver a índice](#)

NUTRICIÓN Y SALUD ÓSEA

2007

Niveles urinarios de CTX en niños de 6 a 10 años en función de la edad y la ingesta habitual de calcio.

Marotte C¹, Pellegrini GG¹, Linari M², Piazza N², Somoza JC^{1,4}, Rio ME^{3,4}, Zeni SN^{1,3,4}.

1.Seción Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.Epidemiología. Nutrición Infantil. Secretaría de Salud de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina. 3.Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 4.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Durante el crecimiento el tejido esquelético experimenta un elevado modelamiento y remodelamiento, por lo cual los niveles circulantes de los marcadores bioquímicos óseos presentan valores varias veces superiores a los de los adultos. En dicha etapa, y en condiciones normales, la distribución por edad de los marcadores óseos sigue a la curva de crecimiento, por lo que serían índices potenciales de desarrollo esquelético adecuado. El colágeno tipo I constituye el 90% de la proteína del hueso, por lo cual alguno de los productos estables que provienen su degradación osteoclástica sería un indicador promisorio de crecimiento normal. En la actualidad, el CTX urinario es considerado como uno de los más específicos y sensibles. La ingesta inadecuada de calcio (Ca) afecta la adquisición de la masa ósea normal. En la Argentina, de acuerdo al Plan Nacional de Nutrición y Salud (2004-2006), existe un gran porcentaje de la población que no cubre la ingesta adecuada (IA) de Ca. Esta inadecuación nutricional puede evaluarse bioquímicamente en niños mediante el índice Ca/creatinina (creat) en orina basal. Sobre estas bases, los objetivos del estudio fueron determinar los niveles de CTX urinario en orina basal en función del género, la edad y de la ingesta habitual de Ca en una población de escolares normales. Población estudiada 38 escolares (24 niñas y 14 varones) con edades comprendidas entre 6.0 a 10.3 años, que concurrían a una escuela de la localidad de Vicente López (Bs.As, Argentina). Se eliminaron del análisis a aquellos niños con excreción urinaria de Ca/creat superior a 0.18 mgCa/mgcreat ($n=3$). Se tomó como criterio de exclusión aquellos niños que de acuerdo a estudios antropométricos presentarían sobrepeso u obesidad. Métodos: Se realizó un recordatorio de ingesta de alimentos de 24 hs y se recolectó la segunda orina de la mañana en ayunas, en la cual se evaluó Ca (mg) por absorción atómica; creat (mg ó mmol) por colorimetría de Jaffe y CTX urinario (ug) por ELISA (Nordic Bioscience Diag. , Dinamarca). Resultados: La tabla 1 muestra los niveles de CTX ($\mu\text{g}/\text{mmolcreat}$) (promedio+DS) en función de la edad y del género.

	edad	hombre	mujer
6-<7	6,38	1346±438	1480±99
7-<8	7,6	1235±154	1335±517
8-<9	8,2	1069±239	1211±284
9-<10	9,5	1121±162	1226±188
10-<11	10	1546±40	2140±937

Solo el grupo de 10 y hasta 11 años mostró una tendencia a una diferencia significativa entre varones y mujeres ($p<0.056$) coincidiendo posiblemente con el hecho de que el pico puberal en la niña se observa más tempranamente que en el varón. El 68% de los niños presentó un consumo de Ca por debajo de la IA tanto por recordatorio como por índice Ca/creat. Los niveles individuales de CTX correlacionaron con los de Ca/creat ($r=0.38$, $p<0.05$). Cuando se graficaron los niveles de CTX en función de rangos de Ca/creat (<0.05 , entre 0.05 y 0.07, entre 0.07 y 0.10 y mayor de 0.10) se obtuvo una correlación altamente significativa ($r = 0.87$, $p<0.001$). Conclusiones: Estos resultados confirman la alta prevalencia de deficiencia nutricional de Ca, aún en una población con alto requerimiento como la de los niños durante el crecimiento. Asimismo, sugieren que el estado nutricional de calcio puede afectar el modelamiento-remodelamiento óseo normal del esqueleto en crecimiento.

Efecto del estado nutricional de vitamina D sobre la función y fuerza muscular en mujeres osteopenicas/osteoporóticas mayores de 65 años. Estudio preliminar.

Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Cicerone N, Somoza J, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Las personas >65 años presentan un alto riesgo de presentar niveles de insuficiencia de vitamina D (menor exposición solar, menor ingesta, disminución de la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D, etc.). Niveles de insuficiencia de vitamina D se han asociados a una disminución de la fuerza y función muscular y a un incremento del riesgo de caídas. Uno de los principales objetivos establecidos en la prevención de fracturas osteoporóticas es la reducción en el riesgo de caída. Los efectos de la vitamina D sobre la salud ósea son ampliamente conocidos. Sin embargo la acción efectiva de la vitamina D sobre la función muscular aún no ha sido completamente dilucidada. El objetivo del presente trabajo fue evaluar en un grupo de mujeres >65 años la influencia del estado nutricional de vitamina D sobre la función muscular. **Materiales y Métodos:** Participaron del estudio cincuenta mujeres osteopenicas/osteoporóticas con una edad promedio ($X\pm DS$) 70.8±5.0 años, índice de masa corporal (IMC) 27.1±4.0 y densidad mineral ósea (DMO) de cuello femoral (CF) 0.732±0.07 g/cm² (T-score -2.05±0.6). Los criterios de exclusión fueron suplementación con vitamina D durante el año anterior al estudio, patología ó medicación que afecte el metabolismo mineral y presencia de enfermedades neurológicas o motoras. En suero obtenido en ayunas se midió calcemia (Cas), fosfatemia (Ps) y 25hidroxivitamina D (25OHD)(RIA,DIASORIN). En orina de 24 horas se midió Calciuria (Cau) y Creatininuria (Cru). La función muscular de miembros inferiores fue evaluada a través de las pruebas de velocidad de marcha, balance y sentarse-pararse mientras que la evaluación de la fuerza muscular se realizó a través de un dinamómetro (Nicholas Manual Muscle Tester- Model 01160). La muestra población fue dividida, según los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) > ó < 20 ng/ml (Lips P. Endocr. Rev 2001) en dos grupos Grupo 1 (G1) >20ng/ml, Grupo 2 (G2) <20ng/ml. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1($X\pm DS$).

	Edad (años)	IMC (Kg/cm ²)	DMO (g/cm ²)	25OHD (ng/ml)	Velocidad de marcha	Balance	Pararse y sentarse	Función Muscular (Score)
G1 (n=24)	70.12±4.2	26.97±3.15	0.72±0.08	30.39±6.02	3.83±0.49	3.48±0.79	3.74±0.63	11.16±1.01
G2 (n=26)	71.42±5.6	27.35±4.80	0.73±0.07	13.35±4.0	3.37±0.82	3.50±0.97	2.88±1.42	9.79±2.43
p	ns	ns	ns	0.001	0.01	ns	0.03	0.05

La fuerza muscular de miembros inferiores no presentó diferencias estadísticamente significativa entre los grupos con excepción de los músculos abductores de cadera derecha (G1 8.47±3.12 vs. G2 7.00±1.84; $p<0.02$). Conclusión: Los niveles de 25OHD superiores a 20 ng/ml tendrían influencia en optimizar la función muscular de miembros inferiores. La adecuada suplementación con vitamina D mejoraría la función muscular, reduciendo el número de caídas y el riesgo de fractura.

2009

Ingesta de calcio y su relación con el sobrepeso y la obesidad. Datos obtenidos de la encuesta nacional de nutrición y salud del Ministerio de Salud de la Nación Argentina durante los años 2004-2005.

Kogan L¹, Abeya-Gilardon E¹, Mangiolavori G¹, Biblieri A¹, Zeni SN^{2,3}.

1.Dirección Nacional de Maternidad e infancia. Ministerio de Salud de la Nación. 2.Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3.CONICET. Argentina.

Diversos estudios realizados en el país demostraron la existencia en casi todos los grupos etáreos de alta prevalencia de deficiencia de calcio (Ca). Por otra parte, el sobrepeso y/o obesidad se encuentra en aumento en el mundo y nuestro país no es ajeno a ello. En este sentido, varios estudios epidemiológicos evidenciaron una relación inversa entre adiposidad e ingesta de Ca expresado como un cociente de la ingesta calórica. En este sentido, MB Zemel postula que la inadecuada ingesta de Ca altera reacciones que participan en la producción de los *Ciclos Fútiles* que permiten al organismo deshacerse de la energía ingerida en exceso. A partir de una abultada muestra domiciliaria que permitió realizar inferencias en el total de la población urbana del país para diferentes grupos etáreos, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada por el Ministerio de Salud de la Nación (2004-2005), registró un consumo inadecuado de Ca altamente prevalente en mujeres entre 10 y 49 años de edad. Sin embargo, la relación entre consumo de Ca y presencia de sobrepeso y obesidad aún no ha sido evaluada. Por lo que el presente trabajo se propone caracterizar el consumo de Ca en 4819 mujeres de 18 a 49 años, a partir de los datos obtenidos en la ENNyS, según su situación antropométrica clasificada de acuerdo al índice de masa corporal (IMC <18,5; normopeso = IMC 18.5 a 24.9; sobrepeso = IMC 25 a 29.9 y obesidad = IMC >30).

Clasificación de IMC	Media de consumo	Intervalo de confianza		Muestra	Población
		Inferior	Superior		
Bajo peso	514,7	422,6	606,8	196	244513
Normal	476,7	451,8	501,6	2530	3793063
Sobrepeso	385,5	356,8	414,3	1164	1722138
Obesidad	318,6	287,8	349,5	929	1339509
Total	426,5	408,1	445,5	4819	7099224

El promedio de consumo de Ca en el grupo estudiado fue de 426,5 mg [IC al 95%: 408,1-445,5]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de las medias de consumo según rango de intervalo de edades de 10 años cada uno. El análisis de la media de consumo según IMC reflejó menor ingesta de Ca en las mujeres con SP y OB, con diferencias significativas entre estas y aquellas con bajo peso y/o peso normal ($p<0,001$). Esto dio lugar a una relación inversa entre la prevalencia de SP y OB y consumo de Ca verificándose relaciones estadísticamente significativas

entre los resultados de las mujeres que consumieron una ingesta de Ca comprendida dentro del primer cuartil (menor o igual a 166,6 mg) y las comprendidas dentro de los cuartiles 3 y 4 (mayor o igual a 347,5 mg de calcio). Conclusiones: Estos datos confirman la deficiente ingesta de Ca de la población de mujeres argentina en edad fértil y sugiere la posible interrelación entre obesidad y/o sobrepeso y baja ingesta de calcio.

Estado nutricional con respecto al calcio, su relación con la salud bucal, ejercicio y estilo de vida en un grupo de estudiantes de 18 a 34 años de edad.

Antonenko O^{1,2}, Pellegrini GG^{1,2}, Brito G², Somoza J^{2,3}, Zeni SN^{1,2,3}.

1.Cátedra de Bioquímica General. y Bucal. FOUBA; 2.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 3. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Con el objeto de evaluar el estado nutricional con respecto al calcio (Ca) y su relación con la salud bucal, ejercicio y estilo de vida llevamos a cabo un estudio en un grupo de alumnos universitarios correspondiente al primer año de la Licenciatura en Nutrición (Universidad Isalud). Los datos que aquí se informan corresponden a una primera muestra compuesta por 25 estudiantes de 18 a 34 años (edad promedio 22.8 ± 3.5 años): 28% de varones y 72% de mujeres. Para ello, se realizó una encuesta nutricional de recordatorio semanal, frecuencia de consumo y prácticas alimenticias, ejercicio y estilo de vida (consumo de tabaco y gaseosas, anticonceptivos, etc). Se extrajo sangre y orina de dos horas en ayunas. Asimismo, se realizó un examen buco-dental y densitometría ósea de esqueleto total por DXA (Lunar). El peso promedio fue de 59.8 ± 12.7 kg. El 100% del grupo presentó una DMO normal con un z-Score > -2 (SAO-AAOMM). El consumo de productos lácteos fue muy bajo, por lo que la ingesta de Ca fue inferior a la recomendada (1000 mg/d) en el 96% de los estudiantes. Asimismo, el 48% presentó una ingesta de Ca < 500 mg/día y sólo se cubrían las recomendaciones en el 4% del grupo estudiado. El 28% consumía frutas y el 32% consumía verduras diariamente; sin embargo, el 16% no consumía frutas y el 4% verduras; en el resto dicho consumo era de 3 a 4 veces/semana. La ingesta de proteínas de buena calidad (g/kg) fue deficiente ($< 0,66$ g/kg) en el 36% del grupo estudiado. El diagnóstico clínico bucodental mostró que el 100% de los estudiantes presentaba gingivitis marginal crónica asociada a placa; un 68% tenía diversas lesiones estomatológicas; un 72% bruxismo y el 84% apretamiento. El 68% presentaba momentos de azúcar (MA) > 4 , lo cual se encuentra asociado al aumento en el riesgo de caries. Se observó pérdida parcial de piezas dentarias en el 48% del grupo, de los cuales el 83% presentaba MA > 4 y el 92% consumía gaseosas diariamente. Se debe recordar que estos dos últimos eventos están relacionados con alto riesgo y actividad cariogénicos; como indicadores de ello se tomó el componente careado (C) del índice epidemiológico CPOD (dientes careados, perdidos y obturados) el cual fue de un $5,92 \pm 2,68$ para el total de la población, y de un $6,43 \pm 2,15$ en varones y $5,72 \pm 2,89$ en mujeres. Con respecto a la actividad física, sólo un 20% realizaba ejercicio todos los días, el 24% lo hace 2-3 veces por semana y un 20% no realizaba ningún tipo de ejercicio. El resto (36%) manifestó realizar caminatas en forma periódica. El 39% de mujeres tomaban anticonceptivos. El consumo de tabaco fue del 39% en las mujeres y del 14% en los varones. Conclusiones: En base a los resultados obtenidos surge una alta deficiencia en el consumo de Ca que junto a la escasa ingesta de frutas y verduras y la presencia de hábitos alimentarios y estilo de vida afectarían enormemente a la salud buco-dental y en el futuro al estado del esqueleto. Todo ello sería susceptible de fácil corrección modificando dichos hábitos alimentarios mediante educación nutricional y redundaría en un beneficio del estado nutricional previniendo el desarrollo de diversas patologías que mejoraría la calidad de vida de los sujetos. El número de estudiantes será ampliado al momento de presentación de este resumen. Para optar a la tesis doctoral de O Antonenko.

Las nuevas fuentes de lípidos monoinsaturados, mejoran el perfil lipídico lipoproteico y el contenido mineral óseo, en la hipercolesterolemia nutricional?

Macrí EV¹, Juiz N¹, Ramos C¹, Gonzales Chaves MM¹, Gamba A¹, Zago V², Scherier L², Rodriguez P¹, Zeni S¹, Friedman S¹.

1.Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. 2.Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas-INFIBIOC. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

En los últimos años, la industria demostró interés en diseñar alimentos ricos en aceite de girasol alto oleico (AGAO, ω -9), underivado del girasol convencional (AG, ω -6), para sustituir o reducir el consumo de grasas *trans*. Si bien, estos alimentos son recomendados para el tratamiento de la hipercolesterolemia de origen nutricional (HCN), el efecto de su consumo sobre el perfil lipídico-lipoproteico y la masa ósea está poco estudiado. Objetivo: Estudiar en ratas con HCN, el efecto de dietas elaboradas con esta nueva fuente de lípidos (rica en grasa monoinsaturada; AGAO, ω -9) sobre los lípidos séricos y su relación con el contenido mineral óseo (CMO). Ratas Wistar macho (n=34) de 21±2d fueron asignadas aleatoriamente a uno de 5 grupos (C=control y E=experimental). Todos los grupos recibieron durante 3 semanas (T3) una dieta aterogénica (DA= pellets+grasa saturada+colesterol). Luego por 3 semanas más (T6) siguieron el siguiente protocolo: C continuó con la DA mientras que E1 y E2 reemplazaron DA por ω 9 (AGAO) o ω 6 (AG), respectivamente. E3 y E4 reemplazaron grasa saturada por grasa insaturada de ω 9+col o ω 6 +col, también proveniente de AGAO y AG, respectivamente. A T3 se midió en todos los grupos la colesterolemia total (col-T) y a T6: col-T, triglicéridos (TG), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), col HDL, col noHDL y CMO total (DXA, Lunar DPX). Resultados (media ± DE, SNK y coeficientes de correlación de Pearson, nivel de significación 5%). A T3 se observó hipercolesterolemia en todos los grupos (p<0.001). A T6, E3 (ω 9+col) presentó valores más elevados de col-T [314.8±32.5 vs 189.4±22.9 y 231.4±35.7 mg/dL (p< 0.001)] y TBARS [2.7±0.3 vs 2.0±0.2 y 2.4±0.2 umol/L (p<0.001)] respecto a E4 (ω 6+col) y C (DA), respectivamente. Col-noHDL disminuyó en los grupos con grasas insaturadas (p<0.001). Los coeficientes de correlación entre perfil lipídico y CMO en ratas hipercolesterolémicas (n=20) fue, r(p): -0.78 (0.0001); -0.78 (0.0001) y +0.44(0.06) para Col-T, Col-noHDL y Col-HDL, respectivamente y en normocolesterolémicas (n=14): 0.03 (ns); -0.60(0.02) y +0.48(0.08) para Col-T, Col-noHDL y Col-HDL, respectivamente. Los triglicéridos no mostraron correlación. Estos hallazgos sugieren que el manejo nutricional de individuos HCN no resultaría adecuado con dietas ricas en ω 9; entonces, se cuestionaría en esta situación, la incorporación en la dieta de alimentos con AGAO. Asimismo dado el efecto negativo del colesterol sobre la masa ósea, se recomienda el seguimiento del CMO. UBACyT O-008 y O-015.

2010

Déficit nutricional de calcio, vitamina D e ingesta calórica en mujeres ≥ de 65 años que viven en su hogar familiar o en residencias para autovalidos: influencia sobre el metabolismo mineral.

Brito GM^{1,2}, Mastaglia SR^{1,3}, Seijo M¹, Goedelmann C¹, Somoza J^{1,3}, Oliveri B^{1,3}.

1.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. 2.ANPCyT, 3.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

El estado nutricional y factores socio-ambientales influyen sobre la salud y calidad de vida del adulto mayor. La ingesta inadecuada de proteínas, calcio y vitamina D afectan la salud ósea. Existen escasos estudios que evalúan comparativamente el patrón de consumo de vitamina D en adultos mayores que residen en su hogar familiar (HF) con aquellos que lo hacen en residencias como población semicautiva (RSC). Objetivos: 1) Evaluar el aporte de energía, proteínas, calcio y vitamina D en mujeres autoválidas³ de 65 años según el lugar de residencia. 2) Analizar según pertenezcan a HF o RSC la relación de la ingesta con parámetros bioquímicos del metabolismo mineral. Población: Cuarenta y cuatro mujeres postmenopáusicas con edad promedio (X±DS) 75±7 años, índice de masa corporal (IMC) de 28±4 kg/m² que no recibieron suplementos de vitamina D en los 12 meses previos al estudio y no refirieron condición médica o medicación que afectará el

metabolismo mineral. Materiales y métodos: Se estimó la ingesta de energía, proteínas, calcio y vitamina D empleando un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. La evaluación de las mismas se realizó teniendo en cuenta las recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS)^{1,2}. Se interrogaron antecedentes patológicos y nivel de exposición solar. Laboratorio: En sangre: 25-hidroxivitamina D (25OHD) (RIA Diasorin), crosslaps (CTXs) (ELISA), calcio (Cas) y fosfatasa alcalina ósea (FAO) por métodos tradicionales. En orina de 2 hs se calculó el índice calcio/creatinina (Cau/Cru). Resultados: Las participantes que residían en HF fueron más jóvenes que aquellas que lo hacían en RSC (77±7 vs. 72±6 años, p<0,02), sin diferencias significativas en IMC (27±5 vs. 28±5 kg/m²). Ambos grupos de mujeres presentaron ingestas inferiores a las recomendadas en todos los nutrientes estudiados excepto en proteínas, siendo el déficit más marcado en RSC. El grupo de HF mostró niveles de ingestas superiores en un 14% en energía, 32% calcio y 46% vitamina D comparados con RSC (p<0,02-0,04). La ingesta proteica fue adecuada en ambos grupos, HF mostró un aporte un 14% mayor que RSC (Tabla 1). Los niveles séricos de 25OHD, Cas y Cau/Cru fueron mayores en HF comparado con RSC, sin diferencias significativas en FAO y CTX (Tabla 2). Se observó una correlación positiva entre los niveles de 25OHD y tiempo de exposición solar (r= 0,5, p<0,001) y una correlación negativa entre los niveles séricos de CTX y 25OHD (r= -0,53, p<0,02). Tabla 1: Ingesta de Nutrientes comparados con las recomendaciones de la NAS (Mediana[Pc25-Pc75])

Ingesta de Nutrientes	HF (n=17)	%< IDR (NAS)	RSC (n=27)	%< IDR (NAS)
Energía (kcal/d)	1879(1739-2015)*	18	1622(1285-1978)	74
Calcio (mg/d)	1084(623-1288)*	65	734(497-1160)	93
Vitamina D (µg/d)	4,5(2,7-6,6)*	100	2,4(1,6-3,5)	100
Proteínas (g/d)	79(68-94)*	0	68(59-76)	7

*p<0,02-0,04 HF vs. RSC

Tabla 2: Parámetros Bioquímicos (X±DS)

	HF (n= 17)	RSC (n=27)	p<	Valores de Referencia
25OHD (ng/ml)	15,4±4	12,7±4	0,007	>30 ²
Cas (mg%)	9,4±0,4	9,2±0,3	0,04	8,9-10,4
FAO (U/l)	68,6±15,3	68,3±16,5	NS	31-95
CTX (ng/l)	543,7±182,3	673,2±341,6	NS	251-716
Cau/Cru (mg/mg)	0,2±0,07	0,1±0,05	0,001	<0,11

Conclusión: Los niveles de 25OHD hallados, junto con ingestas inadecuadas de calcio, ambos relacionados con mayor resorción ósea marcarían un aumento del riesgo de osteoporosis. Se requieren programas de educación alimentaria y adecuada suplementación de calcio y vitamina D en este grupo etáreo enfatizando en poblaciones de riesgo como RSC. Proyecto realizado con subsidio ANPCyT-PICT 523- y colaboración Agencia PAMI Capital Federal. Ref: ¹Institute of Medicine. Dietary Reference Intake for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press 1997. ² Institute of Medicine. Dietary Reference Intake for energy, Carbohydrate, fiber, fat, fatty Acid, Cholesterol, protein and Amino Acid. National Academy Press 2002. ³Dawson-Hughes. Osteoporosis International 2005.

2011

Estudio de la composición de la cáscara de huevo. Un suplemento cálcico de bajo costo.

Dri N, Brun L, Di Loreto V, Lupo M, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

La deficiencia de calcio (Ca) es un problema de salud que permanece latente hasta su aparición en la edad adulta, principalmente en mujeres postmenopáusicas. La suplementación con comprimidos presenta un elevado costo y dificultades de adherencia al tratamiento. La ingesta de lácteos es la vía más adecuada para la provisión de Ca. Se contraponen a sus beneficios el elevado costo de los productos de mayor contenido, el alto contenido de lípidos y la intolerancia a la lactosa. La bibliografía existente indica que una cáscara de huevo tiene 1-2 g de Ca, cantidad suficiente para

cubrir el 100% de los requerimientos diarios. Ha sido utilizada con éxito en ratas donde se demostró que produce similares resultados que el carbonato de calcio, pero sin producir hipercalcemia cuando es acompañado de vitamina D. Su administración a mujeres postmenopáusicas logró aumentar la DMO vertebral y de cadera. La adhesión al tratamiento fue buena, pero no se informa sobre la tolerancia ni la forma de procesamiento. La cáscara de huevo podría ser fuente de otros minerales relacionados a la salud ósea y dental, como el fluoruro y el estroncio. Se desconoce también el contenido de otros iones como el sodio, potasio, sulfato, etc. El objetivo de este trabajo fue estudiar el contenido mineral de la cáscara de huevo y su procesamiento para la adición a diferentes tipos de preparaciones de cocina. Se evaluaron 16 cáscaras de huevo, 8 de campo y 8 de criadero, no observándose diferencias importantes entre ellos, con lo cual se muestran los resultados en conjunto. Se disolvieron muestras en medio ácido y se determinó en la solución el contenido de iones, expresándose como porcentaje (%), $\text{mean} \pm \text{SD}$ del peso de cáscara seco. El contenido de Ca y estroncio se determinó por absorción atómica y el contenido de fosfato por espectrofotometría ultravioleta. El contenido de fluoruro se determinó por potenciometría directa, mientras que el sodio y el potasio por fotometría de llama. El carbonato se midió a través de los moles de dióxido de carbono producido por una masa conocida de cáscara. El sulfato se determinó por precipitación con sulfato de bario. Resultados: peso de la cáscara: $5,43 \pm 0,79$ g; calcio: $2,02 \pm 0,42$ g ($38,9 \pm 7,6\%$), carbonato: $46,9 \pm 2,2\%$; sodio: $0,44 \pm 0,03\%$; fosfato: $0,40 \pm 0,07\%$; sulfato: $0,32 \pm 0,06\%$; potasio: $0,16 \pm 0,04$; estroncio: $0,14 \pm 0,02\%$, flúor: $1,8 \times 10^{-6} \pm 1,1 \times 10^{-6}$. Se evaluó su procesamiento para su posterior utilización por disolución en ácido acético. Se comprobó que la disolución de una cáscara de huevo se puede obtener por tratamiento con 215 ± 32 ml de vinagre de uso doméstico. Se tituló la concentración de ácido acético de vinagres disponibles en el mercado ($n=25$) obteniéndose un valor de $4,5 \pm 0,6\%$. Se concluye que la cáscara de huevo es un buen suplemento de calcio, de fácil preparación y que no aportaría en cantidad importantes otros elementos que tuvieran efectos indeseables. Resta aún evaluar las características organolépticas de platos característicos de la cocina de la República Argentina (guisos, pizza, ensaladas, pan, pastas, salsas) que hayan sido suplementados con esta preparación. Proyecto financiado por Secretaría de Ciencia Tecnología e Innovación de la Provincia de Santa Fe como tema de interés provincial.

2012

Asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportados por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas

Botticella F, Cámpora MV, Ferro J, Scibona F, Villalba J, Torresani ME.

Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Introducción: El concepto de “densidad de nutrientes” permite comparar la cantidad de un nutriente determinado en relación a la energía aportada por un alimento. Los diferentes alimentos que integran las fuentes de calcio lácteo, presentan un aporte calórico muy variado y en consecuencia es amplia la variabilidad de la densidad de calcio que se observa. **Objetivo:** Estimar la asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas. **Metodología:** Diseño transversal. Muestra por conveniencia de mujeres >40 años concurrentes a gimnasios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). **Variables en estudio:** a través de las covariables consumo de mg de calcio/día y consumo de Kcal/día, se obtuvo la densidad calórica (baja: $<0,8$; normal: $0,8$ a 1 ; alta: >1) y densidad de calcio lácteo (mg de calcio consumidos por calorías) aportadas por alimentos fuente; estado nutricional según circunferencia de cintura (<80 cm, ≥ 80 cm), e IMC ($<27,3$ kg/m², $\geq 27,3$ kg/m²). Se controló por la variable etapa biológica (pre y postmenopausia). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 calculando medidas de tendencia central, t de Student, Chi² y correlación de Pearson con significación $p < 0,05$. **Resultados:** Se estudiaron 150 mujeres ($52,9 \pm 7,7$ años); $\text{IMC} = 24,4 \pm 3,6$ kg/m² y $\text{CC} = 81,1 \pm 10,7$ cm. El 44,7% estaba en premenopausia (PM): 13,4% con peso no saludable y 50,8% con CC aumentada. El 55,3% en postmenopausia (PoM): 21,7% con peso no saludable y 55,4% con CC aumentada. Las PoM consumieron significativamente mayor aporte de calcio ($1024,1 \pm 556,3$ mg/día), de calorías aportadas por lácteos ($467,2 \pm 222,9$ kcal/día) y de densidad de calcio ($2,20 \pm 0,58$) que las PM ($741,1 \pm 327,7$ mg/día, $389,6 \pm 181,6$ kcal/día y $1,97 \pm 0,49$ respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre las categorías de

CC y la densidad calórica ($p=0,82$) y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente ($p=0,52$). Similares resultados se encontraron al relacionar el IMC ($p=0,50$ y $p=0,16$ respectivamente). La densidad de calcio consumida presentó correlación directa con la etapa biológica ($r=0,21$; $p=0,009$), con los mg consumidos de calcio ($r=0,42$; $p=0,000$) e inversa con la densidad calórica ($r= -0,55$; $p=0,000$). Conclusión: Independientemente del estado nutricional, las mujeres PoM consumieron significativamente mayor aporte y densidad de calcio que las PM. En esta muestra se vio que a medida que aumentaron la densidad calórica consumida, disminuyeron significativamente la densidad de calcio aportada por alimentos fuente. Proyecto UBACyT 2010-2012.

Estado dentario y su relación con el estado nutricional de calcio y vitamina D.

Antonenko O^{1,5}, Sanchez GA², Brito G^{1,4,5}, Losino G⁴, Somoza J¹, Suarez CG³, Zeni SN^{1,3,5}

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina, CONICET. 2.Cátedra de Biofísica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). 3.Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA); 4. Escuela de Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA). 5.Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

La salud esquelética y oral es afectada por el estado nutricional de calcio y vitamina D. Una deficiencia/insuficiencia de estos componentes puede llevar a una alteración negativa en el metabolismo óseo y estado dentario. El objetivo de este estudio fue evaluar la interrelación entre la condición dentaria y los estados nutricionales de calcio (Ca) y vitamina D (25 OHD) en individuos jóvenes. Metodología: Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 124 jóvenes entre 20 a 35 años de edad ($24,6\pm0,4$), 15% varones y 85% mujeres, estudiantes de primer año de la carrera de nutrición. Se realizó un examen de estado dentario y se tomaron distintos índices odontológicos; se realizó una encuesta nutricional (recordatorio semanal, frecuencia de consumo y prácticas alimenticias). Se extrajo sangre en ayunas, donde se evaluó 25 OHD (Diasorin SA). Resultados: El peso promedio y la altura fueron en varones: $71,1\pm2,4$ y $175,0\pm1,82$ respectivamente, y $62,6\pm5,6$ y $162,1\pm0,56$ en mujeres. Los resultados independientemente del género fueron: 60% de los sujetos presentaron una ingesta de Ca (ICa) deficiente ($ICa\leq 600$ mg/día), el 17% cursaba con insuficiencia (600-800 mg/día) y solo el 23% cubrían el requerimiento promedio estimado (≥ 800 mg/día; IOM 2011). El 25% presentaron deficiencia de vitamina D, (25 OH vitamina D <20 ng/ml; IOM 2011), y el 60% hipovitaminosis (20-32 ng/ml). En el grupo con $ICa <600$ mg/día se observó: 1) Mayor actividad cariogénica, con un 22% de la boca afectada por caries; 2) Mayor riesgo de caries; 3) 80% de sujetos con $MA >4$; 4) 70% consumían gaseosas diariamente. Conclusiones: Se observó una alta deficiencia/insuficiencia de Ca y vitamina D. El estado dentario estaba más afectado cuánto mayor era la deficiencia en la ICa. Si este comportamiento nutricional persiste en el tiempo la salud bucal y esquelética se vería afectada. La colaboración interdisciplinaria sería esencial para lograr un correcto asesoramiento, y modificación de diversos hábitos, como para prevenir la aparición de patologías óseas, dentarias y sistémicas, mejorando calidad de vida. Parte de la tesis de O. Antonenko. Parcialmente subsidiado por el Ministerio de la Salud Pública de la Nación Argentina.

2014

Preparación de leche con alto contenido de calcio, bajo contenido de lactosa y bajo costo

Fina BL, Brun LR, Rigalli A

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

Los lácteos son la principal fuente de calcio (Ca); sin embargo, en la Argentina existe entre un 10-35% de ingesta insuficiente. El alto costo y la pérdida del hábito de consumo de leche por problemas gastrointestinales como la intolerancia a la lactosa contribuyen al bajo consumo de Ca.

Esto afecta negativamente el tejido óseo incrementando el riesgo de osteoporosis y fracturas. Ciertos productos comerciales como el yogourt se relacionan con menores alteraciones gastrointestinales pero su costo es elevado. La utilización doméstica de microorganismos con fines de producir leches fermentadas no es habitual pero su implementación resulta sencilla, de bajo costo y sin problemas de contaminación. La falta de directivas precisas con fundamento científico colabora para que esta práctica no se realice. El kefir es un conjunto de microorganismos que fermentan la lactosa, de fácil obtención y mantenimiento. Por otro lado, la cáscara de huevo es una fuente natural de Ca que se desecha. Este trabajo propone desarrollar una bebida láctea tratada con kefir, de bajo contenido en lactosa, enriquecida en Ca a partir de cáscara de huevo y de preparación doméstica. Se midieron durante 1185 min pH, lactosa y Ca de la leche en diferentes situaciones: a) leche sin tratamiento (L), b) leche adicionada con 200 mg de cáscara de huevo molida (LCa), c) leche adicionada con 2,5 ml de gránulos de kefir (LK) y d) leche adicionada con 200 mg de cáscara de huevo molida y 2,5 ml de gránulos de kefir (LCaK). Posteriormente se preparó el lácteo de acuerdo con el experimento anterior (LCaK) pero utilizando elementos hallados a nivel doméstico y se extrajeron muestras durante un mes para medir Ca y lactosa. Por último, se determinó Ca en orina de 24 horas en voluntarios que ingirieron LCaK y se comparó con la calciuria basal al ingerir L (t de Student). El análisis a lo largo del tiempo se realizó con ANOVA a dos criterios con posttest LSD. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0,05$ (*). Luego de 730 min se observó disminución significativa del pH en los grupos LK y LCaK en comparación con L y LCa. El contenido de lactosa disminuyó significativamente en los grupos tratados con kefir (LK: $-12,7 \pm 2,49\%$ y LCaK: $-15,9 \pm 3,28\%$). Por último, el Ca de los grupos L, LCa y LK no se modificó en el tiempo, pero el grupo LCaK mostró un aumento significativo en el contenido de Ca ($42,1 \pm 16,18\%$). El contenido de Ca (mg/dl) en las preparaciones con material doméstico fue significativamente mayor en comparación con la leche sin tratamiento (LCaK $120 \pm 18,2^*$; L $98 \pm 5,9$) y el contenido de lactosa (mg/dl) fue significativamente menor (LCaK $3,1 \pm 0,43^*$; L $4,2 \pm 0,44$), t de Student, $p < 0,05$. El lácteo no se contamina con otros microorganismos aun fuera de la heladera y una vez adquirido su mantenimiento es prácticamente indefinido. En los voluntarios, la calciuria basal fue significativamente menor que cuando se consumió el mismo volumen de LCaK; esto indica que el Ca sería biodisponible. La textura y acidez del lácteo no fueron impedimentos para consumirlo, siendo variable la aceptación. En algunos casos la acidez es una característica que produce algún rechazo. Se concluye que el tratamiento con kefir y adición de cáscara de huevo permite obtener un lácteo de menor contenido de lactosa y mayor contenido de calcio, que puede prepararse a nivel doméstico de manera sencilla y sin contaminación. Esta bebida permitirá incrementar la ingesta de Ca en personas con intolerancia a la lactosa, especialmente en aquellas de bajos recursos.

Salud oral en un grupo de mujeres jóvenes con insuficiente estado nutricional de calcio y vitamina D

Antonenko O¹, Zeni Coronel M¹, Pellegrini GG^{1,2}, Gonzales Chaves MM^{1,2}, Somoza J¹, Brito G¹, Bryk G^{1,2}, Zeni SN^{1,2}

1.Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA; 2.Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Recientemente se ha sugerido que el consumo de hidratos de carbono proveniente de productos lácteos prevendría el desarrollo de flora acidófila y que la vitamina D mediante su acción a nivel inmunológico controlaría el estado inflamatorio oral. Ambos procesos influyen en la salud oral. Objetivo: evaluar el efecto del estado nutricional de calcio (Ca) y vitamina D sobre la salud oral en mujeres jóvenes. A 85 mujeres entre 20-30 años ($24,6 \pm 0,4$) que concurrían a la Universidad ISALUD donde cursaban el primer año de la carrera de Nutrición se les evaluó la ingesta habitual de Ca (ICa) a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de leche, productos lácteos y alimentos enriquecidos con Ca. Se les extrajo sangre en ayunas en invierno (finales de agosto hasta el 15 de septiembre) donde se evaluaron 25(OH)vitamina D (25OHD), Ca, fósforo (P), fosfatasa alcalina ósea (FAo) y parathormona intacta (iPTH). El estado dental se determinó mediante un odontograma completo, el cual incluía el índice CPO [número total de dientes

obturados (O), perdidos (P) y cariadados (C)] para evaluar la pérdida de piezas dentarias y la presencia de caries. Se evaluó también el índice de placa de Loe Silness (PI) y el momento de azúcar (MA) como riesgo de cariogenicidad. Resultados: debido al bajo consumo de leche y productos lácteos, la mediana de la ICa fue de 498 mg/d [381; 792]). Solo el 24% cubría las recomendaciones poblacionales de 800 mg Ca/día; 17% tuvieron una ICa <800 mg/día y 59% deficiente (<600 mg/día). El valor medio de los parámetros bioquímicos estudiados se encontró dentro del rango de referencia: iPTH: $39,2 \pm 4,9$ pg/ml; FAo: 63 ± 1 UI/l; calcemia: $9,4 \pm 0,2$ mg/dl; fosfatemia: $4,0 \pm 0,3$ mg/dl. Los niveles de calcemia y fosfatemia estuvieron por debajo del valor de referencia, en un 7% y 3%, respectivamente; ninguna tuvo valores más elevados que el normal. El valor medio de 25OHD fue de $25,0 \pm 1,0$ ng/ml; solo el 29% presentaba niveles mayores o iguales a 30 ng/ml; 71% <30 ng/ml; 39% entre 21-29 ng/ml; 32% <20 ng/ml y 15% <10 ng/ml. El 100% de las estudiantes presentaba gingivitis crónica y un valor medio de MA $5,2 \pm 0,1$ para un valor de referencia <4. El 3% tenía al menos un diente perdido y el 20% tenía la boca afectada por caries. No se observaron dientes obturados. El componente C del CPO aumentó a medida que disminuía la ICa; el mayor valor de componente P y PI se observó a Cal <600 mg/d. El menor componente C y PI se observó cuando el nivel de 25OHD fue <30 ng/ml. Conclusión: los resultados del presente estudio evidenciaron el alto grado de actividad cariogénica y la gran severidad de la enfermedad oral en mujeres estudiantes jóvenes. Asimismo alerta sobre los efectos de la baja ingesta de productos lácteos y el estado nutricional de vitamina D, los cuales no solo afectan negativamente la homeostasis fosfocálcica y el metabolismo óseo sino también la salud oral. Este estudio trae a la luz la necesidad de realizar intervenciones nutricionales específicamente diseñadas para incrementar el consumo de leche y productos lácteos como una estrategia nutricional para preservar una buena dentición y mejorar la calidad de vida previniendo la pérdida de piezas dentales que puedan afectar la elección de alimentos y con ello el desarrollo de patologías sistémicas. Este estudio es parte de la tesis de doctorado de la odontóloga O. Antonenko. Parcialmente subsidiado por un UBACyT CO21 y CONICET.

[Volver a índice](#)

TERAPÉUTICA

2006

Efectos del tratamiento con teraparatide (PTH) sobre la corteza y la medular ósea mandibular. Hipótesis de interacción con la biomecánica masticatoria.

Montangero V, Guelman R.

Departamento de Diagnósticos por Imágenes. Universidad Maimónides, Buenos Aires. Argentina.

La PTH tiene efectos anabólicos sobre el hueso mediante efectores de naturaleza hormonal. Su interacción con efectores biomecánicos no es bien conocida. El modelo de la mandíbula humana es atractivo por la posibilidad de estudiar sitios de diferentes impactos mecánicos sobre el hueso por masticación, y porque su metabolismo es 7 a 10 veces mayor que el de cualquier otro hueso, permitiendo observar resultados a corto plazo. En un paciente previo observamos que la PTH es más anabólica sobre el hueso donde no hay competencia mecánica, pero post-tratamiento la DMO ganada es más persistente donde impactan las cargas. Aquí hemos estudiado a otros 2 pacientes hemi-dentados tratados Con teriparatide (Forteo®, Ely Lilly), dosis inyectable diaria, por 6 meses, y estudiados por densitometría maxilar con pQCT (Stratec, Alemania). En ellos se seleccionan áreas dentadas y desdentadas, separando la cortical de la medular (trabecular y subcortical). Se calcula la densidad volumétrica (DMOV) y se analiza por umbrales de 0, 200, 500, 700, 900, 1100 y 1500 mg y se contabiliza el % de áreas de baja y alta densidad, tomando el valor de 0mg como área total. El pac.1 presentó una DMOv cortical de $1129,3 \text{ mg/cm}^3$ (normal) y trabecular de $258,8 \text{ mg/cm}^3$ (osteopenia), teniendo del lado desdentado -1% cortical y +0,8% trabecular, respecto del

dentado. El pac.2 presentó una DMOv cortical de $949,1 \text{ mg/cm}^3$ (osteopenia) y trabecular de $200,4 \text{ mg/cm}^3$ (osteopenia), teniendo del lado desdentado +1,8% cortical y +3,8% trabecular. También en estos casos se verifica una respuesta mayor en los sitios del lado menos cargado (desdentado), salvo en la cortical del pac. 1 del lado desdentado, que baja levemente dentro del rango normal, un efecto esperado para la PTH. Estos casos y anteriores nos permiten hipotetizar el efecto competitivo de la PTH con las cargas mecánicas durante el tratamiento, y el posible efecto positivo post-tratamiento, aspectos que sin duda influirán en futuros esquemas de tratamientos asociados a cargas físicas. Esta hipótesis debe ser confirmada por un estudio clínico formal.

Persistencia de querubismo

Fernandez MC, Parisi MS, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El Querubismo o Displasia Fibrosa del maxilar es una enfermedad de herencia autosómica dominante, que comienza en la infancia (a los 2 o 3 años de edad) y sus manifestaciones disminuyen hacia la pubertad. Se caracteriza por resorción ósea localizada en mandíbula y maxilar. El posterior reemplazo por tejido fibroso produce expansión bilateral de estas áreas. La remisión espontánea podría ser atribuida al aumento de las hormonas sexuales durante la pubertad. Debido a que se reconoce como una enfermedad autolimitada, su tratamiento no ha sido estandarizado. Caso clínico: Mujer de 41 años derivada del Servicio de Ginecología para evaluación del metabolismo óseo y mineral. Al examen clínico mostraba una extensa deformación facial con ensachamiento de ambos huesos maxilares. En el examen odontológico se constató deformación alveolar y ausencia de todas las piezas dentarias. Refería el inicio de la enfermedad en la infancia temprana, que su madre y hermana habían estado afectadas y tuvieron regresión espontánea. Se realizó el diagnóstico presuntivo de Querubismo. Había tenido su menarca a los 17 años y relataba una anexo-histerectomía a los 19 años. Las radiografías de macizo cráneo-facial mostraban múltiples y extensas áreas radiolúcidas en maxilares. La densidad mineral ósea medida por Lunar, DPX estaba disminuida respecto de individuos del mismo sexo y edad (columna lumbar 0.814 gr/cm^2 ; Z score -3.2; cuello femoral 0.732 gr/cm^2 ; Z score -1.88). Reportó dos fracturas de muñeca a los 36 años. Los niveles séricos de calcio, fósforo, 25OH vitamina D y hormona paratiroidea intacta estaban dentro de sus respectivos rangos de referencia. Presentaba elevados niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea (FAO)(233 UI/l- vr 31-95 UI/l) y crosslaps sérico (CTX)(1500 ng/ml- vr 80-590 ng/ml). El perfil hormonal mostró un status postmenopáusico. Basados en el elevado nivel de los marcadores de remodelamiento y la disminución de la densidad ósea asociada a fracturas, se inició tratamiento con ciclos de pamidronato intravenoso (180 mg cada 6 meses) asociados a vitamina D (2400UI/d) y calcio (1 gr/d). Después de 2 ciclos de tratamiento, los niveles séricos de CTX disminuyeron un 63% y los de FAO, un 19%. Al examen físico, no se constataron cambios morfológicos. Están pendientes los nuevos estudios radiológicos y densitométricos. Discusión: La corta exposición a estrógenos (menarca tardía y menopausia precoz), podría haber sido un factor clave en la falta de autolimitación de su enfermedad. Se encuentra pendiente evaluar el impacto de la inhibición del remodelamiento óseo sobre la densidad mineral ósea y las alteraciones morfológicas.

2007

Siete años de seguimiento en pacientes con displasia fibrosa tratados con bifosfonatos.

Parisi Muriel S, Bagur A, Oliveri B.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

En los últimos 10 años se han utilizado los bifosfonatos en el tratamiento de pacientes con Displasia Fibrosa (DF). La administración semestral de pamidronato endovenoso (APD) ha sido el régimen de tratamiento más estudiado. Con este tratamiento se ha reportado disminución del dolor y de los valores de marcadores de remodelamiento óseo, relleno de las lesiones radiológicas y

aumento de la densidad mineral ósea. La respuesta al tratamiento es muy heterogénea entre los pacientes y existe escasa información sobre el seguimiento a largo plazo luego de concluir dos años de tratamiento con APD. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la respuesta clínica, radiológica, bioquímica y densitométrica al tratamiento con bifosfonatos en pacientes con DF por un período promedio de 5 años luego de concluir 2 años de tratamiento con APD (60mg/d durante 3 días, 1g/d de calcio oral y 800-1000UI/d de vitamina D). Se estudiaron 6 pacientes, 2 hombres y 4 mujeres, de 31 ± 6 años ($X \pm DS$) ($r = 22-38$), durante un período total de 7.3 ± 2.0 años ($r = 5.1-10.9$). Se realizó seguimiento clínico (dolor), bioquímico (marcadores de remodelamiento óseo -fosfatasa alcalina ósea (FAO) o crosslaps urinario o sérico (CTX) y demás parámetros del metabolismo mineral), radiológico y densitométrico. La DMO fue medida por DEXA en esqueleto total (ET) y subregiones. Se calculó el porcentaje de diferencia de DMO entre las áreas afectados y su lado contralateral sano. El tratamiento posterior a los dos años iniciales con APD, fue indicado en base a los niveles de FAO y la presencia de dolor. Al finalizar el tratamiento inicial de 2 años con APD los niveles promedio de FAO se redujeron 45% (ver tabla), los niveles de CTX también se redujeron significativamente, sin embargo sólo en un paciente ambos niveles de FAO y CTXu se encontraban dentro de los valores de referencia, único paciente en el que se evidenciaron cambios radiológicos. La evaluación densitométrica mostró un aumento de la DMO en las áreas afectadas en la mayoría de los pacientes. Cuatro pacientes continuaron recibiendo APD (en diferentes dosis e intervalos), en un paciente se indicó la suspensión del tratamiento por presentar eventos adversos y se indicó alendronato oral (70 mg 3 veces por semana en forma intermitente) y un paciente suspendió el tratamiento por motivos personales. Al final del período de seguimiento se observó reducción del dolor en todos los pacientes, no se reportaron nuevas fracturas, mejoría densitométrica en la mayoría de las áreas evaluadas, relleno radiológico de las lesiones solo evidente en dos pacientes, reducción significativa de los marcadores de remodelamiento óseo con normalización de los niveles de FAO en 4/6 pacientes (Tabla).

	FAO, VN: 31-95UI/L		
	basal	24 m APD (% cambio)	final
1	90	67 (-25.6)	83
2	512	321 (-37.3)	396
3	183	136 (-25.7)	64
4	160	85 (-46.9)	64
5	555	178 (-67.9)	214
6	143	52 (-63.6)	74

Nuestros resultados muestran 1) los bifosfonatos producen una mejoría clínica, bioquímica, radiológica y densitométrica en los pacientes con DF, 2) el efecto de los bifosfonatos se mantiene luego de dos años de tratamiento pero es heterogéneo según la expresión clínica de la enfermedad, 3) existe la necesidad de ajustar la dosis y tipo de tratamiento en forma individual, dada la gran variabilidad a la respuesta a los bifosfonatos observada en los pacientes con DF.

Hipoparatiroidismo primario tratamiento con teriparatida.

Diehl M, Galich AM, Plantalech L.

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo consiste en el aporte de calcio y calcitriol u otros análogos de la vitamina D. La dosis necesaria para mantener la calcemia normal o cercana al límite inferior se asocia con frecuencia a hipercalcemia (nefrocálcinosis, litiasis, insuficiencia renal) y a intolerancia digestiva. La teriparatida (PTH 1-34 humana recombinante) ha sido utilizada como tratamiento sustitutivo en pacientes con hipoparatiroidismo. En los trabajos publicados la administración de teriparatida permitió mantener valores de calcemia similares a los obtenidos con el tratamiento convencional pero con menor calciuria. Se documentó un aumento de los marcadores de remodelado óseo con un pico a los 2 años y medio de tratamiento y no hubo diferencias significativas en la densitometría ósea con respecto al tratamiento convencional

(seguimiento máximo de 3 años). Presentamos 4 pacientes de sexo femenino con hipoparatiroidismo primario (3 post quirúrgico y 1 idiopático) tratadas con teriparatida por presentar intolerancia digestiva severa, hipocalcemia y/o hipercalcemia con nefrolitiasis con el tratamiento convencional. Una de las pacientes consultó durante el embarazo, se le indicó el tratamiento con teriparatida al año y medio post parto. Se prescribió dosis de teriparatida entre 20 y 40 mcg /día y el seguimiento fue de 1-2 años según los casos. La evolución fue satisfactoria se logró mantener niveles séricos promedio de calcio superiores y menores niveles de fosfato en relación al tratamiento convencional. Ninguna de ellas presentó síntomas ni signos de hipocalcemia durante el tratamiento con teriparatida. Tres de las cuatro pacientes requirieron tiazidas por hipercalcemia persistente. Se observó un aumento de los marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida tartrato resistente isoenzima ósea) que se normalizaron a los 9 meses de tratamiento en una paciente, persistiendo elevados en las tres restantes. Dos de las pacientes fueron evaluadas mediante densitometría ósea que evidenció incremento de la densidad mineral en raquis lumbar (paciente 1 de 1116 a 1152 g/cm²; paciente 2 de 1355 a 1573 g/cm²) y cuello femoral (paciente 1 de 0,724 a 0,791 g/cm²; paciente 2 de 1062 a 1185 g/cm²). Los efectos adversos fueron cefalea al inicio del tratamiento en una paciente y dolor pretibial transitorio en otra. Una de ellas presentó hipercalcemia que revirtió al reducir la dosis y se comprobó en otra paciente hipocalcemia severa en el contexto de la suspensión de teriparatida (fenómeno de hueso hambriento). Las pacientes refirieron buena tolerancia y mejoría de su calidad de vida con el tratamiento con teriparatida. No se conoce aún el impacto en el hueso de este tratamiento a largo plazo y debe ser motivo de observaciones e investigaciones. El desarrollo de dispositivos que permitan aplicar dosis variables permitirá adecuarse mejor a las necesidades de cada paciente (con la presentación actual la dosis es fija 20 mcg). La teriparatida es una nueva alternativa en el tratamiento del hipoparatiroidismo, principalmente para los pacientes con mala respuesta o intolerancia al tratamiento convencional.

2008

Cementoplastia de malformaciones arteriovenosas maxilofaciales con compromiso óseo

Miranda C, Ferrario A, Scrivano E, Lundquist J, Angelani P, Lylyk P.
ENERI, Clínica La Sagrada Familia. Argentina.

Propósito: El objetivo del trabajo es describir este tipo de abordaje terapéutico en pacientes con malformaciones arterio-venosas de la región maxilofacial con compromiso óseo. Material y Métodos: Revisión retrospectiva de 3 pacientes portadores de malformaciones arteriovenosas de alto flujo con compromiso maxilofacial, tratados en nuestro servicio mediante embolización superselectiva vía arterial, percutánea y punción ósea con inyección de Metilmetacrilato. Resultados: La edad de los pacientes fue 8, 12 y 19 años, 2 eran de sexo masculino y uno femenino. Todos presentaron historia de hemorragias a repetición que requirieron transfusiones y reiteradas sesiones de embolización intraarterial previas. El estudio angiográfico mostró complejas malformaciones de alto flujo de la región maxilofacial con compromiso óseo evidente en exámenes radiológicos (radiografía simple, tomografía computada y resonancia magnética). Se realizó punción percutánea de la lesión bajo radioscopia e inyección de Metilmetacrilato como tratamiento complementario a la embolización superselectiva vía arterial. En los casos de hemorragia aguda severa el tratamiento produjo rápida hemostasia. En el seguimiento a seis meses no se registraron nuevos episodios de sangrado. Conclusión: En nuestra experiencia, la reconstrucción ósea mediante cementoplastia con inyección de Metilmetacrilato en malformaciones arterio-venosas maxilofaciales es un procedimiento seguro y eficaz como complemento del abordaje terapéutico de estas complejas lesiones.

Usos de diferentes esquemas de tratamiento con bifosfonatos en mujeres con osteoporosis menopáusica de atención hospitalaria. Efectos sobre la densitometría ósea y tasa de fracturas.

Santangelo LA, Guelman R, Plantalech LC.

Servicio Endocrinología, Sector Osteopatías Metabólicas Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Los pacientes que acuden al hospital presentan co-morbilidades y pre-tratamientos no considerados en los estudios de la industria farmacéutica en donde la población es altamente seleccionada. Objetivo: Evaluar la respuesta de los diferentes bifosfonatos (BP) y modos de administración en mujeres con osteoporosis menopáusica (OPM) de la consulta hospitalaria, mediante densidad mineral ósea (DMO) y tasa de fracturas (Fx). Población y Métodos: Se seleccionaron 193/680 historias de mujeres con OPM, edad x: 71,4±9 años evaluadas en el periodo 06/04 hasta 05/06, quienes iniciaron tratamientos con: alendronato (ale) 70 mg/sem, pamidronato IV 60 mg/trimestral, ibandronato IV 3 mg/trimestral o zoledronato (zole) IV 4 mg/anual asociados a calcio y vitamina D. El 33,7% presentó alguna Fx previa al tratamiento (edad x: 74,3±8.1 años). Se agrupó según antecedentes de Fx y sin nueva Fx (Fx Previa), con presencia de Fx durante este estudio (Fx intra T) y sin fracturas históricas o actuales (Sin Fx). El 21,8% de OPM recibió tratamiento anterior. El remodelado óseo se evaluó por fosfatasas alcalina y ácida tartrato resistente (alto, en el tercilo superior del rango o mayor). La DMO (Prodigy) fue realizada en el RL, CF y FT al inicio y a los 2 años. Se consideró respuesta óptima al incremento de DMO mayor del 2% en RL y del 3% en CF y FT en todos los sitios analizados; respuesta parcial, al incremento mínimo de un área. Se utilizaron los test de T, de Anova, Fischer, Kruskal Wallis, regresión bi-multivariada y tasas de prevalencia e incidencia (100 pn /año) de nuevas Fx según correspondiera. Resultados: Se observaron DMO promedios de inicio diferentes entre los grupos de BP evidente en CF ($p<0.015$), y FT ($p<0.021$). El grupo zole presentaba los valores mas descendidos. Las pacientes pre tratadas tenían menores DMO iniciales (CFp=0,024, FTp=0,017) y también el grupo con Fx previa (CF p=0,01, FTp=0,013). No se observó diferencias significativas en los incrementos de la DMO al ajustar por estado pre tratado o pre Fx en los grupos en general y en cada tipo de droga o forma de administración. El incremento de DMO fue significativa para los tratamientos con ale y zole (ale RL $p<0.000$ y ale-zole en CF: $p<0.000$; $p<0.015$ y FT: $p<0.000$; $p<0.000$). El 21% de los pacientes incrementaron la DMO en forma óptima y esto se relacionó con el tipo de droga (zole $p=0,004$) y remodelado óseo elevado ($p=0,005$). Ninguna variable se asoció a la respuesta parcial del 88% de las pacientes. La prevalencia de nuevas Fx fue de 7.8% (15/193), la incidencia fue de 3.9/100 pn/año. Al comparar los grupos Fx intra T, Fx Previa y Sin Fx, no se observaron diferencias significativas en respuesta de DMO, el tipo y vía de administración del BP y el remodelado óseo. Se comprobó mayor edad (78 ± 7.9 años $p<0.05$), DMO inferiores (RL $p<0.05$; FP $p<0.018$) y antecedente de una fractura previa en el 80% de pacientes del grupo Fx intra T. Conclusiones: El tratamiento con BP de diferentes tipos y vías de administración, es útil en OPM. El 92.2 % de la población y el 82% de las pacientes con Fx previas no presentaron nuevas fracturas clínicas en los dos años de observación. No se evidenció bloqueo ni diferentes respuestas de los BP en la DMO de pacientes pre tratadas y/o con Fx previas. El ale y el zole mostraron su eficacia en el incremento de la DMO del RL y fémur proximal. Una respuesta óptima se obtuvo con el uso de zoledronato y en pacientes con remodelado óseo elevado. La población más añosa y grave (7.8%) no se benefició con ninguno tipo de BP. La tasa de nuevas fracturas clínicas fue independiente de la mejoría DMO y del tratamiento recibido.

Respuesta al tratamiento con PTH recombinante (PTHR) en pacientes crónicamente tratados con bifosfonatos.

Sarli MA, Rey P, Zanchetta MB, Del Valle E, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: Los bifosfonatos son drogas útiles para el tratamiento de la osteoporosis, capaces de disminuir el riesgo de fractura. Muchos pacientes experimentan un bloqueo del remodelado y falta mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) con su uso crónico. En estos casos sería ideal rotar los

bifosfonatos a drogas anabólicas, tales como la PTHr, aunque es controversial su utilidad luego del uso de bifosfonatos. Algunos autores encontraron una menor ganancia en la DMO y en la respuesta de los marcadores de recambio óseo entre los pretratados. El objetivo de este trabajo es evaluar la influencia del tratamiento previo con bifosfonatos sobre la respuesta densitométrica y bioquímica al tratamiento con PTHr. Pacientes y métodos: Trabajo retrospectivo. Se incluyeron pacientes osteoporóticos crónicamente tratados con bifosfonatos sin mejoría densitométrica en los dos últimos controles anuales, cuyos médicos decidieron rotar a PTHr (20 µg/día). Los pacientes se evaluaron semestralmente mediante densitometría ósea (DEXA), la significación de los cambios se evaluó con test de Student para muestras apareadas. La variación en la DMO se expresó como porcentaje del cambio con respecto a la medición inicial ($\Delta\%$). Se calculó el porcentaje de pacientes que superó el cambio significativo mínimo (CSM) en la DEXA en cada uno de los tiempos (5.3% columna y 6.9% cuello femoral). La evaluación bioquímica trimestral incluyó: Calcemia (Método: ISE. 8.8-10.5 mg% 8.5-10.5 ng/ml), osteocalcina (Método: electroquimioluminiscencia. Mujeres: 11-42 ng/ml. Varones: 14-42 ng/ml) y β crosslaps (CTX). Método: electroquimioluminiscencia. Mujeres Post-menop: 556±226 pg/ml. Varones 50-70 años: 304±200 pg/ml > 70 a: 394±230 pg/ml). Se evaluó la tolerancia al tratamiento Resultados: DEXA basal columna: 0.834±0.15 g/cm². (T -2.94±1.08). (r -4.8/-0.3). DEXA basal en cuello de fémur: 0.643±0.97 g/cm². (T -2.79±0.63). (r -3.7/-1.40). La duración del tratamiento fue seis meses en 17 pacientes, doce meses en 6 pacientes y dieciocho meses en 4 pacientes. La DMO en columna mostró $\Delta\%$ de 6.27±6.3 a los seis meses (p=0.0006), 7.36±0.11 al año (p=0.025) y 12.91±6.87 (p=0.0077) a los dieciocho meses de tratamiento. El 56% de los pacientes superó el CSM a los seis meses, el 50% al año y el 100% a los dieciocho meses. La DMO en cuello femoral mostró $\Delta\%$ de -0.36±5.14 los seis meses (p ns), 0.627±3.81 al año (p ns) y 4.41±7.60 a los dieciocho meses de tratamiento (p NS). A pesar de observarse una tendencia al aumento de la DMO hacia los dieciocho meses de tratamiento, en ningún caso se superó el CSM. La calcemia inicial fue 9.54±0.55 mg/dl y se incrementó significativamente con el tratamiento, superando sólo en dos casos el límite superior normal. La osteocalcina inicial fue 12.56±4.06 ng/ml, a los tres meses 43.77±10.19 ng/ml (p=0.005) permaneciendo elevada en todos los tiempos hasta los 18 meses. El CTX basal fue 404.33±166 pg/ml, a los tres meses 745.33±497 pg/ml (p=0.15) y 974.50±458 pg/ml a los 6 meses (p=0.08). El tratamiento fue bien tolerado, una sola paciente refirió: náuseas, mialgias, cefaleas, poliuria, astenia e hipotensión. Dos pacientes presentaron hipercalcemia (Calcio total: 10.6 y 10.7 mg/dl) que se solucionó con disminución del aporte farmacológico de calcio. Conclusiones: El tratamiento previo con bifosfonatos no evitó la respuesta densitométrica al tratamiento con PTHr en columna, siendo menor la respuesta el cuello de fémur. Los marcadores de recambio óseo se incrementaron rápidamente y significativamente permaneciendo elevados a lo largo del tratamiento.

2009

Ranelato de estroncio para tratar la osteoporosis: ¿a partir de qué edad?. Dos casos clínicos.

Chiarpenello J, Sánchez A.

Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario; Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario. Argentina.

El ranelato de estroncio ha surgido como un tratamiento de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil. Su mecanismo de acción dual combina la estimulación osteoblástica con la inhibición osteoclástica (anabólico y antirresortivo a la vez); su eficacia antifractura y su efectividad a largo plazo lo hacen un elemento importante en el armamentario terapéutico para esta enfermedad. No hay información publicada sobre su uso en sujetos jóvenes con osteopenia. Comentamos acá la experiencia en dos pacientes con osteoporosis secundaria: un varón con hipopituitarismo que persistió osteoporótico luego del reemplazo con testosterona, y una mujer premenopáusica con hipercalcemia idiopática. Ambos tuvieron una buena respuesta densitométrica al ranelato de estroncio al año de tratamiento. Caso 1: varón de 27 años con deficiencia anterohipofisiaria tratado con hidrocortisona y levotiroxina. Consultó por fenotipo

prepuberal y baja talla; la edad ósea estaba atrasada, pero ya había cierre de los cartílagos de crecimiento, razón por la que no se le indicó tratamiento con rhGH, aunque se documentó hiposomatotrofinismo. Recibió 100 mg/mes de testosterona i.m. durante dos años. La DMO lumbar al finalizar ese tratamiento era baja (T-score: -4,4). Luego de un año de tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día) la fosfatasa alcalina aumentó 20%, y la DMO lumbar aumentó 58% (T-score: -2,2). Caso 2: Mujer de 32 años que consultó a su ginecólogo por dolores óseos. Su DMO lumbar era baja (T-score: -2,4). Había tenido escasa ingesta de calcio durante su niñez y adolescencia, y su madre y su abuela materna tenían osteoporosis. Se documentó hipercalciuria idiopática. No había antecedentes personales ni familiares de nefrolitiasis. Había tomado risedronato 35 mg/semana más un suplemento diario de calcio y vitamina D durante 18 meses; abandonó el tratamiento por falta de mejoría. Iniciamos medicación con indapamida de liberación sostenida, 1,25 mg/día, normalizando la calciuria, y luego con ranelato de estroncio 2 g/día. Durante el tratamiento la osteocalcina sérica (normal de base) aumentó 5 veces, y al cabo de un año la DMO lumbar aumentó 6% (T-score: -2,0). Se plantea la utilización del ranelato de estroncio para tratar osteoporosis en pacientes jóvenes.

Falla ovárica precoz: efecto sobre la masa ósea y el remodelamiento óseo. Respuesta al tratamiento hormonal.

Mastaglia SR², Bagur A², Royer M¹, Soto ML¹, Oliveri B², Onetto C¹, Cortelezzi M¹, Nolting M¹.

1.Programa de Investigación de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 2.Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La falla ovárica precoz (FOP) se caracteriza por amenorrea hipoestrogénica e hipergonadotrófica antes de los 40 años. Es sabido que los estrógenos protegen la densidad mineral (DMO) y la disminución de los mismos a edad temprana, la alteraría. Los objetivos del trabajo fueron: 1) evaluar el efecto *per se* de la FOP sobre la DMO y el remodelamiento óseo y 2) comparar a lo largo de 12 meses el efecto del tratamiento con anticonceptivos hormonales orales (ACO) (etinilestradiol 30 mcg/drospirenona 5 mg) vs. terapia de reemplazo hormonal oral (TRH) (estradiol (E₂) continuo 2 mg/progesterona natural 200 mg cíclica) sobre la DMO en mujeres con diagnóstico de FOP establecido por: E₂ <20 pg/ml (11±6 pg/ml) y FSH >25 UI/ml (85±31 UI/ml) en dos determinaciones con un intervalo de 30-90 días entre cada una de las muestras. Veintiún mujeres (X±DS) de 35±4 años e índice de masa corporal de 25±5 kg/m² fueron invitadas a participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: condición médica o medicación que afecte el metabolismo mineral, TRH y ACO durante el año anterior, enfermedades autoinmunes, contraindicación para recibir tratamientos hormonales, amenorrea primaria, secundaria y/o trastornos anovulatorios. Se evaluó basal y a los 12 meses la DMO de la columna lumbar (CL) y el fémur total (FT) por DXA (Lunar-Prodigy). En suero se midió: calcio, fósforo, FSH, E₂, creatinina, crosslaps (CTX) y fosfatasa alcalina ósea (FAO). En orina de 24 horas: calcio y creatinina. Estudio Basal: La tabla muestra los marcadores de remodelamiento óseo (X±DS).

	n	Edad (a)	CTX (182-411ng/ml)	FAO (31-95UI/l)
FOP	21	35±4	391±174	41±11
Control	10	35±2	296±110	65±16
p		ns	ns	0.001

ns: no significativo

Basalmente no hubo diferencias significativas en el CTX entre los grupos FOP y Control, pero se destaca que el 29% (6/21) de las pacientes con FOP presentaron CTX (602±135 ng/ml) aumentados para sexo y edad. La DMO de CL en las pacientes con FOP fue menor que el grupo control² (1,087 g/cm² vs. 1,180 g/cm²; p<0.05). Seis de las 21 pacientes con FOP presentaron una DMO de CL por debajo de -2DS para sexo y edad. Estudio Longitudinal: Diecinueve de las 21 pacientes ingresaron al estudio longitudinal comenzando con TRH o ACO de acuerdo a su deseo de fertilidad. Doce participantes completaron el seguimiento (7/12 TRH y 5/12 ACO). Una paciente

logró un embarazo durante el tratamiento y una presentó colecistitis. En ambos grupos se observó un incremento significativo de la DMO de CL (Basal 1.090 g/cm^2 vs. 12 meses 1.120 g/cm^2 ; $p < 0.03$) mientras que el FT se mantuvo estable (Basal 0.955 g/cm^2 vs. 12 meses 0.964 g/cm^2 ; NS). No hubo diferencias en la evolución de la DMO en los dos grupos. Una disminución de los niveles séricos de CTX (Basal $450 \pm 184 \text{ ng/ml}$ vs. 12 meses $265 \pm 170 \text{ ng/ml}$; $p < 0.04$) fue observada con ambos tratamientos. No se halló una diferencia significativa en los niveles de FAO y E_2 . Conclusión: Las pacientes con FOP presentaban basalmente una reducción en la tasa de formación ósea y en la DMO de CL. Las terapias hormonales (THR y ACO) incrementaron la DMO a predominio trabecular y disminuyeron la resorción ósea. Ambos tratamientos fueron efectivos y seguros para mejorar la salud ósea en pacientes con diagnóstico de FOP. ¹ Zeni SN et.al. J. Bone Min Res, 2006. ² Vega et.al. Medicina (Buenos Aires), 1993.

2010

Fracturas femorales por insuficiencia: Uso de teriparatida.

Plantalech L¹, Comba F², Morandi A³

1.Servicios de Endocrinología, 2.Traumatología y 3.Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

El uso de bifosfonatos (BF) en el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis es muy difundido. En los últimos años se han descrito fracturas (Fx) diafisarias y subtrocantéricas uni o bilaterales de los fémures y otros huesos, vinculadas al uso prolongado de BF; se las denomina Fx atípicas. Presentamos el caso de una paciente con fracturas bilaterales de ambos cuellos femorales y la respuesta al tratamiento con teriparatida. Caso clínico: Una mujer de 65 años consultó por dolor de cadera izquierda de 9 meses de evolución. Se observó fractura incompleta de cuello femoral izquierdo e incipiente derecha (Fx de Milkman). Se colocó un clavo endomedular y se la deriva por inadecuada consolidación ósea y presencia de Fx de cadera derecha incompleta medial. Se le diagnostica osteoporosis/osteopenia por densitometría ósea (DMO) cuatro años antes y se la trata durante los dos últimos años con alendronato y calcio. Refiere como antecedentes: litiasis renal, hipotiroidismo, hipertensión arterial, antecedentes familiares de cáncer de colon y mama. Se destaca dificultad en la marcha y dolor a la movilización pasiva de ambas caderas. Datos complementarios: Rx de ambas caderas Fx completa subcervical de fémur izquierdo (clavo endomedular) e incompleta del fémur derecho. Engrosamiento de las corticales femorales. DMO Raquis lumbar: $0,854 \text{ mg/cm}^2$, T -2,0/ Femur Total: $0,963 \text{ mg/cm}^2$, T: -0,1. Centellograma óseo captación del radionucleido en ambos cuellos femorales a predominio izquierdo. Laboratorio: PTH 147 (65 pg/ml), 25OHD 16,5 ng/ml, Falc 33 (40-100U I/L) FAO: 25 (10-43 UI/ml), calcemia: 8,4 mg%, fosfatemia 2,5 mg%, N-telopéptidos: 46,7 nm/nmolcr, Ca/cru 0,15. La biopsia ósea (histomorfometría) de cresta ilíaca revela: Disminución del volumen trabecular (7,8%), ausencia de tejido osteoide (Vol y sup osteoide 0%), Idem superficie de resorción ósea, de osteoblastos y osteoclastos. Superficie con doble marcación disminuida (2,9%), superficie con simple marcación incrementada (3,42%), velocidad de mineralización retardada (0.3 micrones/día). Se diagnostica hueso adinámico. Se indica tratamiento con calcio y colecalciferol 100000 UI/bimestral. Mejora la calcemia e incrementa la calciuria, se agrega tiazidas, corrige el hiperparatiroidismo óseo. A los 3 meses se inicia teriparatida 20 U/diarias SC. Se observa a los 6 meses, mejoría radiológica de la Fx derecha y parcial de la izquierda. Disminución de la captación del radiotrazador en la cadera izquierda y ausencia en la derecha de marcación ósea en el centellograma. Incremento de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo. Continúa con vigilancia ortopédica y con el tratamiento con teriparatida, calcio, tiazidas y vitamina D. Conclusión: En este caso se observó fracturas por insuficiencia en ambos cuellos femorales (no clásica) en una paciente con poco tiempo de exposición a BF debida a la presencia de hueso adinámico. El tratamiento con teriparatida fue útil en mejorar la fractura contralateral y formar el callo óseo en el fémur intervenido. La vinculación de Fx atípicas del fémur con el uso crónico de bifosfonatos es controvertida y se postula cierta predisposición a este tipo de fracturas en sujetos con bajo remodelado óseo (previo al tratamiento con BF). Se destaca la importancia de evaluar el tipo de biología ósea antes de indicar potentes BF. La teriparatida activa las unidades de remodelación ósea y es un tratamiento útil para este tipo de fracturas con lenta consolidación ósea.

Evaluación de la microarquitectura ósea en mujeres postmenopáusicas con fracturas atípicas y tratamiento crónico con bifosfonatos.

Zanchetta MB, Spivacow R, Negri A, Buttazzoni M¹, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, y 1.Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: En los últimos cinco años se han reportado casos de fracturas atípicas en pacientes en tratamiento crónico con bifosfonatos. Las características clínicas de dichas fracturas incluyen su aparición atraumática o luego de un trauma mínimo, retardo en la curación y sitios atípicos, entre otros. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue evaluar la microarquitectura ósea usando tomografía periférica de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres postmenopáusicas que presentaron fracturas atípicas cuando se encontraban recibiendo bifosfonatos de manera crónica. **Materiales y métodos:** Identificamos 5 mujeres postmenopáusicas que habiendo recibido tratamiento con bifosfonatos por más de 10 años (media $14,8 \pm 3,9$ años) presentaron una fractura atípica. Tres de las pacientes presentaron fracturas diafisarias del fémur y dos sufrieron fracturas de pelvis. La edad media era de $74,8 \pm 7$ años, el T score medio de columna lumbar era de $-2,4 \pm 0,80$ y en cadera de $-2,0 \pm 0,9$. Ninguna paciente tenía antecedentes de fracturas vertebrales. Comparamos los resultados obtenidos en estas pacientes con 8 mujeres postmenopáusicas sin fracturas que también hubieran recibido tratamiento crónico con bifosfonatos (media $9,6 \pm 4,9$ años) (grupo 2) y con otras 54 mujeres sanas postmenopáusicas sin antecedentes de fracturas ni de tratamientos osteoactivos seleccionadas de nuestra base de datos por similar edad y valores densitométricos (grupo 3). La densidad mineral ósea (DMO g/cm^2) de columna lumbar y cuello femoral fue medida usando densitometría (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA). La densidad mineral ósea volumétrica (mg/cm^3) y los parámetros microarquitectónicos fueron medidos en el radio distal y la tibia usando HR-pQCT (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas por el T test. Cuando la distribución de las variables no era normal, se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en edad, años de menopausia, índice de masa corporal o valores densitométricos entre los grupos. En el radio la densidad cortical en el grupo de las fracturas atípicas fue de $781,9 \pm 85,0$ mg HA/ccm comparado con $850,0 \pm 50,5$ en el grupo 2 (con tratamiento crónico sin fracturas) ($p=0,1643$) y con $791,4 \pm 70,0$ ($p=0,8383$) en el grupo 3 (sin tratamiento) y el grosor cortical fue de $0,462 \pm 0,136$ mm vss $0,625 \pm 0,173$ mm en el grupo 2 ($p=0,102$) y vss $0,546 \pm 0,157$ mm en el grupo 3 ($p=0,25$) respectivamente. En la tibia la densidad cortical en el grupo de las fracturas atípicas fue de $727,8 \pm 81$ mg HA/ccm comparado con $818,8 \pm 51,7$ mg HA/ccm en el grupo 2 (con tratamiento crónico sin fracturas) ($p=0,0338$) y con $784,9 \pm 52$ mg HA/ccm en el grupo 3 ($p=0,19$) y el grosor cortical fue de $0,612 \pm 0,247$ mm vss $0,842 \pm 0,279$ mm en el grupo 2 ($p=0,1591$) y vss $0,815 \pm 0,205$ mm en el grupo 3 ($p=0,413$) respectivamente. **Conclusión:** En el grupo de mujeres con fracturas atípicas la arquitectura cortical parece estar comprometida. Desconocemos si esta tendencia es debido a una respuesta atípica al tratamiento crónico con bifosfonatos o si constituye una característica genética basal de la arquitectura cortical de estas mujeres. Aunque son todas fracturas atípicas, las fracturas diafisarias femorales y las pélvicas pueden no tener la misma fisiopatología. Se necesitan estudios prospectivos para establecer una asociación clara entre las fracturas atípicas y el tratamiento prolongado con bifosfonatos.

Tránsito en el tracto digestivo superior de formulaciones bebibles y sólidas de alendronato. Estudio cuantitativo, randomizado, por Video-deglución.

Gómez Acotto C, Antonelli C, Roldán EJA.

Departamento de Diagnóstico por imágenes y Departamento de Metabolismo Fosfocálcico, Universidad Maimónides, Buenos Aires. Argentina.

A diferencia de la mayoría de las medicaciones que se administran por vía oral, los bisfosfonatos tienen un periodo de absorción muy crítico que depende del tiempo de ayuno pos-toma, generalmente es de solo 30 minutos, probablemente sea menos en la práctica. Las formulaciones

bebibles son convenientes en tomas de intervalos de dosis semanales o mayores, porque evitan las eventuales demoras por adhesión a mucosas que padecen las tabletas, o las típicas variaciones de disgregación y disolución, alcanzando las primeras porciones del intestino en forma rápida. Además, la solución bebible de alendronato se dispone en concentraciones <1% de bajo poder irritante. Con el objeto de mostrar las diferencias entre formulaciones se reclutaron a 24 adultos, voluntarios sanos, quienes en forma randomizada ingirieron una solución bebible de alendronato al 0,7% (Gador SA, Buenos Aires), y una tableta de rápida disolución (Fosamax®). Los sujetos fueron estudiados en posiciones erguida y acostada (3 test cada uno) con un sistema radiológico telecomando de 750Ma, 150Kv, con intensificador de alta resolución y digitalización de imagen con Pinnacle, almacenada a Hp dv 1025 la. Los tiempos de tránsito desde boca a estómago fueron de 3,3 segundos con la solución y de 4,2 segundos con la tableta (test t < 0,0 en posición de pie). De interés fue el hallazgo de 3 hernias hiatales asintomáticas las que no impidieron el tránsito del líquido. En otros 3/72 mediciones el comprimido se disgregó prematuramente en el esófago, mientras que en 2 casos permanecía inalterable en el estómago por más de 20 minutos, justificando la mayor variación en su acceso al sitio de absorción. En conclusión la forma bebible es de rápido acceso al sitio de absorción, en forma más constante optimizando la calidad del tratamiento con alendronato. Visto los numerosos reportes de variaciones y la existencia de comprimidos de baja calidad de disgregación (Epstein S 2005, Dansereau 2008 y 2009, Pelegrini 2009) se sugiere el uso de formas bebibles para garantizar la disposición de una mejor cuota de alendronato. Además, el estudio de video-deglución debiera considerarse en usuarios de tabletas, porque puede explicar el motivo de respuestas clínicas pobres o la intolerancia digestiva en algunos pacientes; siendo estos problemas asintomáticos y de una frecuencia mayor a la pensada en la práctica.

2011

Uso de ranelato de estroncio en tratamiento de osteoporosis en pacientes jóvenes: seguimiento a 5 años de un paciente.

Chiarpenello J.

1. Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario. 2. Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario. Rosario. Argentina.

El ranelato de estroncio constituye una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. Su acción es ejercida, por un lado, a través de la estimulación de los osteoblastos (promoviendo la formación ósea), y por otro lado inhibiendo la actividad osteoclástica (acción antirresortiva). Su seguimiento a 10 años hace que constituya una herramienta terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil. Unos años atrás publicamos con el Dr. Ariel Sánchez su utilización en pacientes jóvenes y su eficacia terapéutica en los mismos. El objetivo del presente trabajo es comentar el seguimiento a 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio de un adulto joven con osteoporosis secundaria como consecuencia de un panhipopituitarismo que persistió con osteoporosis a pesar del tratamiento de su hipogonadismo. Se trata de un varón de 27 años con deficiencia anterohipofisiaria tratado con hidrocortisona y levotiroxina. Consultó por fenotipo prepuberal y baja talla; la edad ósea estaba atrasada, pero ya había cierre de los cartílagos de crecimiento, razón por la que no se le indicó tratamiento con hormona de crecimiento, habiéndose documentado la deficiencia de este eje. Luego de llevar dos años de tratamiento de 100 mg/mes de testosterona i.m. la DMO lumbar era baja (L2-L4: 0,501 g/cm²; T-score: -4,4, Z-score: -4,14). Al año de tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día) la fosfatasa alcalina aumentó 20%, y la DMO lumbar aumentó 58% (T-score -2,2), y al cabo de 5 años de tratamiento su densidad mineral ósea continuó en franca mejoría (L2-L4: 0,987 g/cm²; T-score -1,05, Z-score: -0,60). El paciente no presentó efectos secundarios durante todo el período de seguimiento. El tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes jóvenes con osteoporosis secundaria demostró ser una opción terapéutica eficaz.

Disminución del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con bisfosfonatos luego de una fractura de cadera.

Diehl M¹, Beratarrechea A², Pace N², Saimovici J³, Trossero A², Plantalech L¹.

1.Sección Osteopatías Metabólicas, 2.Área de Programas Médicos, 3.Sección Medicina Domiciliaria, 1.Servicios de Endocrinología y 2,3 Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La fractura de cadera (FC) se asocia con una alta tasa de mortalidad a largo plazo (18 al 40% según diferentes autores). Un bajo porcentaje de pacientes (<30%) recibe tratamiento para osteoporosis luego de una FC. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto sobre la mortalidad de un programa destinado a facilitar el acceso al tratamiento por osteoporosis en pacientes internados por FC. **Población y métodos:** Se compararon las tasas de mortalidad de dos cohortes de pacientes con FC de períodos diferentes, siguiendo los mismos criterios de inclusión (CIE-9, códigos 820-821). Se evaluaron los pacientes mayores de 50 años internados por una FC en los períodos 01/07/05 a 31/12/06 (C05-06) y 01/07/08 a 31/12/09 (C08-09). Los pacientes que presentaron una FC a partir de julio de 2008 fueron evaluados durante la internación. Se les ofreció participar de un programa multidisciplinario con el objetivo de facilitar el tratamiento de la osteoporosis con calcio, vitamina D y bisfosfonatos (BF) y prevenir futuras caídas. Los datos sobre el estado vital, comorbilidades (índice de Charlson) antes de la FC y tratamiento de los pacientes se obtuvieron del registro de la historia clínica electrónica. Se evaluó la sobrevida en tres grupos: C08-09 que aceptaron participar del programa, C08-09 que no aceptaron y C05-06. Se analizó la sobrevida de los pacientes hasta los 30 meses mediante el método de Kaplan y Meier. Se utilizó el test de Breslow-Gehan para comparar las curvas de sobrevida. Se evaluaron los factores que predicen muerte en ambas cohortes mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox uni y multivariado. **Resultados:** Se incluyeron 252 pacientes en la C05-06 y 252 en la C08-09 con una edad promedio de 79,5±8,1 y 81,5±7,2 años (p 0,04), sexo femenino 78,9% y 83,3%, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar: fractura clínica previa (28,3 y 33,6%), tratamiento previo con BF (23 y 18,3%), comorbilidades (índice de Charlson ≥3: 30,9% vs 31,3%) y mediana de días de internación (7,5 vs 6,9 días) en ambas cohortes. El 44% (n=141) de los pacientes de la cohorte C08-09 aceptó participar del programa. La proporción de pacientes que recibieron BF después de la FC fue del 25,4% en C05-06 vs 48,9% en C08-09 (p<0,001). La pérdida de casos en el seguimiento fue 4,37% en C05-06 vs 0,79% en C08-09 (p 0,01). La sobrevida en C08-09 que aceptó participar del programa vs C08-09 que no aceptó y C05-06 fue 12 meses: 97,2% (IC 91,7-99,1), 90% (83,7-93,9), 89,9% (85-93) y 30 meses: 94,2% (87,5-97,3), 78,7% (69-85,7), 81,4% (75,7-85,9) respectivamente (p<0,0055). Las variables asociadas a mortalidad en el análisis multivariado de ambas cohortes fueron: edad por año de incremento HR 1,06 (IC 1,02-1,1 p<0,001), diabetes HR 1,96 (IC 1,09-3,52 p=0,024), demencia HR 2,17 (IC 1,36-3,49 p=0,021) y tratamiento con BF luego de la FC HR 0,09 (IC 0,03-0,26 p<0,001). **Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con FC que recibió bisfosfonatos aumentó luego de la implementación de un programa para facilitar el acceso al tratamiento de la osteoporosis. La mortalidad fue menor en la población que participó del programa. El tratamiento con BF luego de una FC se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad en ambas cohortes. La población de mayor edad y con comorbilidades como demencia y diabetes constituyó el grupo de mayor riesgo. Consideramos importante desarrollar estrategias para mejorar el tratamiento de la osteoporosis luego de una FC.

Evaluación de la microarquitectura ósea en mujeres con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.

Zanchetta MB, Gurne S, Silveira F, Galich AM, Diehl M, Buttazzoni M, Fernandez C, Bogado C, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólica (IDIM), Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

En los últimos años se ha descripto una asociación entre fracturas atípicas subtrocantéricas o diafisarias del fémur y el uso prolongado de bisfosfonatos. Esta asociación no es necesariamente causal. La patofisiología de estas fracturas es aún desconocida. Nuestro objetivo primario fue describir la microarquitectura ósea mediante tomografía periférica de alta resolución (HRpQCT) en

pacientes con fracturas atípicas del fémur y uso prolongado de bisfosfonatos. En segundo lugar, comparar los resultados obtenidos con dos grupos controles de mujeres postmenopáusicas de similar edad, IMC y densidad mineral ósea seleccionados de nuestra base de datos: unas crónicamente tratadas con bisfosfonatos (grupo 2) y otras vírgenes de todo tratamiento osteoactivo (grupo 3). Ninguna mujer tenía antecedentes de fracturas osteoporóticas previas ni enfermedades o tratamientos que pudieran afectar el metabolismo óseo. Identificamos 11 mujeres postmenopáusicas (74,0±7,5 años de edad, IMC 26,0±2,6 y T-score CF -2,1±0,9) que padecieron una fractura atípica del fémur durante tratamiento crónico con bisfosfonatos (promedio 12,8±5,4 años de tratamiento). Todos los criterios mayores definidos por el grupo de trabajo de la ASBMR (localización en la región subtrocantérica o diafisaria, orientación transversa u oblicua, ausencia o mínimo traumatismo, aguja medial cuando la fractura es completa y ausencia de conminución) debían estar presentes para identificar una fractura como atípica. También se consignaron las características clínicas de las fracturas. Comparamos los parámetros volumétricos y estructurales obtenidos por HRpQCT (XtremeCT; Scanco Medical AG) en radio y tibia en estas 11 mujeres con 31 mujeres del grupo 2 (70,1±5,4 años; IMC 24,6±1,8; T-score CF -1,8±1,0; 8,9±3,6 años de tratamiento) y con 54 mujeres del grupo 3 (70,3±3,1 años, IMC 26,9±3,3; T-score CF -2,0±0,7). Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando T test y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. No encontramos diferencias significativas en la edad, años desde la menopausia, IMC y masa mineral ósea (T-scores CF) entre los tres grupos. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros obtenidos por HRpQCT entre los grupos tratados con bisfosfonatos. La única diferencia significativa fue un mayor grosor trabecular (*Trabecular thickness* 0,064±0,007 vs 0,058±0,01 $p=0,01$ y 0,071±0,010 vs 0,063±0,012 $p=0,04$ en radio y tibia respectivamente) en el grupo de pacientes con fracturas atípicas comparados con las mujeres sin antecedentes de tratamiento con bisfosfonatos (grupo 3). Esta diferencia puede ser debida a la disminución del remodelado óseo en pacientes con tratamiento antirresortivo. Las pacientes que padecieron fracturas atípicas del fémur durante tratamiento prolongado con bisfosfonatos no presentaron diferencias significativas en la microarquitectura ósea del radio y la tibia comparadas con mujeres de similares características, tanto con tratamiento prolongado con bisfosfonatos como sin él, que no hayan sufrido este tipo de fracturas. Estos hallazgos deben ser confirmados en un mayor número de pacientes.

Toxidermia por ranelato de estroncio: un caso clínico.

Galich AM, Franco M.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: El ranelato de estroncio (RE) es usado por vía oral para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas jóvenes y afeadas. Presenta buena tolerancia y escasos efectos adversos, la mayoría gastrointestinales al inicio de la terapia. Se han reportado reacciones cutáneas de hipersensibilidad leves y graves como DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): dolor abdominal, vómitos, irritación de mucosas, estado confusional, dolor muscular, edemas periféricos, alteraciones renales y hepáticas e hiperreactividad bronquial. Se presenta una paciente con antecedentes alérgicos, tratada con RE que desarrolló toxicodermia aguda generalizada. **Caso clínico:** Mujer de 76ª con antecedentes de hipotiroidismo post iodo radiactivo por hipertiroidismo (enfermedad de Graves Basedow) a los 30ª, tratada con levotiroxina 75 µg/día. Rinitis alérgica con hipereosinofilia crónica. Se diagnosticó osteoporosis a los 61ª por fractura de húmero D luego de caída desde su altura. Presentó T-score -3.2 en fémur total y -3.3 en columna lumbar. Se descartaron causas secundarias. Recibió diferentes esquemas de bisfosfonatos (orales e intravenosos) durante varios años con buena tolerancia. Bajo dicho tratamiento fracturó D7. Inició RE en febrero 2011. Refirió sabor metálico inicial, posteriormente ageusia. A 15 días de iniciado RE desarrolló prurito en región cervical y torácica anterior. Evolucionó con eritrodermia que se exacerbó por exposición solar. Suspendió RE luego de 29 dosis de 2 g. Fue internada por eritrodermia corporal generalizada, con compromiso de palmas de manos y plantas de pies y marcado malestar general. Eutérmica, normotensa con función renal y hepática normales. En el hemograma se evidenció leucocitosis (24.680/mm³) con hipereosinofilia (44%). Fue tratada con altas dosis de corticoides (meprednisona 40 mg/día) y clorhidrato de hidroxisilina (Ataraxone) 75 mg/día. La

biopsia de las lesiones cutáneas de abdomen y muslo comprobó infiltrado dérmico de mononucleares considerado como toxidermia. Evolucionó favorablemente. Continuó con corticoides durante 2 meses en descenso progresivo y lento. Presentó descamación cutánea generalizada en coincidencia con mejoría de las lesiones. Los leucocitos disminuyeron progresivamente (20240 , 14.800 , 12.300 , $11.800/\text{mm}^3$) similar a eosinófilos hasta sus valores históricos (13%). La sustitución tiroidea (TSH= $1,61 \mu\text{U/ml}$) y PTH (61 pg/ml) fueron normales. La función renal se mantuvo estable (creatinina $0,71$ - $0,85 \text{ mg/dl}$). Calcio, fósforo y N-telopéptidos fueron normales. Reinició alendronato para prevención ósea por altas dosis de corticoides crónicos. Continuó con aporte de calcio alimentario y vitamina $\text{D}_2 = 16.800 \text{ UI/semana}$. Conclusiones: La toxicidad cutánea por RE se presenta 2-6 semanas luego de iniciado el tratamiento. La etiología es desconocida. Generalmente la suspensión de RE no es suficiente para aliviar los síntomas y es necesaria la administración de corticoides en altas dosis por períodos prolongados. La toxidermia puede ser moderada como en este caso o muy grave (DRESS) poniendo en riesgo la vida. Consideramos que la presencia de hipereosinofilia y diátesis alérgica previa deben alertar sobre la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad a la droga.

Efecto de ranelato de estroncio (RE) sobre DMO de mujeres postmenopáusicas al año.

Galich AM, Macías J.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: RE es útil para el tratamiento de osteoporosis. Su mecanismo de acción es dual, estimulando la formación y disminuyendo la resorción ósea. Reduce las fracturas vertebrales (FxV) y no vertebrales en mujeres jóvenes (50-65a) y añosas (>70a). Mejora la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y fémur total (FT). Existe relación inversa entre incremento de DMO de CF e incidencia de FxV. Esta ganancia de DMO se atenúa con la administración previa de bisfosfonatos. Nuestro objetivo fue evaluar retrospectivamente la respuesta de DMO en mujeres de la Ciudad Autónoma y Gran Buenos Aires asistidas en el Hospital Italiano (HI) y tratadas con RE. Materiales y Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Se seleccionaron de las historias clínicas electrónicas (HCE), entre Enero 2007 y Abril 2009, mujeres postmenopáusicas (MP) con osteoporosis u osteopenia (T-score < -2.5 ó > -2.5 respectivamente) y que adquirieron RE en el HI. Se incluyeron MP tratadas por un período superior a 6 meses continuos. Mediante revisión manual se validó el criterio de selección y se recabaron los datos según los problemas activos y las evoluciones de HCE. Se tomaron valores de DMO basal (b) y al año de tratamiento (a) de CL, CF y FT. Para cada localización, se calcularon delta absoluto ($\text{DMO}_a - \text{DMO}_b$) y relativo $[(\text{DMO}_a - \text{DMO}_b)/\text{DMO}_b]$. Se consideró éxito (efecto positivo) si la diferencia relativa era mayor a 1%. Se determinó la tasa de éxito cada 100 personas. Se analizaron las MP divididas en grupos de edad (> ó < 65 años, G1 y G2 respectivamente) y en respondedoras o no (éxito y no éxito). Las variables continuas se expresaron con media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo según distribución. Las variables categóricas, en n y porcentaje (%). Se realizó t test para muestras dependientes en la comparación de las DMO_b y DMO_a . Se consideró significativo $p < 0,05$. Las estimaciones se realizaron utilizando STATA 8. Resultados: Se evaluaron 199 MP; 136 recibieron RE >6m. Se excluyeron 5 que no presentaban DMO_a . La edad mediana de las 131 MP fue 76 años (rango intercuartilo 67-82) e índice de masa corporal promedio, $24,98$ (DE $3,75$). Presentaron osteoporosis 67,9%; fracturas: 42%; realizaron actividad física: 35,9%; terapia de reemplazo hormonal: 10,7% y tratamiento previo con bisfosfonatos (TBP) 87%. La duración de TBP fue $50,88$ (DE $34,38$) meses, los más usados, alendronato (61%) y pamidronato (42%). No recibieron TBP 17 MP (13%). En la población total, el incremento de DMO_a CL fue $0,023 \text{ g/cm}^2$ (2,7%), estadísticamente significativos ($p < 0,000$) y correspondientes a una tasa de éxito del 61,7%. En FT y CF, los deltas absolutos fueron $0,003$ y $0,006 \text{ g/cm}^2$ respectivamente, no significativos ($p = 0,353$ y $0,11$). Las tasas de éxito fueron 45,2% y 51,2%, respectivamente. La edad mediana de G2 fue 60 años (55-62,25) y de G1, 80 años (74,5-83). No hubo diferencia en los datos bioquímicos de ambos grupos. El 63,3% de G2 recibió TBP durante $35,2 \pm 34,6 \text{ m}$ y el 94,1% de G1 durante $55,5 \pm 33,05 \text{ m}$. El incremento de DMO CL en G2 fue 1,66% (DE 4,38) y 2,98% (DE 4,55) para G1, $p = 0,089$. Las MP respondedoras ($n = 74$), incrementaron DMO CL $0,046 \pm 0,027 \text{ g/cm}^2$ ($5,4 \pm 3\%$) $p < 0,001$, en CF

$0,033 \pm 0,026 \text{ g/cm}^2$ ($4,7 \pm 3,6\%$), $p=0,053$ y en FT $0,027 \pm 0,02$ ($3,9 \pm 3,0\%$), $p=0,292$. No hubo diferencias en TPBs ni bioquímica ni datos antropométricos entre respondedoras o no. Conclusiones: RE aumentó DMO de CL significativamente con tasa de éxito de 61,7%. No hubo diferencias significativas en CF ni FT. No hallamos predictores de respuesta para DMO. Nuestros datos concuerdan con la literatura. Probablemente el TBP suprime el remodelado óseo e impide la captación de RE y la acción anabólica. La falta de respuesta del tejido cortical (cadera) correlaciona con su menor actividad metabólica. Podría requerirse tiempo más prolongado para observar efectos o se trataría de PM resistentes a las terapias.

Tratamiento de osteoporosis con PTH 1-34 (PTH).

Sarli MA, Rey PG, del Valle EE, Spivacow RF, Zanchetta MB.

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

En nuestro país tenemos mucha experiencia en el uso de bisfosfonatos, pero no existen reportes asistenciales sobre el uso de PTH en el tratamiento de osteoporosis primaria. El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia sobre el tema. Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con osteoporosis primaria tratados con PTH. Se registró: edad, sexo, tiempo de tratamiento, motivo de la indicación (indicación primaria o persistencia de riesgo de fractura luego de un tratamiento prolongado con bisfosfonatos), número y localización de fracturas, valores densitométricos basales y sus controles semestrales, datos bioquímicos basales y sus controles trimestrales. Evaluación bioquímica: calcemia (Método: ISE. 8,5-10,5 ng/ml), calciuria (Método: ISE. Mujeres 160-220 mg/24 hs. Varones 180-300 mg/24 hs), fosfatasa alcalina total (FAL. Método: colorimétrico. 90-280 UI/l), fosfatasa alcalina ósea (FAIO. Método: precipitación con pectina. 20-48%), osteocalcina (BGP). Método: electroquimioluminiscencia. Mujeres: 11-43 ng/ml. Varones 14-42 ng/ml) y β crosslaps (CTX). Método: electroquímio-luminiscencia. Mujeres Posmenop: $556 \pm 226 \text{ pg/ml}$. Varones 50-70 años: $304 \pm 200 \text{ pg/ml}$. >70 años: $394 \pm 230 \text{ pg/ml}$). Las variaciones densitométricas y de los parámetros bioquímicos se evaluaron mediante test de student para muestras apareadas, se consideró significativo $p < 0,005$. Se registraron los efectos adversos y se analizó la incidencia de hipercalcemia e hipercalciuria. Resultados: Se incluyeron treinta y un pacientes (veintinueve mujeres y dos varones). Edad: $69,77 \pm 8,57$ años. La duración del tratamiento fue de seis meses en nueve pacientes, doce meses en cinco pacientes y dieciocho meses en diecisiete pacientes. En tres pacientes fue una indicación primaria y en veintiocho se indicó por persistir el riesgo de fracturas. Seis pacientes sin fracturas y veinticinco pacientes con ochenta y dos fracturas (3,28 fracturas/paciente): una cadera, cuatro costillas, dos muñecas y el resto vertebrales. DMO columna lumbar: basal $0,811 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$ (T $-3,12 \pm 1,07$) y se incrementó significativamente a los seis meses $0,865 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$, permaneciendo hasta el final del tratamiento $0,864 \pm 0,128 \text{ g/cm}^2$ (T $-2,75 \pm 1,00$). ΔDMO $14,77 \pm 10,74\%$ en dieciocho meses. DMO cuello de fémur: basal $0,663 \pm 1,04 \text{ g/cm}^2$ (T $-2,51 \pm 1,04$) y aumentó gradualmente hasta llegar a los dieciocho meses a $0,679 \pm 0,09 \text{ g/cm}^2$ (T $-2,29 \pm 1,16$) $p=0,087$. ΔDMO $3,88 \pm 3,60\%$ en dieciocho meses. Calcemia: basal $9,61 \pm 0,42 \text{ mg\%}$, se elevó gradualmente hasta ser significativo a los doce meses: $9,92 \pm 0,40 \text{ mg\%}$ (P=0,04) permaneciendo elevada hasta el final del tratamiento. Calciuria: basal $163,73 \pm 43,77 \text{ mg/24 hs}$, se elevó a $231,75 \pm 95,57 \text{ mg/24 hs}$ a los nueve meses ($p=0,78$) regresando luego a los niveles iniciales. FAL y FAIO: basal $179,42 \pm 57,22 \text{ UI/l}$ (FAIO $39,47 \pm 12,20\%$), se elevó significativamente desde los tres meses alcanzando su cenit a los seis meses $249,77 \pm 68,80 \text{ UI/l}$ (FAIO $49,45 \pm 11,95\%$) y descendiendo luego. CTX: Basal $344,43 \pm 183,66 \text{ pg/ml}$, sus valores se incrementaron a partir del tercer mes $587 \pm 431,82 \text{ pg/ml}$ ($p=0,025$) para descender a niveles iniciales posteriormente. Efectos adversos: una paciente refirió náuseas, mialgias, cefaleas, poliuria, astenia e hipotensión. En 7,14% se constató hipercalcemia y en 17,39% hipercalciuria. Conclusiones: Los pacientes tratados con PTH experimentaron cambios significativos de la DMO de columna lumbar desde los seis meses de tratamiento, mientras que los cambios de la DMO de cadera fueron graduales y tendieron a ser significativos recién a los dieciocho meses de tratamiento. Los cambios densitométricos se acompañaron de variaciones significativas en calcemia, calciuria y marcadores de recambio óseo. El tratamiento fue seguro y con escasos efectos adversos.

Densidad mineral ósea lumbar en niños con distrofia muscular de Duchenne tratados con corticoides.

Tau CC¹, Viterbo GL¹, Monges S², Castagneto J¹.

1. *Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan*, 2. *Neurología Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*.

La reducción de la movilización y el tratamiento con corticoides como terapia adjunta, pueden causar un impacto deletéreo sobre la masa ósea con osteoporosis y fracturas en niños con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Estudiamos la densidad mineral ósea lumbar L2-L4 (DMO) en 16 niños con DMD tratados con deflazacort o metilprednisona, y su relación con la edad, duración de la inmovilización, duración y dosis acumulada de corticoides, número de fracturas, e ingesta de calcio por lácteos. La densidad mineral ósea lumbar fue medida por densitometría ósea con rayos X (Lunar, Prodigy). La edad promedio de los niños ($\pm$ DS) fue $11,5 \pm 3$ años (rango 6,3-18,2 años). Los pacientes estaban recibiendo deflazacort (0,9 mg/kg.día, n=10) o metilprednisona (0,75 mg/kg.día, n=6) durante $3,8 \pm 2,1$ años (rango 0,75-7 años), vitamina D de 300 a 2400 UI, y suplemento de calcio de 0,25 a 1 g/día. Se midieron en suero: calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FAL), PTH y en orina: calcio (uCa) y D-piridolina/creatinina (uD-Pyr). El promedio del Z-score de peso fue $-0,15 \pm 1,16$ (rango -1,70 a 2,65). En 9 niños que pudo medirse la talla, el promedio de Z-Score fue: $-1,69 \pm 0,95$ (rango -2,7 a -0,08). Ocho niños se movilizaban en sillas de ruedas (edad promedio: $13,4 \pm 2,6$ años). La edad promedio en que dejaron de caminar fue $10,9 \pm 1,5$ años. El tiempo de su inmovilización fue de $2,3 \pm 2,2$ años. La ingesta de calcio por la dieta fue de 594 ± 221 mg/día. Se constataron fracturas de huesos largos en dos pacientes, y aplastamientos vertebrales en siete (dos de ellos podían caminar). El número de fracturas estuvo positivamente correlacionado con la dosis acumulada de corticoides. La dosis acumulada de corticoides fue de $28,5 \pm 20,3$ g (rango 6,3-68,4 g). El promedio del Z-score de la DMO fue $-2,5 \pm 1,6$, rango de -5,9 a -0,4. El Z-score de la DMO fue menor de -2 en nueve pacientes (56%), y entre -1 y -2 en cuatro pacientes (25%). El Z-score de la DMO estuvo inversamente correlacionado con la edad ($p < 0,000$), la duración de la inmovilización ($p < 0,02$), la duración del tratamiento corticoideo ($p < 0,001$), y la dosis acumulada de corticoides, tanto en los pacientes que recibían deflazacort como en los que recibían metilprednisona ($p < 0,000$). Los pacientes con aplastamientos vertebrales tuvieron menor DMO (Z-score: $-3,78 \pm 1,26$, $p < 0,006$). Los valores de laboratorio de Ca, P, FAL y PTH fueron normales. La calciuria estuvo elevada en seis pacientes (cuatro de ellos se hallaban en silla de ruedas), y otros cuatro pacientes tuvieron valores elevados de uD-Pyr (tres de ellos estaban inmovilizados). En resumen, los niños con DMD estudiados, presentan osteoporosis severa. La menor DMO estuvo correlacionada con la duración de la inmovilización, la duración y la dosis acumulada de corticoides.

La utilización de bisfosfonatos en el implante dental e injerto óseo cadavérico.

Montangero V, Algamiz C, Pelegrino C.

Instituto de Tecnologías Especiales, Universidad Abierta Interamericana Sede Regional Rosario, Argentina.

En este trabajo se muestran los resultados de la utilización de bisfosfonatos, pamidronato y alendronato en el pre quirúrgico de la colocación de implantes dentales y de injertos de hueso cadavérico INCUCAI Universidad de Córdoba. Los pacientes fueron estudiados con ortopantomografía y radiovisiografía donde presentaban: grupo 1 y 3: osteopenia focalizada; grupo 2: carencia de tejido óseo con osteopenia circundante post exodoncia. El grupo 1 muestra los resultados obtenidos de 13 con maxilares osteopenicos focalizados tratados con pamidronato Aminomux cápsulas 6 meses previos y seis meses posteriores a la colocación del implante, con la carga de la corona respectiva. El grupo 2 se muestran los resultados de 13 pacientes tratados antes de recibir un injerto óseo cadavérico INCUCAI con alendronato Marvil 70 solución estos pacientes presentaban, carencia de tejido óseo y osteopenia circundante post exodoncia. El grupo 3 muestra los resultados de 33 pacientes tratados con alendronato Marvil 70 solución en el pre implante dental por osteopenias focalizadas en maxilares.

2012

Bioequivalencia y diferencias entre formulaciones sólidas y líquidas de un bisfosfonato.

Gómez Acotto C, Antonelli C, Flynn D, Mc Daid D, Roldán EJA.

Departamento Fosfo-Cálcico, Universidad Maimónides, Buenos Aires y Xeolas Ltd, Dublin.Ireland.

Los bisfosfonatos de administración oral tienen muy baja tasa de absorción y un tiempo muy corto para hacerlo que está limitado por la ingesta de alimentos o bebidas. Significa que la fracción absorbible ocurre sólo en los 30-60 minutos de ayuno post-toma. Esto crea en la práctica del uso de tabletas diversas situaciones que afectan la calidad del tratamiento y sus resultados. Por ese motivo desarrollamos una fórmula bebible con aspecto naranja, sin el agregado de agua externa (que suele tener un contenido mineral incierto) y bajo contenido total en sodio. En un estudio controlado con grupos cruzados 2x2, en 106 varones sanos de 26,7±8 años de edad se compararon las tabletas de 70 mg de alendronato (At) del desarrollista con la solución de 70 mg/100 ml bebible (Ab), en condiciones regulatorias (EMA, agencia Europea) que incluye 4 horas de ayuno post-toma. A distintos tiempos se determinó la excreción urinaria de alendronato por HPLC (Shimadzu LC-10AS) siendo la acumulación a las 36 horas post ingesta de 124,4 µg para At y de 121,9 µg para Ab, con un margen de variación comparativa (ANOVA y Hodges-Lehmann) de 82-106% (bioequivalentes). En estas condiciones la tasa de excreción máxima (Rmax) fue de 41,9 µg/ml y 37,1 µg/ml respectivamente, también en el rango de 82-106% (bioequivalentes). Al sub-analizar el período más crítico, es decir la primera hora post-toma se observa una concentración urinaria en promedio similar de 190±302 µg/ml con At de 177±205 µg/ml para Ab, no significativa (p=0,73), pero la variación comparada por test F (varianza) es significativamente menor (p<0,05) con el Ab (-32%), por lo que el valor promedio con esta formulación bebible se alcanza con absorciones más constantes y menos picos extremos (de probable exceso o falta de absorción). En todos los demás períodos no hay diferencias entre grupos. En un segundo test controlado con grupos de múltiples tratamientos, con voluntarios sanos de 52 (39-68) años de edad, se agregaron mínimas cantidades de contrastes a las formulaciones para su estudio radiológico por videodeglución (Pinnacle DC1000 MPEG 2) en un total de 72 estudios. El tiempo de llegada al estómago de At fue de 31 segundos de pie y 73 segundos cuando el sujeto está acostado, y de 7 segundos y 8,4 segundos respectivamente al tomar Ab (cola del bolo líquido), mientras que la varianza con At superó el tiempo confiable de observación de 480 segundos con At (determinado por la experiencia del evaluador radiológico con el método), la misma fue de 72 y 60 segundos con Ab. La desintegración gástrica de At ocurrió en menos de 4 minutos en ambas posiciones con una varianza de 14 y 23 minutos, incluso reportándose un caso de no desintegración, otro que demoró 17 minutos intacto, y otros tres casos de “estallido” asintomático de la tableta en el esófago. El acceso de Ab (cabeza del bolo) al intestino fue en promedio de 2 minutos en ambas posiciones con un máximo de 7,4 minutos (varianza) en la posición de pie. Significa que cuando se administra Ab el alendronato es dispuesto en el sitio adecuado de absorción en todos los casos y posiciones en un tiempo inferior a los 10 minutos, quedando luego un lapso suficiente de ayuno para garantizar una absorción adecuada. Cabe considerar que al estar la totalidad del alendronato en forma soluble en Ab, la disposición de una fracción del bolo en el duodeno es suficiente. Mientras que las tabletas si bien en su mayoría se disgregan rápidamente, ocurren casos de disolución esofágica (eventos adversos) o de disolución tardía (falta de absorción) en coincidencia con la mayor variación observada en la primera hora desde la toma en el estudio de bioequivalencia. Se concluye que la administración de alendronato en líquido minimiza los eventos fármaco-cinéticos indeseables que afectan la absorción del producto activo, demostrado en condiciones de estudio clínico controlado y contra la tableta de referencia. Por lo que en la práctica las ventajas se esperan que sean mayores aún, y que durante el uso cotidiano los pacientes tratados con Ab puedan remedar los resultados que se describen en los estudios clínicos bajo condiciones controladas.

Evaluación de la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses del uso de ranelato de estroncio (RS) en pacientes previamente tratadas con bisfosfonatos (BP)

Premrou MV, Pelegrin C, Torrecilla I, Maffei L.

Consultorios Asociados de Endocrinología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Los bisfosfonatos son el tratamiento de primera línea en la osteoporosis, su mecanismo de acción principal es la inhibición de la resorción ósea, pero su uso en forma prolongada se ha asociado con una inhibición del *turnover* óseo y un posible mayor riesgo de fracturas. El ranelato de estroncio es una droga de acción dual con un estímulo en la formación, además de la inhibición de la resorción ósea. Muchos pacientes con osteoporosis severa deben recibir tratamiento en forma prolongada y es frecuente el cambio en los esquemas de tratamiento. Previamente hemos publicado una mejoría densitométrica al año de tratamiento con RS luego del tratamiento prolongado con BP. **Objetivos:** El objetivo primario de este trabajo fue evaluar la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses de tratamiento con RS, y en forma secundaria, evaluar si existen diferencias en la respuesta obtenida entre los 12 y 24 meses. **Material y métodos:** Se estudiaron a mujeres postmenopáusicas que habían recibido más de 3 años consecutivos de tratamiento con BP, con empeoramiento o mantenimiento de la densitometría ósea (DMO) y que debían continuar tratamiento para su osteoporosis. Se realizaron DMO de raquis lumbar y de cuello femoral (CF), al inicio, a los 12 y a los 24 meses. **Resultados:** Fueron consideradas un total de 63 pacientes con una media de edad de 64,83 años (48-86 años). La DMO (expresada en g/cm) lumbar basal media (n= 59) fue de 0,813 (IC 95% = 0,790-0,837), de 0,837 a los 12 meses (n=56; IC 95% = 0,811-0,863) y de 0,892 a los 24 meses de tratamiento (n=21; IC 95% = 0,852-0,934). La DMO en CF basal media (n=58) fue de 0,676 (IC=0,650-0,701), de 0,708 (n=56; 0,684-0,732) a los 12 meses, y de 0,737 (n=19; IC=0,692-0,782) a los 24 meses. Al comparar la DMO en los distintos periodos se observaron los siguientes aumentos medios: 3,53% de lumbar al año respecto del basal (0,836 vs 0,811; p=0,001); de 4,51% de lumbar a los 2 años, respecto del basal (0,891 vs 0,813 respectivamente; p<0,001); de 2,53% de lumbar a los 2 años respecto de lumbar al año (0,892 vs 0,858 respectivamente; p=0,02); de 3,57% del CF al año respecto del basal (0,705 vs 0,608, respectivamente; p=0,001); 3,71% del CF a los 2 años respecto del basal (0,736 vs 0,667; p=0,002); y de 1,37% del CF a los 2 años respecto del CF al año (0,746 vs 0,726; p=ns). (*) prueba t para muestras pareadas. **Conclusiones:** Respecto del valor basal, la DMO en raquis lumbar y en cuello femoral fue significativamente más elevada tanto a los 12 como a los 24 meses de tratamiento con RS, siendo aún más significativa a los 24 meses. Con el uso prolongado de bifosfonatos se encuentra muy inhibido el *turnover* óseo; el RS se depositaría con más facilidad en hueso nuevo y eso explicaría la mejoría de los parámetros con un mayor tiempo de tratamiento. Consideramos que en pacientes con osteoporosis luego del uso prolongado con BP el RS ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz y bien tolerado.

Encuesta de satisfacción sobre el uso de carbonato de calcio en forma de emulsión (Pluscal Mousse®) en pacientes pediátricos.

Cassinelli HR¹, Troiano M¹, Lombardo M², Garrido R².

1.División de Endocrinología Hospital de Niños R Gutierrez, Buenos Aires, Argentina. 2.Dirección Médica Nobeltri.

Es ya conocido que para adquirir el pico de masa ósea durante la infancia y adolescencia, se requiere un aporte adecuado de calcio con la ingesta diaria de alimentos. Estos requerimientos normalmente se ven afectados cuando hay patologías o medicaciones que pueden afectar dicho aporte: uso de corticoides, falta de hormona paratiroidea, enfermedades genéticas o adquiridas, que afectan al hueso. El uso de suplementos que contienen sales de calcio, la mayoría de las veces no son tolerados por los pacientes pediátricos. Ya sea por el sabor, la cantidad de comprimidos que deben utilizar, y/o el tamaño de los mismos. **Objetivo:** Para evaluar la tolerancia y la respuesta al tratamiento con carbonato de calcio administrado en forma de emulsión (como Pluscal Mousse®), se realizó una encuesta de satisfacción en pacientes pediátricos que requerían el aporte de calcio como parte de su tratamiento. **Pacientes y Método:** Se evaluaron 43 pacientes pediátricos (18 mujeres), con edad media de 11,9±4,7 años, y que requerían el uso de suplemento

de calcio. De los 43 pacientes incluidos en esta encuesta, 29 (67,4%) recibían carbonato de calcio previamente, en forma de comprimidos, con una dosis media de $985,4 \pm 438,2$ mg/día. Veintiún pacientes recibían además vitamina D, y 5 pacientes recibían bisfosfonatos asociados. Los cuales no fueron modificados con el inicio de la emulsión. De los que recibían calcio antes de iniciar la emulsión, la cantidad media de comprimidos consumida era de 2,0 comp/día, equivalente a 1046 ± 486 mg de calcio elemental por día. La cantidad media de cucharadas de la emulsión utilizada fue de 1,8 cucharadas/día, equivalente a 890 ± 454 mg de calcio elemental por día. Como estudios del metabolismo fosfocálcico se dosaron en sangre calcio, fósforo, PTH (método electroquimioluminiscente de Roche), 25OH vitamina D (RIA Diasorin). La evaluación estadística se realizó con la prueba t para muestras pareadas. Resultados: De los 43 pacientes encuestados, solo 40 (93%) respondió a la pregunta sobre tolerancia a la emulsión. El 74,5% refirieron una tolerancia buena, muy buena o excelente, mientras que el 18,6% refirieron una mala tolerancia a la emulsión; ante la pregunta sobre qué les resultaba más fácil para cumplir el tratamiento, de 41 pacientes (95,3%) que respondieron la pregunta, 83,7% prefirieron la emulsión, y 11,6% prefirieron los comprimidos. Treinta pacientes (69,8%) completaron 3 meses de observación, 5 (11,5%) se perdieron en el seguimiento, 5 (11,5%) abandonaron el tratamiento por intolerancia digestiva, 1 (2,3%) abandonó el tratamiento porque no le gustaba, y 2 (4,7%) lo suspendieron sin aclarar el motivo. El valor medio de calcio antes de iniciar la emulsión fue de $9,0 \pm 1,2$ mg/dl, y el obtenido a los 3 meses de uso de la misma fue de $9,3 \pm 0,8$ mg/dl, $p \leq 0,012$. Por otro lado, entre los pacientes que recibían antes carbonato de calcio en forma de comprimidos y luego cambiaron a la emulsión, los niveles séricos de calcio fueron mayores en estos últimos: $8,65 \pm 1,47$ vs $9,14 \pm 1,14$ mg/dl respectivamente, $p < 0,02$. A diferencia de lo observado con el calcio, los valores de fósforo obtenidos antes y después del uso de la emulsión, no fueron significativamente diferentes. El valor medio de PTHi previo al inicio de la emulsión fue de $74,3 \pm 153$ pg/dl, y el valor medio durante los tres meses bajo el tratamiento fue de $39,0 \pm 34,7$ pg/dl, que si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos períodos, se observa una tendencia a mejorar los niveles de PTH. Conclusión: Si bien el número de pacientes es pequeño como para obtener conclusiones definitivas, los datos obtenidos con la encuesta sugieren que el uso de la emulsión permite elevar el nivel de calcio plasmático en forma significativa, con mejor tolerancia, mejor respuesta y adaptación que con comprimidos. Esto ayudaría a mejorar la adherencia al tratamiento indicado a largo plazo y así facilitar el manejo de estas patologías.

Resultados a tres años del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio.

Sarli M, Rey P, Spivacow R, Negri A.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires, Argentina.

Introducción: el ranelato de estroncio (RE) es una alternativa en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica por su doble acción estimulante e inhibidora de la resorción ósea. **Objetivos:** evaluar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica luego de tres años con RE. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 25 mujeres postmenopáusicas, (edad: $67 \pm 6,86$ años; rango: 55-79 años), con osteoporosis de acuerdo con los criterios de la OMS (T score ≤ -2.5 en columna lumbar y/o cadera), tratadas en IDIM entre 2009 y 2012. 10 pacientes presentaron fracturas preexistentes: 14 fracturas vertebrales y 1 de muñeca. Las pacientes recibieron RE 2 gramos diarios durante 36 meses consecutivos. Además de una dieta y/o suplementos de calcio de alrededor de 1000 mg/día y aportes de vitamina D para mantener una media plasmática de 30 ng/ml. Todas las pacientes recibieron previamente tratamiento con bisfosfonatos y se decidió el cambio a RE debido a intolerancia a los mismos o persistencia del riesgo de fractura luego de haberlos indicado por lo menos cinco años. Se realizó densitometría ósea de columna y cadera basal y anual durante el tiempo de tratamiento. Se calculó el porcentaje de variación de la densidad mineral ósea (DMO) con respecto a la medición basal ($\Delta DMO\%$). La evaluación bioquímica basal y anual incluyó: fosfatasa alcalina total (FAL, Método cinético, VN: 90-280 UI/l) como marcador de formación y β -Crosslaps (CTX, Electroquimioluminiscencia, VN: ♀ postmenop. 556 ± 226 pg/ml) como marcador de resorción ósea. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante el test de t para muestras apareadas y se consideró significativa una $p < 0,05$. **Resultados:** La DMO basal

en columna fue $0,815 \pm 0,07$ (T $-3,17 \pm 0,63$), al año $0,853 \pm 0,09$ (T $-2,81 \pm 0,82$), a los dos años $0,856 \pm 0,09$ (T $-2,82 \pm 0,82$) y al final del tratamiento $0,904 \pm 0,09$ (T $-2,42 \pm 0,80$). El Δ DMO% fue $4,74 \pm 5,76$ al año, $5,43 \pm 5,19$ a los dos años y $9,81 \pm 5,15$ a los tres años. El incremento en la DMO en columna lumbar fue significativo al año ($p=0,0005$), entre el segundo y tercer año ($p=0,001$) y entre la medición basal y final ($p<0,00001$). La DMO basal en cuello de fémur $0,710 \pm 0,10$ (T $-2,08 \pm 0,75$), al año $0,729 \pm 0,10$ (T $-2,08 \pm 0,90$), a los dos años $0,746 \pm 0,11$ (T $-1,76 \pm 0,80$) y al final del tratamiento $0,751 \pm 0,09$ (T $-1,82 \pm 0,72$). El Δ DMO% fue $4,24 \pm 8,20$ al año, $5,62 \pm 7,18$ a los dos años y $6,92 \pm 7,92$ a los tres años. El incremento en la DMO cuello femoral fue significativo a los dos años de tratamiento ($p=0,0086$) y entre la medición basal y final ($p<0,00001$). La evolución de los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea mostraron FAL basal $163,37 \pm 49,25$ UI/l y CTX de $312 \pm 154,15$ pg/ml y no presentaron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Conclusiones: Se observó un progresivo y significativo aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral durante los tres años de tratamiento con RE.

Evaluación de la seguridad del uso prolongado de bifosfonatos

Premrou MV, Conejos L, Geloso G, Pozniak S, Maffei LE
Centro Médico Dra. Laura Maffei. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: Los bifosfonatos (BF) son drogas de 1ª línea en el tratamiento de la osteoporosis por su eficacia en disminuir el riesgo de fractura, pero su uso prolongado se ha relacionado con eventos adversos serios (EAS) como fracturas atípicas, osteonecrosis de mandíbula y cáncer de esófago. El objetivo de este trabajo es evaluar la prevalencia de EAS en la población de pacientes con osteoporosis tratadas en forma prolongada con BF de un centro privado de endocrinología de la ciudad de Buenos Aires. Materiales y métodos: Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes con osteoporosis que habían recibido tratamiento con BF por más de 5 años. Se analizó el tiempo de tratamiento, la aparición de eventos adversos (EA), EAS y de fracturas (Fx) por fragilidad. Resultados: Se analizaron 431 pacientes (media: 69,95 años [50-92]), 425 mujeres y 6 hombres. La duración del tratamiento fue de 7,1 años (IC 95% 6,83-7,28); 339 pacientes (78,7%) recibieron tratamiento vía oral (VO) y 91 pacientes (21,1%) lo recibieron de manera combinada VO/IV (intravenosa). Tratamiento complementario: sales de calcio en 355 pacientes (82,4%), vitamina D₂ o D₃ en 372 pacientes (86,3%) y tiazidas en 74 pacientes (17,2%); 74 pacientes (17,2%) sufrieron Fx durante el tratamiento con BF, 58 de ellos 1 sola Fx; 15, 2 Fx y 1, 3 Fx (91 Fx total). Las Fx fueron 30 de muñeca (33%), 20 vertebrales (22%), 14 de cadera (15,4%), 10 de húmero (11%), 8 costales (8,8%), 4 de pelvis (4,4%), 3 de peroné (3,3%), 1 de tibia (1,1%) y 1 de tobillo (1,1%); no hubo informes de Fx atípicas. La media de edad para las pacientes con Fx fue 73,2 años vs. 68,94 años en las que no tuvieron Fx ($p<0,001$). Los pacientes que no tuvieron Fx registraron una media de tratamiento de 6,9 años vs. 7,60 ($p=0,54$). Los EA más frecuentes fueron los gastrointestinales (81 gastritis, 16 esofagitis, 17 dolor abdominal, 1 diarrea, 4 hernia hiatales, 2 úlceras gástricas) en 115 pacientes (26,8%). Síntomas pseudogripales: 5 (1,2%), leucopenia en 3, plaquetopenia en 1, lesiones cutáneas en 1, litiasis renal en 1, alveolitis dental en 1 y osteonecrosis de mandíbula en 1. Conclusiones: Las últimas publicaciones sugieren no continuar más de 5 años con BF, salvo en pacientes con alto riesgo de Fx. En nuestra población tuvimos una prevalencia de EA de 26,8%, como EAS tuvimos 1 solo caso de osteonecrosis de mandíbula y ningún paciente con fractura atípica ni cáncer de esófago. Los BF fueron un tratamiento seguro para la osteoporosis en esta población de pacientes tratados con BF durante más de 5 años.

Efecto del ranelato de estroncio sobre la masa ósea: seguimiento a 3 años

Brun LR¹, Galich AM², Maffei L³, Premrou V³, Vega E⁴, Salerni H⁵, Sarli MA⁶, Costanzo P⁵, Rey P⁶, Larroudé MS⁷, Moggia MS⁸, Brance ML⁹, Sánchez A¹⁰.

1.Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina. 2.Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires. 3.Consultorios Asociados de Endocrinología Dra. Laura Maffei. Buenos Aires. 4.CESAN, Buenos Aires. Instituto de la Mujer, Campana. 5.Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO). 6.Instituto de Investigaciones Metabólicas Dr. Zanchetta. 7.Hospital César Milstein, Buenos Aires. 8.Centro Tiempo, Buenos Aires. 9.Centro de Reumatología. Rosario. Argentina. 10.Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina.

El ranelato de estroncio (SrR) es un tratamiento eficaz para la osteoporosis que reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del SrR sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo después de 3 años de tratamiento. Además, se analizó el efecto del SrR en pacientes tratados previamente con bifosfonatos (BF-previo) en comparación con pacientes que recibieron SrR como primera droga (BF-naïve). Este estudio retrospectivo analizó los registros de 482 mujeres posmenopáusicas tratadas con SrR (2 g/día) durante al menos 1 año en once centros argentinos. Del total, 41 pacientes fueron excluidos debido a datos insuficientes, por lo que fueron incluidos 441 tratados con SrR por 1 año, 108 por 2 años y 55 por 3 años. Todos los pacientes había recibido calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 U/día). La DMO (g/cm²) se midió mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en un equipo GE Lunar Prodigy. Los datos se expresan como media±SEM y se analizaron con la prueba de Mann-Whitney o el test de Wilcoxon. Las características de la población completa fueron: edad (años): 67,20±0,50; índice de masa corporal (kg/m²): 24,55±0,18; calcio sérico (mg/dl): 9,36±0,02; fosfato sérico (mg/dl): 3,97±0,03; 25(OH)vitamina D (ng/ml): 32,04±1,00; PTH (pg/ml): 51,00±3,11; fosfatasa alcalina total (FAL, UI/L): 59,70±1,36; osteocalcina sérica (BGP, ng/ml): 17,02±0,98; C-telopéptidos séricos (s-CTX, ng/l): 331,10±16,03. Luego de 1 año de tratamiento con SrR, los marcadores de formación se incrementaron con respecto al basal: FAL 65,76±1,57 vs. 59,70±1,36 UI/L, p<0,0001 y BGP 22,93±1,46 vs. 17,02±0,98 ng/ml, p<0,0001, mientras que disminuyó el marcador de resorción s-CTX 305,60±16,31 vs. 331,10±16,03 ng/l, p=0,0579. La DMO aumentó significativamente en columna lumbar (CL, L2-L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) al 1º, 2º y 3º año respecto del basal.

	basal	1º año	$\Delta\%$ 1º año	2º año	$\Delta\%$ 2º año	3º año	$\Delta\%$ 3º año
L2-L4	0,859±0,005	0,890±0,006	3,69±0,25	0,900±0,012	7,39±0,78	0,928±0,012	10,30±0,98
CF	0,718±0,004	0,734±0,004	2,25±0,25	0,742±0,009	4,36±0,57	0,752±0,011	5,38±0,85
CT	0,747±0,005	0,759±0,006	1,59±0,24	0,773±0,016	4,79±0,58	0,793±0,018	6,10±1,00

Adicionalmente, la DMO se analizó en el grupo BF-previo (n=350) y BF-naïve (n=87) respecto del valor basal; 4 pacientes no se incluyeron en este análisis debido al uso de otros fármacos diferentes de BF. Se observó un incremento de la DMO al 1º, 2º y 3º año de tratamiento en el grupo BF-previo así como un incremento al 1º y 2º año (3º año, datos insuficientes) en el grupo BF-naïve. El % cambió en la DMO luego de 1 año de tratamiento con SrR: fue mayor en los BF-naïve: CL: BF-naïve=4,58±0,62%; BF-previo=3,45±0,28% (p=0,078). CF: BF-naïve=2,79±0,56%; BF-previo=2,13±0,29% (p=0,161). CT: BF-naïve=3,01±0,55%; BF-previo=1,22±0,27% (p=0,0006). El % cambio luego de 2 años de tratamiento no mostró diferencias entre BF-naïve y BF-previo. En conclusión, el tratamiento con SrR incrementó la DMO y los marcadores de formación ósea y disminuyó los marcadores de resorción ósea en el grupo completo con mejor respuesta en los pacientes BF-naïve al 1º año de tratamiento, sugiriendo que el SrR podría ser considerado como un fármaco de primera línea.

Hipoparatiroidismo. Tratamiento con teriparatida

Kitaigrodsky AV, Diehl M, Santangelo L, Lovazzano S, Galich AM, Plantalech L

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo (HP) resulta insuficiente en algunos casos severos. La terapéutica con teriparatida (PTH1-34) aún no se encuentra aprobada para este uso. En trabajos previos se observó mejoría de la calidad de vida, parámetros de laboratorio y arquitectura ósea en los pacientes con HP medicados con PTH1-34. **Objetivo:** Describir las características de pacientes con HP tratados con PTH1-34. **Materiales y métodos:** Se recopiló por búsqueda electrónica 198 historias clínicas con diagnóstico de HP. Se seleccionaron aquellas con HP permanente, mayores de 18 años tratadas con PTH1-34. **Resultados:** De 132 pacientes con HP, 8 mujeres (6,1%) de entre 25 y 75 años (a.) fueron tratadas con PTH1-34. Siete pacientes presentaban HP posquirúrgico (5, patología tiroidea benigna; 2, cáncer de tiroides; 1, hiperparatiroidismo primario) y 1, HP idiopático. Dos de ellas tenían litiasis renal y cuatro habían registrado internaciones reiteradas por hipocalcemia. La duración del tratamiento fue variable: 9 meses hasta 7 años. Presentaron mejoría de la calidad de vida y buena tolerancia 7 de 8 pacientes; una suspendió por efectos adversos (náuseas, hipotensión). Otra falleció por causa no relacionada; las 6 restantes continúan en tratamiento. La dosis de PTH1-34 fue 20 µg/día (n= 3), 40 µg/día (n=3) y 20-40 µg en días alternos (n=2). Los requerimientos diarios de calcio elemental disminuyeron de 7,4±2,8 g a 2,4±1,3 g (p=0,03). El promedio basal de la calcemia era bajo (7,67±0,78 mg/dl, VN 8,5-10,5) y se incrementó post-PTH1-34 (1 a. 8,57±0,58 mg/dl; 2 a. 8,66±0,41 mg/dl; 3 a. 8,82±0,74 mg/dl, p<0,05). La calciuria basal (294 mg/día, VN <250) y el índice Ca/Cr (0,27, VN <0,30) mostraron tendencia al descenso (1 a. 264 mg/día y 0,21; 2 a. 255 mg/día y 0,22; 3 a. 217 mg/día y 0,16). Lo mismo sucedió con la fosfatemia (basal 5,7 mg/dl (VN 2,5-4,5); 1 a. 4,5 mg/dl; 2 a. 4,7 mg/dl; 3 a. 4,8 mg/dl). Los parámetros de laboratorio a los 5 (n=3) y 7 a. (n=2) de tratamiento se mantuvieron estables. La fosfatasa alcalina (50,7±15,9 UI/l, VN 34-100) aumentó (1 a. 95,1±29,9 UI/l p<0,01; 2 a. 88,8±27,7 UI/l p<0,05) superando el valor normal en 4 casos. A los 3 años resultó en rango normal en 5 pacientes (71,0±17,1 UI/l p>0,05); en un caso se vio elevación en contexto de su menopausia. Los marcadores de resorción se incrementaron en el primer año (x 2,8 veces) y luego se estabilizaron (2 a. x 1; 3 a. x 0,7; 5 a. 0,6). La densitometría ósea (DMO) basal era normal en las 3 pacientes premenopáusicas y aumentó (columna lumbar [CL] >11-18 %, cuello femoral (CF) >1,6-17%), superando en dos casos los valores normales. Se observó marcado descenso en CL en una paciente perimenopáusica tratada con dosis alternas de 20-40 µg/día (CL<31%); se disminuyó la dosis a 20 µg/día y presentó mejoría de la DMO (CL>21% y CF>14%). Ninguna paciente posmenopáusica (n=3) tenía DMO basal normal. La paciente con osteoporosis evolucionó con mejoría de la DMO (CL 1 a. >13%, 2 a. >6%, 3 a. >5%); las restantes con osteopenia se mantuvieron estables. **Conclusiones:** El tratamiento con PTH1-34 en pacientes con HP de difícil manejo permitió mantener valores adecuados de calcemia con reducción significativa de los requerimientos de calcio, mejoría de la calidad de vida y buena tolerancia. Observamos un descenso de la calciuria y aumento de los marcadores de remodelado que se normalizaron a los 3 años. Los cambios en la DMO fueron variables, por lo que consideramos de importancia el seguimiento con DMO en estas pacientes. La teriparatida es una opción para considerar en pacientes con HP complicado o con intolerancia al tratamiento convencional.

Comparación densitométrica de tratamiento con bifosfonatos continuo vs. secuencial con ranelato de estroncio

Premrou MV, Pelegrin C, Alvarellos M, Maffei LE

Centro Médico Dra. Laura Maffei. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad desencadenada por una alteración del recambio óseo, con aumento en la resorción ósea y disminución en la formación. Los bifosfonatos (BF) son drogas inhibidoras de la resorción ósea y el ranelato de estroncio (SrR) es una droga de acción dual estimulante de la formación e inhibidora de la resorción ósea. **Objetivos:** Evaluar la respuesta

densitométrica en pacientes que habían recibido 3 años de BF y continuaron con BF por 2 años más vs. pacientes que rotaron el tratamiento a SrR. **Materiales y métodos:** Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes atendidas en nuestro centro, evaluándose las densitometrías en raquis lumbar (RL) y cuello femoral (CF) al 4º y 5º año de tratamiento con BF en forma continua vs. secuencial con SrR. **Resultados:** Se analizaron 79 mujeres, de las cuales 41 recibieron BF en forma continua (74,1±9 años) y 38 recibieron SrR (70,2±8,4 años). Luego de 5 años de tratamiento más pacientes con el tratamiento secuencial que con BF continuo tuvieron mejoría densitométrica tanto en RL como en CF: 89,7% vs. 64,7% en RL $p=0,020$ y 92,6% vs. 64,7% en CF $p=0,01$. Las pacientes tratadas con SrR presentaron un incremento paulatino en la DMO (g/cm^2) en RL (0,815±0,088, 0,860±0,096 y 0,901±0,095 a los 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente; $p=0,001$), BF continuo (0,875±0,117; 0,876±0,100; 0,868±0,091 a los 3, 4 y 5 años, respectivamente; $p=\text{ns}$). Si analizamos los pacientes respondedores, la mejoría en la DMO en RL fue 8,90±5,21% en el grupo SrR y 4,72±3,6% en BF continuo ($p=0,003$). Similares resultados observamos en CF: DMO 0,666±0,112, 0,718±0,100, 0,739±0,095 a los 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente en el grupo SrR ($p=0,017$) y 0,719±0,083, 0,716±0,089, 0,723±0,084 a los 3, 4 y 5 años de tratamiento en el grupo BF ($p=\text{ns}$). **Conclusiones:** El tratamiento de la osteoporosis es prolongado y muchas veces es necesario rotarlo para optimizar la respuesta o disminuir eventos adversos. El SrR mostró un aumento significativo y progresivo luego de la administración de BF en RL y CF, siendo esta respuesta superior a la administración continua de ambos. Por lo ello consideramos que la terapia secuencial BF-SrR es una herramienta atractiva en el tratamiento de la osteoporosis.

2013

Evaluación de la osteopenia posmenopáusica en pacientes con y sin tratamiento con bifosfonatos

Malachane S, Lupo E, Bustos V, Osorio E, Hosem D, Urzich L
Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Existen controversias en cuanto a la evolución de la osteopenia y si es necesario o no su tratamiento. **Objetivo:** evaluar las modificaciones observadas en la densitometría de mujeres con osteopenia al inicio y a los 3 años de seguimiento con tratamiento mediante bifosfonatos o sin él. **Materiales y métodos:** se evaluaron retrospectivamente 72 mujeres posmenopáusicas de 48-65 años. Los datos que se registraron fueron: calcemia, vitamina D, fosfatemia, calciuria y DMO al inicio y a los 3 años (32-40 meses). Todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D. Se dividió a la población en 2 grupos, G1 y G2, este último compuesto por las pacientes que recibieron tratamiento con bifosfonatos. Se consideró la evolución densitométrica del T-score en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) en ambos grupos. **Resultados:** se expresan en G1 pacientes que recibieron calcio y vitamina D y en G2 pacientes que además recibieron bifosfonatos (alendronato 36 pacientes, ibandronato 7, risedronato 1). En ambos grupos, la dosis de calcio estuvo entre 500-1.000 mg/día y la vitamina D entre 400 y 1.000 U/día hasta lograr un valor $> 30 \text{ ng/ml}$. En la tabla se expresan los valores de T-score de la DMO en ambos grupos al inicio y a los 3 años de seguimiento.

	n	edad	T-score CL inicio	T-score CL 3 años	T-score CF inicio	T-score CF 3 años
G1	28	58,1±5,3	-1,75±0,4	-1,55±0,7	-1,65±0,3	-1,52±0,6
G2	44	59,2±5,3	-1,8±0,7	-1,71±0,9	-1,59±0,4	-1,43±0,5

No hubo diferencias significativas en los valores densitométricos tanto en CL como en CF al inicio y los 3 años en ambos grupos. La evolución a osteoporosis fue en G1 de 3/28 y en G2 de 4/44. **Conclusiones:** el tratamiento con bifosfonatos no mostró diferencias en los valores densitométricos con los pacientes osteopénicos que solo recibieron calcio y vitamina D en dosis adecuadas.

Nuestra experiencia asistencial a un año de tratamiento con denosumab

Sarli MA, Rey PG, Zanchetta MB, Spivacow RF

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires. Argentina.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que antagoniza los efectos estimulantes del RANKL sobre la diferenciación osteoclástica, disponible en nuestro país desde 2011 para el tratamiento de la osteoporosis. El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad y seguridad de este tratamiento y comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura médica internacional. *Pacientes y métodos:* trabajo prospectivo abierto en el que se incluyeron pacientes osteoporóticos tratados en IDIM con denosumab desde septiembre de 2011 hasta septiembre de 2012. Se recabaron los datos densitométricos en columna lumbar y cuello femoral basales y al año de tratamiento, y se calculó su variación (Δ DMO%). La evaluación de los parámetros de recambio óseo inicial, tres, seis y doce meses, incluyó: fosfatasa alcalina total (FAL. Método: colorimétrico. VN [valor normal] 90-280 UI/l), osteocalcina (BGP. Método: electroquimioluminiscencia. VN en mujeres: 11-43 ng/ml y VN en varones 14-42 ng/ml) y β -crosslaps (CTX. Método: electroquimioluminiscencia. VN en mujeres posmenopáusicas: 556 $\pm$ 226 pg/ml y en varones de 50-70 años: 304 $\pm$ 200 pg/ml y en mayores de 70 años: 394 $\pm$ 230 pg/ml). Se registraron los efectos adversos y el antecedente de tratamientos previos. Los cambios en la DXA y en los parámetros de laboratorio se evaluaron mediante t de Student para muestras apareadas considerando significativo $p < 0,05$. *Resultados:* se incluyeron 86 pacientes (2 varones y 84 mujeres); 35 mujeres completaron un año de tratamiento. Edad: 65,70 $\pm$ 9,25 años; edad de menopausia: 47,48 $\pm$ 5,82 años; DXA columna lumbar basal: 0,840 $\pm$ 0,111 g/cm² (T-score: -2,94 $\pm$ 0,88); DXA cuello femoral basal: 0,711 $\pm$ 0,09 g/cm² (T-score: -2,27 $\pm$ 0,71). El 40% eran vírgenes de tratamiento y el 60% habían sido pretratadas con bifosfonatos orales o intravenosos. Veintiún pacientes carecían de fracturas prevalentes y 14 pacientes tuvieron 30 fracturas (22 vertebrales, 5 muñecas, 1 cadera, 1 húmero, 1 calcáneo). La DXA en columna lumbar luego de un año de tratamiento fue 0,904 $\pm$ 0,115 g/cm² (T-score -2,40 $\pm$ 0,91) Δ DMO%: +6,95 $\pm$ 4,47, $p < 0,00001$ y en cuello femoral 0,742 $\pm$ 0,089 g/cm² (T-score -1,90 $\pm$ 0,71) Δ DMO%: +4,57 $\pm$ 5,29, $p < 0,00001$. El CTX basal fue 427,10 $\pm$ 259,66 pg/ml, disminuyó significativamente a los tres meses: 51,34 $\pm$ 22,68 pg/ml ($p = 0,049$) y permaneció bajo al año de iniciado el tratamiento: 89,67 $\pm$ 64 pg/ml ($p < 0,001$). La BGP basal fue 25,13 $\pm$ 10,20 ng/ml, disminuyó significativamente a los tres meses: 12,91 $\pm$ 3,64 ng/ml ($p = 0,0013$) y permaneció baja al año de iniciado el tratamiento: 8,72 $\pm$ 1,93 ($p = 0,013$). La FAL basal fue 164,53 $\pm$ 42,42 UI/l y disminuyó gradualmente para ser significativo su descenso al año: 125 $\pm$ 10,45 UI/l ($p = 0,0001$). Efectos adversos: 6 pacientes (6,97%) experimentaron un efecto adverso; edema bipalpebral, prurito luego de la aplicación, aumento de las infecciones respiratorias en una paciente con EPOC, osteonecrosis de mandíbula en una paciente previamente tratada con bifosfonatos intravenosos, celulitis y aftas en boca luego de la administración. Solo 2 pacientes debieron interrumpir el tratamiento. Conclusiones: el tratamiento con denosumab produjo una profunda y rápida inhibición de los marcadores del recambio óseo y, luego de un año de tratamiento, un significativo incremento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral. La tolerancia al tratamiento fue buena y la incidencia de efectos adversos baja. La eficacia y seguridad de la droga fue similar a la informada en la literatura médica.

2014

Respuesta densitométrica al ranelato de estroncio en pacientes vírgenes de tratamiento y posterior al uso de bifosfonatos

Premrou MV, Alvarellos M, Faraldo MJ, Pelegrin C, Maffei LE

Centro Médico Dra. Laura Maffei. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: el ranelato de estroncio (RS) se utiliza para tratar la osteoporosis. Su mecanismo de acción es dual: estimula la formación e inhibe la resorción ósea. La respuesta densitométrica al tratamiento es menor en pacientes previamente tratados con bifosfonatos (BF) que en pacientes vírgenes (V) de tratamiento. Objetivo: evaluar la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis luego de 12 meses con RS, comparar la respuesta en pacientes (V) de tratamiento

con pacientes con BP previo. Materiales y métodos: se incluyeron retrospectivamente 100 mujeres con osteoporosis densitométrica u osteopenia, con fractura por fragilidad esquelética y se compararon los resultados densitométricos al año de tratamiento, entre pacientes que habían recibido BF antes del RS y pacientes (V) de tratamiento. Todas recibieron RS 2 g/ VO por día, 1 g de calcio y vitamina D. Resultados: la media (X) de edad de la población fue 62,84 años (a). Veinticuatro pacientes integraron el grupo (V) de tratamiento y 76 pacientes el de tratamiento posterior a BF. La media de edad entre ambos grupos fue estadísticamente significativa: 57 años (rango: 46-86) y 64,7 años (48-86), respectivamente; $p < 0,001$. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla a continuación:

	Naive basal	Pos-BF basal	Naive 12 meses	Pos-BF 12 meses	p
Raquis lumbar	0,916	0,826**	0,951	0,858***	**0,001
Cuello femoral	0,741	0,679**	0,772	0,712***	***0,001

* expresado en X g/cm de CMO IC 95%

La variación total a los 12 meses de tratamiento a nivel de raquis lumbar fue un aumento del CMO de 3,44%, mientras que en el grupo (V) fue 3,72% y 3,35% en pos-BF ($p=0,80$). En cuello femoral el aumento en la población total fue de 4,07%, siendo el incremento en el CMO de 3,65% en el grupo (V) y de 4,20% en el grupo pos-BF ($p=0,77$). Conclusiones: Este grupo de pacientes mostro una respuesta densitométrica positiva al RS tanto en las pacientes (V) de tratamiento como post al uso de BF. Middleton publicó una mayor respuesta densitométrica al RS luego de 12 y 24 meses en pacientes (V) de tratamiento que en usuarias previas de BP, esto es lógico ya que el RS se incorpora 1,25-2,5 veces más en el hueso nuevo. En este grupo de pacientes no se observaron dichas diferencias.

Hipocalcemia severa y persistente inducida por denosumab en paciente con metástasis osteoblásticas

Bomarito MJ, Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Ridruejo MC, Claus Hermberg H, Pozzo MJ

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Buenos Aires. Argentina.

Introducción: los hombres con carcinoma avanzado de próstata presentan una marcada propensión a sufrir metástasis óseas. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, fracturas patológicas y compresión medular, llamados eventos esqueléticos relacionados (EER), que disminuyen la calidad de vida. El aumento de la actividad osteoclástica es importante en la fisiopatología tanto de la osteoporosis relacionada con el tratamiento antiandrogénico como de las metástasis. Por ello, el osteoclasto se ha erigido como *target* terapéutico. El tratamiento con fármacos antirresortivos, primero bifosfonatos y recientemente denosumab ha demostrado efecto positivo en disminuir los EER. La hipocalcemia es un efecto adverso de ambos tratamientos, más frecuente con denosumab que con zoledrónico. En general es leve, transitoria y tiende a ocurrir en los primeros 6 meses de tratamiento. Presentamos el caso de un paciente que sufrió hipocalcemia severa y persistente requiriendo hospitalización y administración prolongada de altas dosis de calcio intravenoso. Caso clínico: paciente de sexo masculino de 67 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata (2010), realizó bloqueo hormonal completo y radioterapia hasta junio de 2011. En 2012 por progresión de la enfermedad y aparición de metástasis óseas reinició tratamiento hormonal y radioterapia en columna. En mayo de 2013 comenzó tratamiento con denosumab 120 mg cada 28 días. A los 6 meses se internó por hipocalcemia sintomática. Laboratorio de ingreso: Ca s: 6 mg/dl (VR: 8,8-10,2), P s: 1,1 mg/dl (VR: 2,7-4,5), Ca iónico: 0,8 mmol/L (VR: 1-1,3) albúmina 3,7 mg/dl (VR: 3,8-5), fosfatasa alcalina (FAL) 1444 UI/l (VR: 40-130), CTX s: 74 pg/ml (VR: 104-504), PTH i: 199 pg/ml (VR: 15-65), 25OHD: 21 ng/ml y función renal normal. Los primeros 5 días requirió altas dosis de gluconato de calcio intravenoso (Gca), hasta 2 g de calcio elemental/día, fósforo y magnesio; simultáneamente inició calcitriol, calcio y fósforo vía oral y alcanzó una Ca de 7,2 mg/dl con calciuria y fosfaturia bajas en orina de 24 horas. En los días posteriores se disminuyó dosis de

Gca (1 g/día) y se aumentó hasta un máximo de 8 g/día de calcio oral y calcitriol 4 µg/día, durante 20 días. Luego se disminuyó en forma progresiva dosis de Gca hasta suspender el tratamiento intravenoso, manteniendo valores de Ca entre 7,5 y 8 mg/dl a los 30 días. Se indicó el egreso hospitalario con 8 g/día de calcio, 4 µg/día de calcitriol y preparado de fósforo, e inició tratamiento quimioterápico semanal (Docetaxel). En el seguimiento ambulatorio se disminuyó progresivamente la dosis de calcio y calcitriol, y se suspendió el tratamiento con fósforo por intolerancia. A los 3 meses se encontraba con 2 µg/día de calcitriol y 6 g/día de calcio con Ca 8,3 mg/dl y P 2,2 mg/dl. A los 6 meses del alta presentaba Ca 8,9 mg/dl, P 2,5 mg/dl, FAL 380 UI/L, CTX 1489 pg/dl y PTH 44 pg/ml bajo 2 g/día de calcio y 0,5 µg/día de calcitriol, con mejoría de las lesiones óseas constatadas en el centellograma óseo. Conclusiones: 1) el mecanismo de hipocalcemia puede interpretarse como avidez de las metástasis osteoblásticas por el calcio sin la resorción ósea como mecanismo compensador, debido a su potente inhibición por denosumab. La normalización de la calcemia y la reducción del aporte de calcio y calcitriol se lograron a los 6 meses cuando cesó el efecto del denosumab (aumento de los CTX) y disminuyó la actividad osteoblástica por la quimioterapia (reducción de la FAL); 2) la hipocalcemia inducida por denosumab en pacientes con metástasis osteoblásticas extensas puede ser más grave y prolongada que lo habitualmente reportado; 3) en estos pacientes debe realizarse monitorización muy estrecha de la calcemia.

Tratamiento con un segundo ciclo de teriparatida en 3 pacientes con osteoporosis severa

Mana DL,² Zanchetta MB,¹ Zanchetta JR¹

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina; 2 Dirección Médica Química Montpellier.

La teriparatida es un fármaco anabólico indicado para el tratamiento de osteoporosis. Actualmente la duración del tratamiento es de 24 meses. Un interrogante aun no resuelto es si los pacientes tratados con teriparatide se beneficiarían con un segundo ciclo de la misma droga. El objetivo de este trabajo es evaluar, en 3 pacientes con osteoporosis severa, la respuesta a un segundo ciclo de teriparatida en función de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio, comparándolos con la respuesta durante el primer ciclo. El primer caso clínico es una paciente con múltiples fracturas vertebrales, que recibió un preparado con 8 mg de metilprednisona por 15 años. Bajo teriparatida aumentó la DMO un 22% en columna. Al finalizar recibió ibandronato mensual por vía oral durante 41 meses, a pesar de lo cual mostró caída en la densidad ósea, por lo que se decidió nuevo ciclo con teriparatide. En 12 meses de tratamiento mostró mejoría importante de ambas regiones, con predominio de cadera. El caso 2 se trata de una mujer con hepatitis autoinmune y asma por lo que recibió por varios años corticoterapia. Además, al momento de la consulta, se hace el diagnóstico de enfermedad celíaca. Por el alto riesgo de fracturas se indica teriparatida. Luego de 24 meses mejoran ambas regiones (11,7 % en columna y 9,2% en cadera) y se indica ácido zoledrónico. Quince meses más tarde, por caída de la densidad mineral de columna lumbar, se indica un segundo ciclo de teriparatide, durante el cual mejora la densidad mineral, en mayor magnitud incluso que en el primer tratamiento (12,6% vs. 11,7%). El tercer caso se trata de una mujer con múltiples fracturas, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas e hipertiroidismo de larga evolución. Durante el primer tratamiento con teriparatide mejoró en forma muy marcada la DMO de columna (39%). Luego de 24 meses recibió ibandronato intravenoso trimestral por un año, con caída del 10% de la densidad de columna. Se indicó un segundo ciclo con teriparatide por 24 meses al final del cual la columna aumentó 15%. En las 3 pacientes, durante el primer ciclo, los marcadores se comportaron según lo esperado: aumento marcado y temprano de la osteocalcina y más tardío de los β -cross laps. En el segundo ciclo respondieron con similar patrón pero con diferentes magnitudes (Tabla 1). Como conclusión podemos decir que la realización de un segundo ciclo de tratamiento con teriparatide en 3 pacientes con causas secundarias para osteoporosis y alto riesgo de fractura, luego de un tratamiento poco exitoso con bifosfonatos, fue eficaz en aumentar la densidad mineral ósea, aunque en 2 de ellas en una magnitud menor que la mostrada durante el primer ciclo. Se necesitan más estudios para definir si aquellas mujeres que continúan con alto riesgo de fractura luego de un primer ciclo de tratamiento

con teriparatida, podrían ser consideradas candidatas para un segundo ciclo de retratamiento con esta medicación y establecer la seguridad de este esquema.

Tabla 1. Resumen de los % de cambio de la DMO al final de cada ciclo y de los % de cambio de los valores máximos de los marcadores durante el 1° y 2° ciclo de tratamiento.

	Ciclo teriparatida	DMO CL (% cambio al final del tratamiento)	DMO CF (% cambio al final del tratamiento)	OC Máxima % Cambio	CTX Máxima % Cambio
Paciente 1	1°	22	2	526	71
	2°	15	44	94	18
Paciente 2	1°	11,7	9,2	73	41
	2°	12,6	5	152	231
Paciente 3	1°	39	-3	214	25
	2°	15	1	226	287

2015

Osteoporosis en síndrome de Rett: tratamiento con teriparatide.

Scioscia MF, Zanchetta MB, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

El síndrome de Rett (RS) es un trastorno severo del neurodesarrollo de herencia ligada al X, caracterizado por deterioro intelectual y motor progresivo, movimientos estereotipados de miembros superiores, convulsiones, alteraciones respiratorias, escoliosis, retraso del crecimiento y apraxia de la marcha. Presenta también disminución de la masa y resistencia ósea con aumento del riesgo de fracturas. La disminución de la formación ósea, entre otros factores, tendría un rol fundamental en el desarrollo de osteoporosis (OP) en estos pacientes. Caso clínico: paciente de sexo femenino de 28 años, con diagnóstico de RS, que consultó por baja masa ósea asociada a reciente fractura de platillo tibial por caída de su propia altura. No registraba otras fracturas previas. Como otros antecedentes personales presentaba epilepsia y escoliosis. Eumenorreica, con índice de masa corporal (IMC) de 17,8. Hasta entonces tenía buena movilidad y realizaba actividad física diariamente. Como tratamiento recibía carbamacepina y lamotrigina, calcio y vitamina D. Previamente había recibido calcitriol y risedronato durante menos de un año. Laboratorio: calcemia 9,7, fosfatemia 3,4, vitamina D 30 ng/l, *crosslaps* 627 ng/l, PTHi 19,3 pg/ml, FAO 22,7 µg/l, osteocalcina 20,9 ng/ml; el resto de los parámetros séricos y urinarios, sin particularidades. Presentaba deterioro progresivo de la densidad mineral ósea (DMO), que al momento de la consulta, medida por DXA (LUNAR), era 0,712 g/cm² con Z-score -2,5 en columna lumbar (CL) y 0,781 con Z-score -3,1 en cuello femoral (CF). Se evaluó la microarquitectura ósea mediante tomografía periférica de alta resolución (HR-pQCT). Comparada con mujeres sanas premenopáusicas, en radio distal presentaba disminución de la densidad y el volumen óseo trabecular (BV/TV) a expensas de un severo adelgazamiento de trabéculas (con número trabecular conservado) y un moderado descenso de la densidad y el espesor cortical. En la tibia distal había severo deterioro de la densidad y el BV/TV, con disminución del número de trabéculas con grosor conservado, mientras que la cortical estaba adelgazada con moderada disminución de la densidad. Se inició tratamiento con teriparatide 20 µg/día. A los 12 meses de tratamiento, la DMO mostró aumento del 18% en CL, 14,4% en CF y 15,2% en cadera total. A los 18 meses de tratamiento, la mejoría total en CL fue del 24%, logrando un Z-score de -1. El HR-pQCT mostró significativa mejoría en la densidad trabecular y el BV/TV, tanto en tibia como en radio, con leve incremento del grosor trabecular y disminución del espacio intertrabecular en ambos sitios y un significativo aumento del número de trabéculas a nivel de tibial (que tenía mayor deterioro). En esta instancia, se suspendió el tratamiento con teriparatide pero continuando con aporte de calcio y vitamina D, con controles clínicos y de metabolismo fosfocálcico periódicos. La paciente no ha sufrido nuevas fracturas. Conclusiones: 1) el tratamiento de la OP asociada a RS con un agente anabólico fue eficaz y permitió mejorar los parámetros densitométricos evaluados por DXA y la microarquitectura ósea, en línea con la teoría del rol fundamental que tendría la alteración de la formación ósea en

estos pacientes; 2) no está clara la influencia de los cambios en la DMO y en la microarquitectura ósea sobre el riesgo de fractura a largo plazo, así como la necesidad de un tratamiento antirresortivo luego de la discontinuación de teriparatide en estos pacientes.

Osteólisis idiopática multicéntrica con buena respuesta al tratamiento con ácido zoledrónico.

Brance ML.

Centro de Reumatología, Rosario, Santa Fe. Argentina.

Introducción: la osteólisis idiopática multifocal progresiva se clasifica en 5 subtipos según la clasificación de Hardegger de 1985. El síndrome de Gorham o subtipo IV es una enfermedad rara que se caracteriza por osteólisis progresiva que puede afectar cualquier parte del esqueleto, de frecuente aparición en el adulto joven. El hueso normal es reemplazado por tejido vascular no neoplásico que se expande agresivamente causando una osteólisis masiva del hueso adyacente. **Caso clínico:** se presenta una paciente de 56 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y glomerulonefritis grado III hace 4 años. Refiere desde hace 20 años dolor persistente en carpos, tobillos y codos bilateral. Los estudios muestran intensa osteólisis multifocal progresiva, con compromiso de las articulaciones mencionadas. Por tal motivo, le colocaron prótesis en ambos codos, con mala evolución, rechazo de estas y fracturas espontáneas en codos. El centellograma mostró focos hipercaptantes en codos, tobillos y carpos. La biopsia realizada del área comprometida mostró una importante desorganización del tejido óseo. Laboratorio: Cl Cr 95 ml/min, FAL 228 U/l, calcemia 8,4 mg/dl, fosfatemia 4,05 mg/dl, 25(OH) vitamina D: 24 ng/ml, PTH 78,20 pg/ml. Orina 24 h: proteinuria 0,17 mg/dl, calciuria 146 mg/dl, fosfaturia 460 mg/dl, deoxipiridinolina urinaria 7,53 nM/mMol/Cru. Presentaba, además, osteoporosis con una disminución de la densidad mineral ósea del 12,3% en los últimos dos años. Para control del dolor requería opiáceos, analgésicos y AINES en forma crónica. En radiografías simples de seguimiento de codo se observó importante osteólisis progresiva mientras no realizó tratamiento. Se interpreta como osteólisis idiopática multifocal progresiva subtipo IV y se describe el compromiso renal como manifestación del LES. Para estabilizar la intensa resorción ósea se le indicó ácido zoledrónico IV (5 mg). Por persistencia del dolor intensidad 10/10 se indicaron dos infusiones adicionales de ácido zoledrónico a los 3 y 6 meses de la primera infusión. Después de la segunda, la paciente manifestó mejoría del dolor (intensidad 7/10) con disminución progresiva; actualmente es de 3/10 sin requerimiento de fármacos para el tratamiento del dolor. El laboratorio luego de 10 meses de la primera infusión muestra: FAL 200 U/L, calcemia 9,5 mg/dl, fosfatemia 3,5 mg/dl, 25(OH) vitamina D: 42 ng/ml, PTH 51 pg/ml. Orina 24 h: calciuria 160 mg/dl, deoxipiridinolina urinaria 6 nM/mMol. En radiografías simples seriadas de las articulaciones comprometidas se observa mejoría. **Discusión:** esta paciente presenta osteólisis idiopática multifocal progresiva en asociación con LES, glomerulonefritis grado III y osteoporosis. La osteoporosis generalizada con adelgazamiento de la cortical esta descrita en el subtipo II (también con compromiso carpo-tarsal, pero de inicio en la niñez y autosómica recesiva). El subtipo III, u osteólisis idiopática multicéntrica no hereditaria asociada a nefropatía, también afecta codos, tarsos y carpos, pero comienza a desarrollarse en la niñez y puede desarrollar nefropatía. El subtipo IV, de inicio en el adulto joven es masivo con progresión lenta y el proceso de osteólisis se detiene en unos años. La osteólisis idiopática es una entidad infrecuente, con solo 90 casos descriptos en la literatura, ninguno asociado a LES. En los casos hallados en la literatura fueron utilizados diferentes tratamientos, con respuesta controvertida.

Efecto del denosumab sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo.

Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Zanchetta MB, Farías V, Maffei L, Premrou V, Larroudé MS, Sarli MA, Rey P, Brance ML, Pavlove MM, Karlsbrum S.

Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis.

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la osteoporosis al reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del Dmab sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo después de 1 año de tratamiento. Se realizó un estudio retrospectivo donde se analizaron los registros de 285 mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con Dmab durante 1 año. Todos los pacientes habían recibido calcio (1000 mg/día) y vitamina D en dosis necesarias para alcanzar el nivel de suficiencia. La DMO (g/cm^2) se determinó por DXA en equipos GE Lunar Prodigy. Los datos (media $\pm$ EE) se analizaron con el test de Wilcoxon y las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Las características basales de la población fueron: edad: $67,9 \pm 0,6$ años; calcio sérico: $9,52 \pm 0,03$ mg/dl; calcio urinario: $174,3 \pm 6,75$ mg/24 h; fosfato sérico: $3,78 \pm 0,03$ mg/dl; 25(OH)vitamina D: $33,14 \pm 1,04$ ng/ml; PTH: $48,26 \pm 1,43$ pg/ml; fosfatasa alcalina total (FAL): $147,20 \pm 6,56$ UI/l; fosfatasa alcalina ósea (FAo): $27,51 \pm 2,40$ UI/l; osteocalcina (BPG) $24,12 \pm 2,81$ ng/ml; CTX sérico: $359,9 \pm 25,5$ ng/l; NTX sérico: $269,0 \pm 50,34$ nMol BCE/l y desoxipiridinolina urinaria (Dpyr): $7,01 \pm 0,32$ nmol Dpyr/mmol de creatinina. Al año de tratamiento se halló descenso significativo en los marcadores de remodelación ósea (CTX= $86,62 \pm 12,37$, $p < 0,0001$; NTX= $54,52 \pm 5,95$, $p < 0,0001$) con excepción de la desoxipiridinolina, que no presentó diferencias ($6,18 \pm 0,45$; $p = 0,09$). Asimismo se halló un descenso significativo en los marcadores de formación ósea (FAL= $112,90 \pm 5,77$, $p < 0,0001$; FAo= $17,62 \pm 2,10$, $p = 0,001$; BPG= $14,34 \pm 1,67$, $p = 0,0008$). La DMO aumentó al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas. Columna lumbar (CL, $n = 194$): basal $0,841 \pm 0,007$; 1 año $0,891 \pm 0,008$; $p < 0,0001$; +5,95%. Cuello femoral (CF, $n = 179$): basal $0,761 \pm 0,009$; 1 año $0,796 \pm 0,009$; $p < 0,0001$; +4,60%. Cadera total (CT, $n = 128$): basal $0,742 \pm 0,07$; 1 año $0,771 \pm 0,07$; $p < 0,0001$; +3,91%. Conclusión: el Dmab produjo, luego de 1 año de tratamiento, un incremento significativo de la DMO en CL, CF y CT en mujeres posmenopáusicas, y un descenso significativo de los marcadores del recambio óseo.

2016

Factores de riesgo de osteonecrosis mandibular por bifosfonatos. A propósito de un caso.

Elias N, Young P, Rella N, Morán M, Curriá M

Hospital Británico de Buenos Aires., Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: los bifosfonatos se han empleado durante años y han demostrado un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) grave en pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con bifosfonatos intravenosos por largos períodos. Caso clínico: paciente femenina, de 72 años, con antecedentes de adenocarcinoma de mama derecha, cuadrantectomía y vaciamiento ganglionar axilar. Al año del diagnóstico intercurrió con metástasis óseas por lo que recibió radioterapia, tamoxifeno y pamidronato 90 mg/mes. A los 2 años consultó por dolor en el cuerpo derecho del maxilar inferior luego de un mes de haber sido sometida a la extracción de piezas dentarias inferiores. Se constató úlcera intraoral extensa que dejaba expuesta parte del cuerpo de la mandíbula y pérdida de piezas dentarias, observándose solo el segundo molar inferior derecho. La radiografía confirmó lesión osteolítica y trazo de fractura en esa localización. La paciente no había recibido radioterapia en dicha área. La TC del macizo facial reveló alteración ósea y de partes blandas por fuera y por dentro de la rama del maxilar inferior y engrosamiento del seno maxilar derecho. Se realizó la biopsia, la cual informó trabéculas óseas desvitalizadas e inflamación aguda con necrosis y se descartó presencia de células neoplásicas. Por lo expuesto, se estableció el diagnóstico de ONM estadio clínico 3. Se realizó exodoncia de las piezas 12, 18 y 19 e irrigación con clorhexidina al 0,12%, con el fin de lograr la delimitación del proceso. A pesar del tratamiento conservador,

presentó dolor intenso y supuración por lo que se realizó resección del maxilar inferior derecho sin reconstrucción ósea. Se discontinuó el tratamiento con pamidronato. La paciente tuvo progresión de su enfermedad de base y falleció meses después. Comentario: el motivo de esta presentación es destacar la importancia de considerar factores de riesgo de ONM al momento de realizar una conducta odontológica invasiva. La incidencia estimada de esta patología en los pacientes oncológicos que reciben bifosfonatos intravenosos es del 1 al 10%. Los factores de riesgo para ONM pueden estar relacionados con los bifosfonatos, factores locales, sistémicos y demográficos. En este caso, sexo femenino, pamidronato 90 mg/mes por 2 años y extracción de piezas dentarias. La presencia de factores de riesgo motiva el uso de técnicas quirúrgicas menos invasivas e implementación de un tratamiento antibiótico adecuado antes y después de dichos procedimientos. Si bien la interrupción del uso de bifosfonatos no es necesaria antes de la cirugía, es meritorio realizarla después de esta para lograr una óptima cicatrización.

Significativa pérdida ósea luego de la suspensión del denosumab

Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR
Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Una vez suspendido el denosumab, varios estudios preliminares observaron una rápida pérdida de la DMO, un aumento de los marcadores de resorción, e incluso ha habido algunos reportes de fracturas vertebrales, durante el año posterior a la suspensión. Objetivo: evaluar los cambios en los valores de densitometría ósea en un grupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con denosumab a un año de la discontinuación de la droga. Materiales y métodos: un grupo de mujeres que habían recibido denosumab por al menos 7 años fueron invitadas a participar. Se constataron datos clínicos como ocurrencia de fracturas, suplementación con calcio y vitamina D, uso de drogas u otras condiciones que pudieran afectar a la salud ósea. Todas las pacientes realizaron una densitometría ósea de columna lumbar y cadera (Lunar Prodigy Advance, software 13.6), un laboratorio específico (calcio, fósforo, PTH, vitamina D, C-telopéptidos y osteocalcina) y una radiografía de columna. Los resultados fueron comparados con el último valor obtenido durante el tratamiento con denosumab para evaluar los cambios luego de la suspensión. Resultados: 38 mujeres aceptaron participar (edad media $81 \pm 3,4$ años, IMC: $28,4 \pm 5,4$). Diecisiete pacientes habían recibido denosumab por 7 años y 21 pacientes durante 10 años. El tiempo promedio entre la última dosis de denosumab y la evaluación fue de 18 meses. Ninguna de las pacientes había recibido bifosfonatos luego de suspender el denosumab o referido otra condición que pudiera afectar el metabolismo óseo. La DMO disminuyó significativamente en todas las regiones evaluadas (-8% en CL, -6% en cuello femoral y - 8,4% en cadera total). Los valores de C-telopéptidos fueron 996 ± 307 pg/ml (valor normal para la mujer premenopáusica 550 pg/ml); osteocalcina $55,2 \pm 18,6$ ng/ml (valor normal hasta 42 ng/ml), vitamina D $23,7 \pm 6,9$ ng/ml y PTH $44,7 \pm 12,1$ pg/ml. Cuatro pacientes sufrieron una nueva fractura vertebral y una paciente sufrió una fractura de muñeca luego de suspender el tratamiento. Conclusión: en este grupo de mujeres de edad avanzada que habían recibido tratamiento con denosumab durante al menos 7 años observamos un rebote en los marcadores de recambio óseo y una significativa pérdida ósea en todas las regiones evaluadas luego de la suspensión del tratamiento. Aunque este estudio es demasiado pequeño para evaluar la ocurrencia de fracturas, los hallazgos pueden alertar sobre el potencial riesgo de suspender el tratamiento en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada.

Fracturas vertebrales múltiples post suspensión de denosumab

Buttazzoni M, Galich AM
Sector Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Los tratamientos para osteoporosis (OP) se indican por tiempo limitado para balancear riesgo y beneficio. El denosumab (Dmab) determina incrementos de la densidad mineral (DMO) en forma sostenida. Su mecanismo de acción es reversible y se ha descripto aumento del remodelado óseo

(RO) después de la suspensión con descenso de DMO. Presentamos dos pacientes con fracturas vertebrales múltiples (FVM) al suspender Dmab. Caso 1: mujer de 72 años, que consultó por OP vertebral a los 62. Recibió tratamiento irregular, con bifosfonatos (BP) orales y ranelato de estroncio sin respuesta. Tenía antecedentes de tabaquismo e hipercalciuria. Recibió Dmab 60 mg/semestral, colecalciferol 100.000 UI trimestral, indapamida 2,5 mg/día y calcio 750 mg/día durante 2,5 años. Presentaba datos normales de vitamina D (VD), parathormona (PTH), fosfatasa alcalina total (FAL, VN hasta 100 UI/ml) y ósea (FAO, VN hasta 14 UI/ml), C-telopéptidos (CTX, VN hasta 570 pg/ml), calcio (ca, VN 8,5-10,5 mg/dl). La DMO (g/cm^2) L1-L4: 0,929 T-score -2,1 y cuello femoral (CF) 0,859, T-score -1,0, cadera total (CT) 0,832, T-score -1,4. Debido a osteopenia se decidió suspender Dmab y administrar ácido zoledrónico 5 mg (AZ), que no recibió. A 7 meses de la última dosis de Dmab: dorsalgia intensa ante mínimo movimiento. Resonancia nuclear magnética (RNM): fracturas en D6 y D9. Se le realizó vertebroplastia con mejoría parcial y transitoria del dolor. A los 2 meses, fractura de D10. Se descartaron causas secundarias. El laboratorio mostró alta remodelación, calcio 10,1, FAL 144, CTX 1100, FAO 25,6. Radiografías: múltiples fracturas vertebrales. Centellograma óseo (CO): hipercaptación en 4 vértebras dorsales. Se indicó AZ5, sin mejoría del dolor. Presentó nuevas fracturas (D5 y D8). Perdió 6 cm de talla. Caso 2: mujer de 61 años derivada por fractura vertebral aguda. Dorsalgia aguda posesfuerzo leve 2 meses antes. Se medicó con AINE. A los 15 días, nueva dorsalgia posactividad habitual. Se diagnosticó FVM por RNM. Presentaba antecedentes maternos de OP. Había recibido tratamiento por OP densitométrica en la posmenopausia inmediata (47 años) con alendronato 70 mg/semana durante 7 años y luego ibandronato 150 mg/mes por 2 años. Posteriormente Dmab 60 mg semestrales, 5 dosis. Su bioquímica era normal: FAL 89 UI, CTX 64. DMO L1-L4 0,907, T-score -2,3, CF 0,666, T-score -2,6, CF 0,769, T-score -1,9, sin cambios respecto de la anterior. Se suspendió Dmab y a los 10 meses de la última inyección consultó por dorsalgia con fracturas: D10 y 12, L2 y 3. Perdió 5 cm de talla. CO: hipercaptación en 5 vértebras. Se descartaron causas secundarias. Presentaba VD y PTH normales, calcio 10,3, FAL 118, CTX 636. También se consideró FVM postsuspensión Dmab. Se indicó BP. Conclusiones: hemos observado 2 pacientes con evidencias bioquímicas de alto remodelado óseo tras la suspensión de Dmab y desarrollo de fracturas vertebrales agudas en cascada. Este rebrote del remodelado es poco frecuente y tal vez exista alguna predisposición especial. Es una situación grave por el intenso dolor y las alteraciones somáticas relacionadas con la pérdida aguda de talla. Nuestras pacientes presentaron un cuadro similar al descrito en la literatura: fracturas vertebrales múltiples entre 6 y 12 meses luego de la última dosis de Dmab. Es nuestro objetivo alertar sobre esta situación y sugerimos tratamiento con BF al suspender Dmab.

Osteonecrosis mandibular (ONM) y fractura femoral atípica (FFA) en una paciente osteoporótica tratada crónicamente con bifosfonatos

Sánchez A¹, Bruchmann G², Blanco R³

1.Centro de Endocrinología, Rosario. 2.Servicio de Traumatología, Sanatorio Británico, Rosario. 3. Instituto Universitario Italiano de Rosario. Argentina.

Caso clínico: A.C., mujer de 87 años de ascendencia italiana, consultó en febrero de 2013. A causa de osteoporosis había recibido alendronato semanal durante varios años. No traía datos de densitometría. Por dolores de espalda, un traumatólogo le había indicado ácido zoledrónico e.v., 5 mg/año, durante 3 años (2006-2008). Su medicación habitual era simvastatina, carvedilol, enalapril, con ergocalciferol ocasional. En 2009 sufrió una caída y tuvo una fractura subtrocanterica del fémur izquierdo. Fue operada y se recuperó bien. En 2012 consultó al odontólogo por movilidad dentaria. Se le indicó una prótesis y se le realizó una extracción (molar). Tenía molestias con el uso de la prótesis y desarrolló una lesión en la encía del maxilar inferior. El diagnóstico fue ONM. El cuadro mejoró con limpieza quirúrgica y antibióticos sistémicos y locales. A comienzos de 2013, el laboratorio fosfocálcico fue normal salvo por una leve elevación de la PTH y del CTX séricos. Se indicó calcitriol 0,25 $\mu\text{g/día}$; a los 3 meses calcemia, fosfatemia, PTH y CTX no mostraban variación. Dos años más tarde, luego de una caída, tuvo lumbalgia aguda; la RM mostró aplastamiento reciente de D12 y deformaciones crónicas de D11 y L1. Fue tratada con calcitonina nasal y analgésicos. Comentario: si bien la asociación de ONM y FFA era conocida en pacientes oncológicos tratados con altas dosis de

bifosfonatos, es muy infrecuente en pacientes osteoporóticos tratados con estos fármacos en dosis usuales. Conocemos dos casos publicados, ambos en mujeres orientales.

Búsqueda sistemática de alteraciones radiológicas femorales en pacientes asintomáticas tratadas con bifosfonatos por más de 5 años

Sánchez A

Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina.

Para evaluar la frecuencia de alteraciones radiológicas femorales que permitan predecir riesgo de fracturas atípicas (FAF), se evaluaron 98 pacientes asintomáticas con osteoporosis posmenopáusica tratadas con bifosfonatos (BF). Se seleccionaron aquellas que habían estado expuestas a BF orales o parenterales durante más de 5 años ($8,2 \pm 2,9$, $x \pm s$; máximo 18 años) y que todavía continuaban el tratamiento. La edad fue de $67,3 \pm 8,6$ años (rango 52-87). La edad de la menopausia fue de $49,3 \pm 3,3$ años (rango 41-59). De ellas, 17 tenían antecedentes de fractura. La DMO lumbar (DXA, T-score) fue de $-2,1 \pm 0,1$ ($n=59$) y la de cuello femoral de $-2,0 \pm 0,09$ ($n=83$). Todas las pacientes tenían calcemia, fosfatemia, creatininemia, fosfatasa alcalina, osteocalcina y CTX normales. El 41% de ellas tenía niveles de 25OHD <30 ng/ml; el 12% tenía niveles de PTH >70 pg/ml. Solo en una paciente se encontró engrosamiento focal de las corticales diafisarias; en ella la TC multicorte no encontró microfisuras en las lesiones. Conclusión: en pacientes asintomáticas, la frecuencia de anomalías radiológicas habitualmente asociadas a riesgo de FAF es muy baja ($<1\%$). No resulta costo-efectivo indicar radiografías femorales de forma rutinaria.

[Volver a índice](#)

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

2006

Referencia original tomográfico-biomecánica para evaluar la proporcionalidad entre las masas óseas trabecular y cortical humanas.

Capozza RF, Cointy GR, Feldman S, Mortarino P, Ferretti SE, Castellini S, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. Argentina.

La estructura de la tibia humana soporta compresión uniaxial cerca del tobillo, y doble compresión, con generación de flexión anteroposterior y lateral y torsión, cerca de la rodilla. La distribución del material óseo a lo largo del hueso responde a esa sollicitación. Cerca del tobillo, la predominancia de la compresión uniaxial jerarquiza el papel de la simple masa mineralizada presente, por sobre el de su disposición espacial en la sección transversal a la carga; por eso, la masa se minimiza y la sección se redondea. Más proximalmente, a medida que predominan la flexión y la torsión (que exigen una periferización del material respecto de los ejes mecánicos correspondientes), los diámetros se agrandan en los respectivos sentidos, irregularizando la sección, con el consiguiente aumento de masa. El tercio inferior tibial opone una estructura variable a la compresión uniaxial que soporta de casi completamente trabecular cerca del tobillo, a totalmente cortical en sentido próxima al. La eficiencia de sostén de la estructura mixta cortical/trabecular se estima en 2/3 de la del tejido compacto puro, lo que explica la mayor sección ósea yuxtaarticular. La sección más redondeada, que presenta el menor diámetro promedio, y que debería contener la menor masa mineralizada (CMO total, CMOT) en todo el hueso, está situada un 14% del largo óseo proximal a la interlínea articular, y comprende sólo hueso cortical. Puede calcularse biomecánicamente que la primera sección totalmente cortical, ya irregular, que debería presentar el mismo CMOT que la

yuxtaarticular, estaría situada un 38% proximal a la interlínea. Esto da lugar a las siguientes hipótesis 1. La sección yuxtaarticular (tomada técnicamente al 4% proximal) debería contener 1.5 veces más CMOT que la tomada al 14%, e igual CMOT que la tomada al 38%. 2. Las correlaciones entre el CMOT tomado al 4% (y) y los tomados al 14 y al 38% (x) en muestras de individuos normales deberían ser lineales, con pendientes próximas a 1.5 y 1.0, respectivamente, y comprender el origen. 3. La MP no debería alterar esa proporción en condiciones normales. Para demostrarlo, determinamos por pQCT los CMOT de los correspondientes sitios tibiales en 55 hombres, 75 mujeres preMP y 108 mujeres posMP normales, sin fracturas. La correlación entre CMOT al 4 vs al 14% no difirió entre hombres y mujeres preMP, y ajustó linealmente para ambos grupos juntos a la ecuación $y = -0.45 + 1.54 x$ ($r=0.938$, $R^2=0.881$, $p<0.001$, $SEE=0.25$). Para mujeres posMP fue poco más dispersa ($r=0.865$, $R^2=0.748$, $p<0.001$) pero no mostró diferencias de pendiente ni de ordenadas (ANCOVA, ns). La correlación entre CMOT al 4% vs al 38% ajustó también linealmente para hombres y mujeres preMP ($y = -0.31 + 1.08 x$, $r=0.903$, $R^2=0.815$, $p<0.001$, $SEE=0.33$) sin diferencias sexuales, y para posMP ($r=0.657$, $R^2=0.432$, $p<0.001$), con similares pendientes y ordenadas. Z-scorizando las gráficas para hombres y mujeres preMP como referencia, calculamos los Z-scores para las posMP y verificamos su independencia del tiempo de MP. Los resultados confirman las 3 hipótesis, y reafirman la correspondencia usual entre datos tomográficos óseos y estimaciones biomecánicas. Su valor práctico radica en que las gráficas Z-scorizadas de ambas relaciones pueden tomarse como una referencia inédita, con bases biomecánicas reales, de la proporcionalidad normal entre las masas de tejidos trabecular y cortical. Este recurso original permite cuantificar cualquier reducción relativa de la masa trabecular (más sensible a cambios metabólicos que la cortical) en hombres y mujeres, en forma más confiable que con la densitometría estándar.

Evaluación de la composición corporal por DXA en pacientes con HIV-SIDA y controles.

Buttazzoni M¹, Larrañaga G², Galich AM¹.

1.Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Sección Osteopatías Metabólicas, Hospital Italiano de Buenos Aires. 2.Laboratorio de Infectología, Hospital Muñiz, Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La composición corporal evaluada por DXA determina 3 compartimientos (masa grasa, masa magra y mineral). En el HIV-SIDA se observa un proceso catabólico que metaboliza primero la masa grasa y luego la magra. La disminución de fuerza y masa muscular esquelética se denomina sarcopenia. La lipodistrofia se refiere a la redistribución de la grasa corporal fundamentalmente a nivel abdominal. En algunos trabajos se observó menor contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con HIV(1). **Objetivos:** Determinar la composición corporal (masa grasa, masa magra, DMO y CMO) en pacientes con HIV-SIDA respecto de controles sanos. **Evaluar** si los parámetros de sarcopenia y lipodistrofia empeoran según el estadio de la enfermedad. **Materiales y métodos:** Se evaluó en forma retrospectiva la composición corporal por DXA en 143 individuos [73 con HIV-SIDA sin tratamiento antirretrovirales y clasificados según criterios de OMS en A (35), B (13) y C (18) y 70 controles sanos de Gran Bs As]. Se utilizó un equipo LUNAR DPX-L, software 4.7 para efectuar densitometría de cuerpo entero (DMO y CMO) y composición corporal: el índice de masa grasa (IMG) es la relación entre el % grasa tronco/ % grasa piernas y permitió evaluar lipodistrofia (2). El índice de masa magra (IMM), relación entre la masa magra apendicular (miembros superiores + miembros inferiores)/ talla², evaluó sarcopenia (3). **Análisis estadístico:** Para la comparación entre grupos se utilizó Prueba T y las correlaciones se realizaron mediante análisis multivariado aplicando regresión lineal múltiple. **Resultados:**

	Varones(82)		Mujeres(61)	
	Control	Hiv-Sida	Control	Hiv-Sida
Edad (años)	40+8	40+9	37+6	34.7+6.17
IMC	27.4+4**	24.6±3.9**	25+5	25±4
CMO	2807+491	3002±495	2244+370	2315±302
% Grasa	26+7***	23.4±8.2***	37+8	34.8±10.9
IMM	6.8+0.9***	7.95±1.3***	5.34+0.5°	6±0.6°
IIMG	1.1+0.16*	1.33±0.39	0.97+0.13	1±0.3
DMO (g/cm2)	1.281+108	1.250±111	1.193+96	1.154±75
	p<0.02	*p<0.001	*p<0.0001	°p<0.0001

La edad de la población fue: HIV-SIDA 38+8.5 años [27 mujeres (m) y 46 varones (v)] y controles 38 +7 años (34 m y 36 v). En el análisis multivariado con variable dependiente DMO, el sexo femenino y la presencia de HIV-SIDA fueron factores predictores de baja masa ósea (p 0.0001 y 0.04 respectivamente). Se comprobó redistribución de la masa grasa en los varones con HIV-SIDA. Se encontró mayor masa magra en pacientes con HIV-SIDA de ambos sexos. No hubo diferencias significativas entre los diferentes parámetros evaluados y el estadio de la enfermedad. Conclusiones: La redistribución del tejido adiposo en varones con HIV (lipodistrofia) se asocia a síndrome metabólico, fundamentalmente insulino-resistencia. Los valores de DMO similares a los normales pueden explicarse porque el 53% de los infectados se encontraban en estadio A (portadores sanos). Contrariamente a lo esperado, el IMM fue superior en pacientes con HIV. Puede ser atribuido a variaciones en la hidratación de la masa magra de estos pacientes. Destacamos la importancia de la evaluación de la composición corporal por DXA para el estudio de los compartimientos graso, magro y mineral en pacientes HIV-SIDA. Esta tecnología permite la identificación de cambios tempranos que pueden agravarse con el uso de los antirretrovirales. Consideramos que es uno de los primeros estudios que evalúa distribución de la grasa, de la masa muscular esquelética y de la DMO en una población argentina normal. Los resultados podrán ser considerados como referencia para nuestra población.

Cambios en la textura trabecular de las vértebras en relación con la menopausia, mediante tomografía computada de alta resolución (HRCT).

Capiglioni R, Montangero V, Aude F, Luchini R, Roldán EJA.

Instituto de Tecnologías Especiales. Universidad Abierta Interamericana. Sede Regional Rosario; Departamento de Investigaciones Musculoesqueléticas IDNEU. Buenos Aires. Argentina.

La densidad mineral ósea (DMO) trabecular no siempre refleja el grado de resistencia ósea por lo que se buscan variables estructurales que complementen el diagnóstico. Uno de ellos es el estudio del tramado o textura vertebral, que puede ser determinado por HRCT. Se intenta aquí verificar la posibilidad de cuantificar cambios relacionados con la edad en la textura del hueso trabecular vertebral de mujeres osteoporóticas. Se evaluó la v DMO y la textura de la columna de 40 mujeres postmenopáusicas (pm). Se las separó en 2 grupos 20 mujeres eran pm tempranas (<6 años de pm, edad media 51,1 +2,9 años) y 20 eran pm tardías (>6 años de pm, edad media 63,4 +2,1 años). Todas fueron estudiadas con QCT y HRCT de L1 y L2. Para analizar las imágenes HRCT, el hueso trabecular fue separado utilizando los recursos de adecuación por umbrales, crecimiento regional y las etapas de esqueletonización. En las imágenes procesadas, se determinó la fracción de hueso trabecular (BV/TV), el espesor trabecular (Tb Th), el espacio trabecular (Tb sp), tamaños de los agujeros medio (Ax) y máximo (Am). Estos índices de textura se correlacionaron con la edad y la vDMO por QCT. Con la excepción del Tb th, todos los parámetros de textura correlacionaron con la edad y la vDMO (0,64< r <0,80) con p<0,001. Entre todos los parámetros estudiados, Ax, Am y la v DMO trabecular fueron los que mejor se asociaron con la edad. La diferencia media, entre ambos grupos de mujeres posmenopáusicas, fue de del 30,0% para Ax y 21,5% para Am, con p<0,001. La diferencia media entre ambos grupos para vDMO fue de 16,4%, p<0,001. Se concluye que la HRCT es una técnica no invasiva para la determinación in vivo de la textura

trabecular. Los índices de textura derivados de la HRCT demostraron cambios relacionados con la edad comparable con la vDMO trabecular. Estos resultados apoyan al uso potencial de esta técnica para el seguimiento de los cambios óseos por la edad o por enfermedades, en sus variables estructurales internas además de las densitométricas.

Variaciones en la columna de mujeres adultas sanas analizadas por morfometría vertebral digital (MVD)

Capiglioni R, Montangero V, Aude F, Roldán EJA.

Departamento de Investigaciones Músculoesqueléticas (IDNEU), Buenos Aires. Argentina.

Conocer la incidencia de fracturas vertebrales es dificultoso debido a que estas se diagnostican en forma subjetiva, con sesgos del observador. Un método preciso es la MVD. Se describen aquí parámetros de normalidad por MVD y efectos del envejecimiento en varios indicadores, en mujeres sanas. Se estudian 120 casos, de 38 a 87 años de edad, mediante radiografía frontal y lateral de columna lumbar y dorsal con técnica estándar, de pie, con potter mural. Se dividen 2 grupos etarios; G1 de 38-59 años (n=55) y el G2 de 60-87 años (n=65). En las placas se estudia la MV, marcando los 6 puntos en cuerpo vertebral lateral y frontal, las alturas vertebrales anterior (HA) media (HM) y posterior (HP) de T4 a L5, y laterales en los frontales (para descartar deformidades). Las mediciones se realizaron por PC, con calliper digital en mm, y factor de corrección. Se halla que la HP aumenta progresivamente desde T4 a L2 (L3 estable), disminuye en L4-L5. La HA y HM aumentan desde T4 a L5. El % de acúñamiento (IA) fue mayor en T6-T8; el % de biconcavidad (IB) fue mayor en T7; el % de compresión (IC) en T8. El aumento medio en HA de T4-T8 fue de 1,13 mm mientras que de T8-L3 fue 10,9 mm. El aumento en HP de T4-T8 fue de 2,1 mm, en T8-L3 8,9mm. El aumento del área vertebral entre T4-L3 fue de 6,6cm² (de 5,4 a 12,0cm²). La relación HA/HP fue de 5% para las dorsales medias, casi cero en L2-L3 y positiva para L4-L5; debido a que la HA es mayor que la HP. La mayor reducción HA/HP es en T7 (5,2%). Valores cercanos a -2DS muestran que el % de reducción puede ser hasta de 10,4% en algunas dorsales. La comparación entre G1 y G2 muestra que no hay cambios significativos en las alturas. Al comparar los Ángulos de Curvaturas Vertebral (aCV) entre los 2 grupos, IA - IB - IC aumentó significativamente en T8 a T10 en G2, en todas las vértebras. El G2 presenta un aumento en el área de los cuerpos vertebrales, más significativa en T4, L1 y L2, mayor área vertebral en todas las dorsales que las del G1. Los resultados expresan aumento significativo del acúñamiento en el período post-menopáusico luego de los 70 años. La MVD resulta un método objetivo en la cuantificación de las deformidades vertebrales.

Masa ósea y composición corporal por DXA valores de referencia en niños sanos de edades entre 2 y 6 años.

Rodríguez PN¹, Bermúdez EF¹, Suárez CG¹, Smirlian C¹, Macri EV¹, Zeni SN¹, Exeni R², Friedman SM¹.

1.Cátedra Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad Buenos Aires. 2.Hospital del Niño, San Justo, Argentina.

El crecimiento de niños se evalúa antropométricamente; sin embargo, para conocer la masa ósea (MO) se dispone de densitometría por DXA. Objetivo obtener valores de referencia de densidad (DMO) y contenido mineral (CMO) óseos y porcentaje de grasa corporal (% GR) en niños sanos de edades entre 2-6 años. Se estudiaron 86 niños (44 varones (V) y 42 niñas (N)) antropométricamente adecuados (OMS, 1999) y clínicamente sanos concurrentes a Jardines Integrales de La Matanza, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se evaluó la DMO (g/cm²), CMO de esqueleto total expresado por peso corporal (g/kg) y %GR (Lunar DPX-L, Software pediátrico). Resultados media +DE y t-test *p<0.05, **p<0.01. Dada la disponibilidad del DXA para evaluar MO y composición corporal en niños, se considera de relevancia clínica contar con valores de referencia a nivel nacional, agrupados por intervalos de edad y género, para detectar niños con alteraciones del metabolismo óseo. UBACyT 004-003.

EDAD (años)	< 3	< 3	3-4	3-4	4-5	4-5	5-6	5-6	> 6	> 6
GENERO	V	N	V	N	V	N	V	N	V	N
CMO/P	35.1±5.8	32.1±4.4	36.7±1.2	32.5±3.6	38.0±2.2	35.0±2.4*	38.9±1.8	36.3±3.5*	39.2±5.0	36.1 ±5.2
% GR	21.0±3.8	27.1±10.7	14.7±3.1	26.2±6.6*	19.7±5.4	27.9±4.1**	18.8 ±3.7	22.8±3.7*	20.9±4.8	24.0 ±4.5
DMO	0.76±0.07	0.72±0.01	0.78±0.01	0.73±0.05	0.79±0.02	0.76 ±0.03	0.81±0.02	0.78±0.05	0.82±0.05	0.80 ±0.04

2007

Análisis tomográfico-biomecánico de la tibia humana.

Mortarino P, Cointry G, Feldman S, Capozza R, Zapata M, Homse B, Rittweger J, Ferretti JL.
Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca, UNR; Manchester Univ, UK.

La hipótesis de trabajo de este estudio propone que la anatomía de la tibia humana reflejaría su adaptación morfogenética biomecánica a cargas cambiantes, de compresión axial pura cerca del tobillo (articulación única), a una combinación de ésta con flexión y torsión crecientes en sentido proximal, hasta la rodilla (articulación doble). El análisis estructural tibial provisto por la pQCT puede describir los cambios seccionales correspondientes, con aplicaciones clínicas novedosas. Para demostrarlo, determinamos indicadores de masa (CMO, área cortical), calidad material (vDMO cortical), y diseño diáfiso-metáfisario (diámetro perióstico, grosor cortical, momentos de inercia para flexión y torsión -MIs-) en scans seriados tomados cada 5% de la longitud tibial total, numerados de C1 a C19 en sentido proximal, en 10 varones y 10 mujeres normales de 20 a 40 años, comparando y correlacionando los cambios observados. El análisis de los cortes en sentido proximal reveló que 1. El área cortical creció mucho de C1 a C9 ($r=0.965$, $p<0.001$), se mantuvo estable hasta C15, y cayó abruptamente más arriba ($r=-0.798$, $p<0.001$). 2. El CMO cortical reflejó estrechamente esos cambios, sugiriendo una invariancia de la vDMO cortical. 3. La vDMO cortical, corregida del error tomográfico derivado del efecto de volumen parcial para cortezas finas, que demostramos importante para grosores menores de 2.5 mm, se mantuvo estable en todos los cortes. 4. De C5 a C16, los MIs crecieron exponencialmente. De C5 a C9 lo hicieron en correlación directa con el área o el CMO cortical, pero de C10 a C16 crecieron inversamente a ellos, y directamente con el perímetro perióstico. 5. La relación entre los MIs (y) y el CMO cortical creció exponencialmente a todo lo largo del hueso ($r=0.987$, $p<0.001$). 6. El CMO total decayó un 33% de C1 a C3, y luego aumentó con igual pendiente hasta C9, recuperando el valor original de C1 en C7, y manteniéndose estable de C10 a C16. Esta información confirma nuestra hipótesis de que la tibia distal soporta distalmente compresión uniaxial pura, validándola desde el tobillo hasta C3. La falta de estimulación natural en flexión y torsión hasta C3 determinaría la máxima redondez del diseño diafisario en ese sitio, con los menores valores de masa (cortical pura, 50% más eficiente mecánicamente que la combinación de cortical y trabecular según los datos), y también de MIs, para todo el hueso. Esto se explica porque, para resistir en compresión, la variable más relevante es la cantidad de material mineralizado disponible (CMO, área cortical), y no su distribución (MIs). Sin variación demostrable de la v DMO cortical, el aumento de masa a partir de C3, con aumento exponencial de los MIs y del diámetro perióstico, revela también la adaptación diafisaria al stress creciente en flexión y torsión en sentido proximal. Esta requeriría mayor aporte de masa mineral hasta C15. Más distalmente, la masa disminuye, pero el diámetro perióstico crece mucho, y la corteza se adelgaza, creciendo exponencialmente los MIs (sensibles a la periferización del material cortical), hasta constituir la doble estructura necesaria para soportar ambos cóndilos femorales independientemente. En la práctica, el estudio demuestra la utilidad de los sitios estandarizados para cortes de pQCT, ubicados 4, 14 y 38% proximales al tobillo (ceranos a C1, C3 y C7 respectivamente) para analizar la eficiencia biomecánica de la estructura tibial, y para evaluar los cambios de masa ósea trabecular con referencia a la cortical del mismo individuo, con un criterio biomecánico inédito. En estudios separados hemos determinado cartas normales Z-scorizadas de estas relaciones como referencia para diagnósticos comparativos.

Herramienta de autoevaluación de osteoporosis. Su desempeño en mujeres postmenopáusicas de Mendoza, Argentina.

Saraví FD, Riveros OP, Andrada MA, Ortiz PF.

Unidad de Densitometría Ósea, Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza, Argentina.

Introducción. La herramienta de autoevaluación de osteoporosis u Osteoporosis Self-assessment Tool (OST) es un índice simple del riesgo de osteoporosis basado en el peso corporal y la edad. La OST se calcula como la diferencia entre el peso corporal en kg y la edad en años. El resultado se multiplica por 0.2 y se redondea al entero más próximo. La OST se desarrolló para mujeres postmenopáusicas (MPM) asiáticas, con mayor riesgo para valor de -1 o menor. Luego se validó en MPM blancas, generalmente con mayor riesgo para valor de 1 o menor. Esos estudios hallaron sensibilidades de 79% a 92% y especificidades de 33% a 64%. Dado su atractiva simplicidad y buen desempeño en otras poblaciones, evaluamos este método de rastreo en MPM de nuestra provincia. **Métodos.** Se compilaron los valores de densidad mineral ósea (DMO) lumbar y de cuello femoral de 5075 MPM blancas estudiadas durante 2005 en nuestro servicio con DXA (GE Lunar Prodigy). Dado que se deseaba evaluar la OST como instrumento para rastreo, no se excluyeron MPM por causa de enfermedades, medicación, hábitos tóxicos u otros factores que pueden influenciar la DMO. Las pacientes se clasificaron según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Los T-scores fueron determinados según la base NHANES. Se consideró diagnóstico de osteoporosis un T-score de -2.5 o menor en cualquiera de las regiones o en ambas. Se calculó el puntaje de OST. Los resultados se analizaron mediante regresión lineal de OST versus densidad mineral y T-score para ambos sitios, trazado de la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para obtener valores de corte del puntaje OST y prueba Chi² para estimar la razón de riesgo u odds ratio (OR). **Resultados.** Características de la muestra (media $\pm$ SD) edad 60.8 $\pm$ 8.7 años; talla 1.56 $\pm$ 0.06 m; peso 67.4 $\pm$ 11.8 kg; años desde menopausia 13.35 $\pm$ 9.36 (mediana 12; rango 1 a 55). La DMO lumbar fue 1.025 $\pm$ 0.178 g/cm² (T-score -1.47 ± 1.51) y la DMO del cuello femoral 0.833 $\pm$ 0.121 g/cm² (T-score -1.48 ± 0.87). El 31% de las mujeres tenía osteoporosis, el 49% tenía osteopenia y el 20% era normal. El puntaje OST fue 1.31 $\pm$ 3.00 (rango -11 a + 15). La regresión lineal mostró correlación entre puntaje OST y DMO lumbar ($r = 0.337$), T-score lumbar ($r = 0.338$), DMO de cuello femoral ($r=0.507$) y T-score de cuello femoral ($r = 0.506$). En los cuatro casos la correlación fue muy significativa ($p<0.0001$). La curva ROC proporcionó un área bajo la curva de 70.4%. Para un OST de 1 o menor, sugerido por estudios previos, la sensibilidad fue 74% y la especificidad 56%. El valor predictivo positivo fue de 43% y el valor predictivo negativo de 83%. El OR fue 3.60 (IC 95% = 3.16 a 4.11, $p<0.0001$). Para un OST de 2 o menor la sensibilidad fue 85% y la especificidad 40%. El valor predictivo positivo fue de 39% y el valor predictivo negativo de 86%. Para OST de 2 o menor el OR fue 3.95 (intervalo de confianza de 95% = 3.38 a 4.61, $p<0.0001$). **Conclusiones.** La correlación de los valores de OST con DMO y T-scores de ambas áreas fue altamente significativa. El valor de corte obtenido mediante la curva ROC indicó que la probabilidad de osteoporosis es casi 4 veces mayor en mujeres con puntaje OST de 2 o menor que con valores mayores. El desempeño de la OST fue aceptable para rastrear pacientes en riesgo de osteoporosis. Nuestros resultados de sensibilidad y de especificidad se encuentran dentro del rango de valores informado en otros estudios. Concluimos que el valor de corte de 2 es el más adecuado para el empleo de la OST como método de rastreo de osteoporosis en nuestra población. Desde luego, su empleo no excluye la consideración cuidadosa de otros factores clínicos de riesgo.

Fracturas vertebrales osteoporóticas y malignas ¿como diferenciarlas?.

Aguilar G, López Moras J, Franco V, Barousse R, Pérsico S, Blasi A.

Centro de Diagnóstico Enrique Rossi. Buenos Aires, Argentina.

La diferenciación por las imágenes entre una fractura vertebral benigna de origen osteoporótico y una maligna de origen tumoral no siempre es sencilla. Sin embargo, las nuevas técnicas por imágenes en tomografía computada multislice (TC) y resonancia magnética (RM) nos acercan a una adecuada diferenciación entre lo benigno y maligno, evitando de esta manera punciones diagnósticas innecesarias. Se evaluarán las diferencias imagenológicas principales por radiología

simple (RS), TC y RM y el algoritmo de estudio. Se evaluaron en nuestro centro, desde diciembre 2006, pacientes con fracturas vertebrales benignas y malignas por RS digital, TC multislice y RM con secuencias T1, Stir y Difusión. La fractura vertebral es una complicación frecuente en los pacientes con osteoporosis (OP) y su diagnóstico y clasificación es relativamente sencillo por radiología simple. Sin embargo, la OP puede coexistir con enfermedad maligna y la diferenciación entre una fractura de origen osteoporótico y una de origen maligno es fundamental. La RS, la TC y la RM son métodos por imágenes fundamentales para realizar esta diferenciación. La RS demuestran con claridad las fracturas vertebrales. Las de origen benigno suelen presentarse como acúñamientos, biconcavidad y colapso, con indemnidad del muro posterior. Las de origen maligno se asocian a áreas líticas o blásticas que alteran la estructura habitual de la vértebra, pérdida en la definición de algún segmento vertebral (pedículo) y alteración del muro posterior entre las principales alteraciones. La TC confirma los datos observados en la RS con más precisión, demostrando en las fracturas malignas alteración en la estructura ósea, compromiso de las partes blandas perivertebrales, presencia de adenopatías, etc. La RM es el método más sensible para evaluar las fracturas. La fractura benigna crónica y la fractura maligna tienen diferencias claras con respecto a su comportamiento. La fractura osteoporótica crónica (mayor de 4 meses) tiene médula ósea amarilla en su composición, lo que nos da una señal hiperintensa en T1 e hipointensa en las secuencias con saturación de grasa (Stir). En las fracturas malignas, la médula grasa es reemplazada por tumor, con señal en general hipointensa en T1 e hiper o hipointensa en stir según la estirpe. Sin embargo, existe un periodo de ventana con superposición de los hallazgos cuando debemos diferenciar entre una fractura aguda o subaguda (menor de 4 meses) y una fractura maligna. La fractura reciente se asocia a edema y hemorragia que alteran la señal normal del cuerpo vertebral con hipointensidad en T1 e hiperintensidad en Stir. Eso se superpone a la señal de la infiltración maligna, no pudiendo diferenciar claramente una de otra. La captación del contraste es heterogénea en ambos casos no colaborando en la diferenciación. En la actualidad se emplean Técnicas de Difusión en RM, que nos aportan un dato fundamental para esta diferenciación. En las fracturas osteoporóticas hay incremento del contenido de agua extracelular por el edema y hemorragia lo que da un alto coeficiente de difusión y de esta manera la vértebra se presenta como iso o hipointensa con respecto a los cuerpos vertebrales adyacentes no fracturados. En las fracturas malignas por infiltración tumoral existe disminución del agua extracelular, lo que da un bajo coeficiente de difusión y una señal alta en las resonancias por difusión. El aporte de las imágenes para realizar el diagnóstico diferencial entre una fractura benigna por osteoporosis de una fractura maligna por metástasis es fundamental. La RS, la TC y la RM, especialmente con técnicas de difusión, permiten obtener diagnósticos más precisos evitando en varias ocasiones la realización de procedimientos intervencionistas Tabla 4: HAL

N (%)	media	SD
903 (100)	103.12	5.71
15 (1.66)	100.85	4.63
184 (20.38)	102.47	5.40
497 (55.04)	103.20	5.9
184 (20.38)	103.91	5.69
23 (2.55)	101.72	3.59

Relación entre las masas mineral y magra del cuerpo entero en 614 mujeres pre o post-menopáusicas fracturadas en diferentes sitios.

Capozza RF, Cointy GR, Cure-Cure C, Cure P, Meta M, Rittweger J, Ferretti JL.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Universidad Nacional de Rosario; Argentina. Universidad de Barranquilla, Colombia; UCSF, USA; Manchester Univ, UK.

En estudios previos sobre más de 5.000 niños, hombres y mujeres pre- y post-menopáusicas (pre-MP, post-MP) normales, demostramos que la relación densitométrica (DEXA) entre las masas mineral (CMO, y) y muscular (magra, MM, x) del cuerpo entero es lineal y paralela, con escasa interferencia de la edad, el peso, la talla y el BMI. Establecimos luego cartas de referencia Z-scorizadas de esas relaciones "hueso/músculo" (h/m), y desarrollamos, en base a ellas, un

software original para el cálculo de Z-scores individuales de la relación CMO vs MM (Z-h/m), específicos de sexo y estado reproductivo. El interés de los Z-h/m radica en que, por cuantificar la proporción antropométrica entre huesos y músculos, permiten distinguir entre osteopenias mecánicas (con relación h/m normal) y sistémicas (con relación h/m baja), orientando y monitoreando las correspondientes terapéuticas (fisioterápica o medicamentosa, respectivamente) con menor riesgo de error. Este trabajo analiza la relación CMO vs MM en 614 mujeres pre- o post-MP (n=139, 475) de 27-87 años, con fracturas recientes por traumas leves en sitios considerados clásicamente "osteoporóticos" (vértebras, cadera, muñeca, otras metáfisis; "Fx Tipo II", n=386) o en cualquier otro sitio ("Fx Tipo I", n=228), estudiadas sucesivamente durante 3 años, sin otro criterio selectivo de muestreo, en un instituto endocrinológico colombiano. Las edades de los distintos subgrupos de mujeres pre- y post-MP no difirieron significativamente, incluso para las fracturadas de cadera, en la muestra estudiada. Los datos obtenidos se cotejaron con los de 1.035 mujeres pre-MP y 1.556 post-MP sanas, sin fracturas, de edades comparables, estudiadas en el mismo lugar. De acuerdo con los antecedentes desarrollados, y considerando que la osteoporosis post-MP debería reconocer una etiopatogenia predominante pero no exclusivamente metabólica, la hipótesis de trabajo propuso que los Z-h/m 1. deberían depender del sitio fracturario y del estado reproductivo, y 2. podrían reflejar también influencias biomecánicas en determinados casos. Los Z-h/m calculados para las pre-MP con Fx Tipo I ó II y para las post-MP con Fx Tipo I no difirieron de sus controles pre- o post-MP normales; pero fueron significativamente más bajos que todos los demás grupos en las post-MP con Fx Tipo II de cualquier sitio (ANOVA, siempre $p < 0.001$), especialmente en las fracturadas de cadera. Las correlaciones entre DMO y MM fueron lineales y similares a los controles en los 3 primeros grupos; pero en las post-MP con Fx Tipo II fueron curvilíneas, mostrando valores de CMO progresivamente menores hacia el extremo inferior del rango de MM, y difiriendo significativamente del resto (ANCOVA, siempre $p < 0.001$). Los Z-h/m discriminaron mejor que la edad, el peso, la talla y el BMI entre las post-MP con Fx Tipo II y los demás grupos (no así en cualquier otra instancia), especialmente para MM bajas. Aparte de confirmar las hipótesis, los resultados muestran, en forma original, 1. que, luego de la menopausia, una osteopenia predispone más a fracturas "osteoporóticas", especialmente de cadera, cuanto más importante es la sarcopenia concomitante (relación que reflejaría la pérdida de la potenciación estrogénica de las interacciones biomecánicas músculo-hueso); y 2. que los Z-h/m pueden cuantificar esa alteración, añadiendo información predictiva de fractura "osteoporótica" a la simple determinación del CMO ó la DMO, distinguiendo convenientemente entre osteopenias sistémicas y mecánicas, y permitiendo el monitoreo terapéutico a bajo costo.

Determinación de la distribución de las masas grasa y magra por DXA, en niños.

Rodríguez Patricia N¹, Bermúdez Enrique F¹, Suárez Cristina G¹, Zeni Susana N¹, Exeni Ramón A², Friedman Silvia M¹.

1.Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad Buenos Aires. 2.Hospital del Niño, San Justo, Argentina.

Debido a la alta incidencia de obesidad infantil se ha incrementado la demanda de métodos exactos para determinar grasa corporal en niños pequeños. El exceso de masa grasa intra-abdominal correlaciona con un perfil lipídico lipoproteico aterogénico. De esto surge la necesidad de contar con técnicas que discriminen localización grasa. DXA provee información sobre masa magra y grasa de cuerpo entero y por áreas. Sin embargo, el uso de esta metodología se ve dificultado por la falta de valores de referencia. Objetivo obtener valores de referencia de % de masa grasa (%Gra) y de masa magra (%MM) de cuerpo entero (ce) y de diferentes áreas (tronco tr, brazos br y piernas pi) en niños clínicamente sanos de edades entre 2-6 años. Se estudiaron 102 niños (48 varones (V) y 54 niñas (N)) antropométricamente adecuados (OMS, 1995) y clínicamente sanos concurrentes a Jardines Integrales de La Matanza, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se evaluó el %Gra y %MM corporal total y áreas (Lunar DPX-L, Software pediátrico). El diseño fue observacional, transversal, descriptivo y de comparación. Cada una de las mediciones fue realizada por un mismo individuo, para evitar la variación inter-observador. Resultados (media $\pm$ DE y t-test entre géneros) Los varones presentaron menor contenido graso ($p < 0.0001$) que las niñas tanto en cuerpo entero como en las distintas áreas. En cambio, el %MM fue mayor en

varones ($p < 0.0001$ para %MM total y tronco, y $p < 0.05$ para brazos y piernas). Esta diferencia en la composición corporal por género coincide con datos obtenidos por otros métodos. Dada la disponibilidad del DXA para evaluar composición corporal en niños, se considera de relevancia clínica contar con valores de referencia a nivel nacional, agrupados por género, para detectar niños con alteraciones del crecimiento. UBACyT O 003 y O 004.

DMO de raquis, de cadera y variables de resistencia ósea por DXA.

Galich AM, Buttazzoni M.

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

La densitometría mineral ósea (DMO) es herramienta de detección precoz de osteoporosis. DMO de fémur proximal por DXA predice riesgo de fractura (RFx). El descenso de 1 desvío estándar (SD) en DMO de cuello, aumenta al doble el RFx. Los pacientes, de edad avanzada, con DMO normal pueden fracturarse. Para seleccionar a esos individuos con RFx, se han desarrollado programas que mejoran el análisis del fémur. Estos incluyen :- Estudio del cuello superior, sitio de inicio, en general, de fracturas cervicales. - Medición de la longitud del eje de la cadera (HAL), condiciona mayor RFx si supera 120 mm. - Estimación del momento de inercia de la sección cruzada (CSMI), área de la sección cruzada (CSA), ángulo del cuello femoral (theta). - Existen programas que combinan estas variables con peso, talla y edad, y calculan el índice de resistencia femoral (FSI). A mayor FSI menor RFx ante una caída sobre el trocánter. Objetivos: Estimar los valores de DMO y variables asociadas a fractura de cadera en mujeres sanas, clase media, de Buenos Aires. Estimar las correlaciones de dichas variables con peso, talla y edad. Materiales y métodos: Evaluamos 903 mujeres, en corte transversal, seleccionadas de una base de datos de DMO entre 2005-6. Todas de raza blanca, mayores de 20 años. Se excluyeron las tratadas con drogas que afectan el metabolismo óseo, antecedentes de neoplasias, insuficiencia renal o hepática y alteraciones mentales y de la motilidad. La medición de DMO se realizó con GE Lunar Prodigy versión 8.6. Se exploraron raquis y fémur proximal unilateral (cuello, trocánter, fémur total y cuello superior), CSMI, CSA, HAL, ángulo del cuello femoral (theta). Análisis estadísticos : Se estimaron los valores de DMO (g/cm^2) por década de edad. HAL (mm) por décadas. CSMI (mm^4), CSA (mm^2) y ángulo theta (grados). Cada estimación se presenta con su correspondiente media y SD. Se investigó la correlación existente entre HAL con edad, peso y talla con método de Pearson. Resultados:

Tabla 1: Características demográfica (N=903)

Variable	media	SD
Peso (kg)	62.67	10.73
Talla (m)	1.6	0.06
Edad (a)	55.09	7.23

Tabla 2: Variables geométricas estimadas (N=903)

	media	SD	IC 95%
HAL	103.12	5.71	102.75-103.49
THETA	122.19	5.61	121.83-122.56
CSMI	8676.50	2051.63	8542.38-8810.52
CSA	129.98	19.11	128.73-131.23

Tabla3:DMO

DMO	Edad	N (%)	media	SD
Raquis	total	903 (100)	1.07	0.15
	30-39	15 (1.66)	1.16	0.12
	40-49	184 (20.38)	1.13	0.14
	50-59	497 (55.04)	1.07	0.15
	60-69	184 (20.38)	1.04	0.15
	>70	23 (2.55)	1	0.18
Cuello	total	903 (100)	0.88	0.12
	30-39	15 (1.66)	0.93	0.1
	40-49	184 (20.38)	0.93	0.13
	50-59	497 (55.04)	0.88	0.11
	60-69	184 (20.38)	0.85	0.1
	>70	23 (2.55)	1	0.18
C. Super	Total	903 (100)	0.73	0.13
	30-39	15 (1.66)	0.81	0.13
	40-49	184 (20.38)	0.79	0.14
	50-59	497 (55.04)	0.73	0.12
	60-69	184 (20.38)	0.69	0.1
	>70	23 (2.55)	0.64	0.12

Tabla 4: HAL

Edad	N (%)	media	SD
Total	903 (100)	103.12	5.71
30-39	15 (1.66)	100.85	4.63
40-49	184 (20.38)	102.47	5.40
50-59	497 (55.04)	103.20	5.9
60-69	184 (20.38)	103.91	5.69
>70	23 (2.55)	101.72	3.59

Finalmente, encontramos correlación positiva de HAL con peso y talla ($\rho = 0.28$ y 0.58 p respectivamente con $p < 0.0001$). No se halló correlación con edad. Conclusiones: Demostramos que DMO de raquis y fémur proximal, en mujeres sanas, desciende progresivamente con la edad. DMO de cuello femoral desciende a partir de los 50^a, en tanto cuello superior, desde los 40^a. En esta región están las trabéculas de tensión primarias responsables de la resistencia ósea. Los valores de HAL se correlacionan con la talla y peso y no con edad. Nuestros hallazgos son similares a lo publicado. Esto eventualmente permitirá emplear fórmulas similares a las de la literatura para estimar FSI en nuestra población.

2008

Análisis tomográfico original del impacto del ejercicio aeróbico exhaustivo sobre la estructura tibial en maratonistas de ambos sexos

Feldman S, Yelin I, Capozza RF, Mortarino P, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy GR.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Argentina.

La influencia del ejercicio físico sobre la estructura ósea (variable con la clase, intensidad y volumen de actividad) es difícil de demostrar, por la interferencia de factores genéticos y antropométricos comunes a músculos y huesos. La pQCT provee indicadores de la masa ósea (CMO), de la calidad mecánica de la compacta (vDMO cortical, DC), del diseño diafisario (momentos de inercia, MIs) y de la fuerza muscular local (área muscular, AM), cuyo correlato biomecánico permite evaluar relaciones de distribución/masa (d/m: correlaciones MIs (y) vs CMO cortical (x)) y de distribución/calidad (d/q: correlaciones MIs vs DC) en huesos largos, y las interrelaciones biomecánicas hueso/músculo (h/m), entre la masa o el diseño óseos (CMO, MIs) y el AM, con cierta independencia de ese problema. Este trabajo describe esos indicadores y relaciones, determinados en scans tomados cada 5% de la longitud tibial (19 por individuo, 665 en

total) en 9 varones y 11 mujeres voluntarios sanos sedentarios, y en 9 varones y 6 mujeres maratonistas máster en entrenamiento activo, todos de 20 a 40 años, y los compara entre grupos, sitio por sitio, hipotetizando que la actividad aeróbica crónica de alto volumen diario debería mejorar las relaciones h/m, y estimular la labor modelatoria re-distribuidora de la compacta en las secciones diafisarias por el mecanostato óseo, optimizando su diseño para resistir en flexión y torsión (evaluado por los MIs) en función del uso mecánico; pero podría también reducir la calidad mecánica (DC) del cortical, por excesiva remodelación haversiana, con impredecible impacto sobre las relaciones d/m y d/q y la resistencia a fracturas. Pese a su gran actividad física, los maratonistas no mostraron mayor AM que los sedentarios. En cambio, tuvieron mayores CMO cortical y MIs, tanto en forma absoluta (ANOVA, siempre $p < 0.001$) como referidos a una misma AM (curvas h/m, ANCOVA, siempre $p < 0.001$), especialmente cerca de las medioclíffis. Sin embargo, la DC, mayor en mujeres que en hombres, se redujo en ambos grupos de maratonistas (ANOVA, siempre $p < 0.01$). De cualquier modo, las relaciones d/m y d/q mostraron siempre mayores MIs para un mismo CMO cortical o una misma DC en los maratonistas (ANCOVA, $p < 0.001$). Confirmando la hipótesis, esto muestra en forma original que la masa y la estructura óseas humanas no sólo están adecuadas a la masa de la musculatura que las afecta, sino también a la intensidad y al volumen del uso de esos músculos. Pero, cuando el volumen de uso es exagerado, la calidad mecánica cortical (rigidez intrínseca, paralela a la DC) se puede reducir por exceso de remodelación haversiana (expresión de la reacción tisular reparadora de microfracturas por fatiga, que puede ser superada por su tasa de producción). Notablemente, la eficiencia re-distribuidora del material cortical por el mecanostato (evaluado por los MIs) en función de su asequibilidad (curvas d/m) y de su calidad mecánica (curvas d/q) resultó sensible a la intensidad y al volumen del uso mecánico, tendiendo a compensar arquitectónicamente la reducción de calidad de la compacta de los maratonistas. Esto evidencia firmemente que los maratonistas de ambos sexos tienen reducida la calidad mecánica de la compacta, pero mejorada su distribución arquitectónica, de modo que sus huesos resultan más robustos que los de sus controles sexuales sedentarios para una misma masa o calidad cortical, o para una misma masa muscular, y también en función del volumen del uso mecánico al que los músculos los someten. Esto les garantiza huesos mejor diseñados, pero no obligadamente más resistentes, porque también están más propensos a las fracturas por fatiga.

Determinación por DXA de la grasa corporal total, región androide y ginoide en mujeres controles de Buenos Aires.

Mastaglia SR¹, Solis F², Bagur A^{1,2}, Oliveri B^{1,2}, Mautalen CA^{1,2}

1. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2. Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la grasa corporal presenta un patrón de distribución sexo específica: androide (región abdominal) y ginoide (región femoral-glútea). La absorciometría por rayos-X con energía dual (DXA) permite estimar la grasa corporal total y por sub-regiones (ginoide y androide) en forma rápida y precisa. **Objetivo:** establecer valores de referencia de masa grasa total, región androide y ginoide en mujeres sanas de Buenos Aires. **Material y Métodos:** Noventa y seis mujeres fueron incluidas en el presente estudio. Los criterios de exclusión fueron: índice de masa corporal (IMC) < 18.5 y > 24.9 kg/m², uso de métodos anticonceptivos hormonales o terapia hormonal de reemplazo, administración de medicación que modifique la acumulación de tejido adiposo y participación en programas de reducción de peso. Por DXA se calculó con un equipo Lunar-Prodigy y un software Encore versión 8.1 la grasa total (GT) y sub-regiones: grasa ginoide (GG) y androide (GA) e índice androide/ginoide (A/G). **Resultados:** La muestra poblacional fue dividida por década (D). Los resultados se resumen a continuación: se observó un incremento en el porcentaje de GT entre la 7° vs. 3° década (35 ± 5 vs $30 \pm 7\%$, $p < 0.03$). La GA (Kg.) mostró una tendencia a aumentar entre la 6° y 7° década, disminuyendo (kg. y %) en la 8° vs. 6° y 7° década (1.3 ± 1 vs. 1.5 ± 4 y 1.6 ± 5 Kg. respectivamente y 30% vs. 36 y 38% respectivamente, $p < 0.02$). La GG (%) disminuyó en la 8° década vs. 4°, 5°, 6° y 7° (39% vs. 42 , 43 , 44 y 44% respectivamente, $p < 0.04$ a 0.004). **Conclusiones:** Dado el creciente interés clínico por el estudio y estimación de la masa grasa total y sub-regiones por DXA, es primordial contar con valores de referencias en mujeres sanas de Buenos Aires para una adecuada evaluación e interpretación de los valores obtenidos.

2009**No hay diferencias significativas en la microarquitectura ósea entre mujeres postmeno-páusicas osteoporóticas y osteopénicas con T-score menor a -2.**

Zanchetta MB, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Casi la mitad de las fracturas ocurren en mujeres con osteopenia. Las pacientes en el tercil más severo de osteopenia presentan el mayor riesgo de fractura. La Tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) desarrollada recientemente permite la evaluación en vivo de la microarquitectura y de la densidad mineral ósea volumétrica en el radio distal y la tibia. Este nuevo método parece ser muy promisorio para el estudio de la relación entre estructura ósea y riesgo de fractura. **Métodos:** Comparamos los parámetros volumétricos y de microarquitectura medidos por HR-pQCT en el radio y en la tibia en 80 mujeres postmenopáusicas con osteopenia (T-score de Columna Lumbar -2 a -2.49) y 141 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (T score de Columna Lumbar $\leq$ -2.5). Estas 221 pacientes fueron seleccionadas al azar de una base de datos de mujeres sanas, ambulatorias que se habían realizado una densitometría y un HR-pQCT en nuestra Institución. Las mujeres no presentaban ninguna condición o tratamiento que pudiera afectar el metabolismo mineral ni fracturas clínicas ni radiográficas. La densidad mineral ósea (DMO g/cm²) de columna lumbar y cuello femoral fue medida usando densitometría (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA). La densidad mineral ósea volumétrica (mg/cm³) y los parámetros microarquitectónicos fueron medidos en el radio distal y la tibia usando HR-pQCT (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas por el T test. Cuando la distribución de las variables no era normal, se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. **Resultados:** No había diferencias significativas en la edad (62.9 ± 5.9 y 62.5 ± 5.9), IMC (26.6 y 27) o años desde la menopausia (16.1 ± 8 y 15.8 ± 7 entre los dos grupos (osteoporóticas y osteopénicas respectivamente). El T-score de CL L1-L4 era -2.8 ± 0.4 en el primer grupo y -2.2 ± 0.2 en el segundo, $p < 0.0001$. En Cuello Femoral el T-score en el grupo osteoporótico era -1.9 ± 0.7 y en las mujeres osteopénicas era -1.6 ± 0.5 con una $p = 0.0002$. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ningún parámetro volumétrico (Densidad promedio, densidad trabecular, densidad cortical) ni estructural (número de trabéculas, volumen trabecular/volumen total, grosor trabecular, separación entre las trabéculas, homogeneidad trabecular, grosor de la cortical). **Conclusión:** Esta nueva técnica puede ayudar a entender porque hay similar riesgo de fractura en mujeres osteoporóticas y osteopénicas. En ambas la microarquitectura parece estar igualmente comprometida.

La tomografía computada periférica de alta resolución (HR-PQCT) identifica las mujeres con fracturas osteoporóticas en un grupo de mujeres postmenopáusicas con similares valores densitométricos.

Zanchetta MB, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) desarrollada recientemente permite la evaluación en vivo de la microarquitectura y de la densidad mineral ósea volumétrica en el radio distal y la tibia. Este nuevo método parece ser muy promisorio para el estudio de la relación entre estructura ósea y riesgo de fractura. **Objetivo:** Evidenciar diferencias en la microarquitectura ósea entre mujeres con y sin fracturas por fragilidad. **Material y métodos:** Doscientos cincuenta mujeres sanas, ambulatorias, con T-score ≤ -2 en columna lumbar fueron seleccionadas al azar de una base de datos de nuestra institución. La historia de fracturas por fragilidad fue obtenida por un cuestionario cara a cara y por una radiografía lateral de columna. Las mujeres no presentaban ninguna condición o tratamiento que pudiera afectar el metabolismo mineral. La densidad mineral ósea (DMO g/cm²) de columna lumbar y cuello femoral fue medida usando densitometría (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA). La densidad mineral ósea volumétrica (mg/cm³) y los parámetros microarquitectónicos fueron medidos en el radio distal y la

tibia usando HR-pQCT (Xtreme CT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Las comparaciones entre los grupos fueron evaluadas por el T test. Cuando la distribución de las variables no fue normal, se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Resultados: Veintinueve pacientes (11.6%) habían padecido una fractura por fragilidad, 21 de las cuales eran vertebrales y 8 de muñeca. De las pacientes fracturadas, 9 tuvieron osteoporosis y 8 osteopenia según el T-score de columna lumbar. No hubo diferencias significativas en la edad, (65.1 ± 6.3 y 62.8 ± 5.9 ; $p = 0.0509$), IMC (28.4 y 26.8 ; $p = 0.0660$) o años desde la menopausia (18.7 ± 8 y 16 ± 7.7 ; $p = 0.2310$) entre los grupos de fracturadas y no fracturadas, respectivamente. El T-score de columna lumbar L1-L4 fue -2.7 ± 0.6 en el primer grupo y -2.6 ± 0.5 en el segundo ($p = 0.6624$). En cuello femoral las mujeres fracturadas tuvieron un T-score de -1.9 ± 0.8 , y las no fracturadas -1.8 ± 0.7 ($p = 0.6560$). La mayoría de los parámetros evaluados por HR-pQCT fueron significativamente diferentes entre las mujeres con fracturas osteoporóticas y las no fracturadas tanto en radio como en tibia. Las mujeres que habían sufrido fracturas tuvieron menores densidades volumétricas (densidad promedio, trabecular y cortical) y mostraron deterioro de la microarquitectura (menor grosor cortical, menor volumen total/volumen trabecular y menor grosor trabecular). Conclusiones: Los valores densitométricos no fueron distintos entre las mujeres con o sin fracturas por fragilidad. La determinación de la microarquitectura trabecular y cortical parece identificar mejor las mujeres con fracturas osteoporóticas. Se necesitan más estudios para determinar si este nuevo método, HR-pQCT, puede predecir el riesgo de fracturas con mayor sensibilidad y especificidad que la DXA.

Densitometría dual de cadera: análisis de las diferencias densitométricas y geométricas.

Claus Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Pozzo MJ.

Hospital Aleman, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Buenos Aires. Argentina.

La densitometría ósea de ambas caderas es un método no específicamente recomendado para la categorización densitométrica según criterios de OMS ni validado en cuanto a su superioridad predictiva de fracturas osteoporóticas comparado con la densitometría convencional unilateral de cadera. Sin embargo, es solicitada frecuentemente en la evaluación de la salud ósea de rutina. En el presente estudio hemos utilizado los datos de mujeres que en forma sucesiva realizaron una densitometría dual de cadera para analizar las variaciones de las magnitudes densitométricas y geométricas entre ambas caderas. Material y métodos: la densitometría ósea de ambas caderas se realizó con un equipo DXA Lunar Prodigy. Las variaciones de la densitometría mineral ósea (DMO, g/cm^2) del cuello y cadera total entre ambas caderas se analizó en términos de Z Score. Las diferencias de DMO, contenido mineral óseo (CMO, g), área (A, cm^2), momento seccional de inercia del cuello (CSMI, mm^4), longitud del eje femoral (LEF, mm) y ángulo eje cuello/eje diáfisis (ángulo, grados) se computaron por la diferencia de los valores de la cadera derecha menos los valores de la cadera izquierda, por lo que un valor positivo indica un mayor valor de esa variable en la cadera derecha. Las medias se confrontaron con el valor de referencia cero (no hay diferencia entre caderas) por la estadística de test t de Student para muestra simple. Además se estimó el volumen del cuello femoral (Vol. cm^3) partiendo del ancho del mismo = $\text{área (cm}^2\text{)}/1.5(\text{cm})$, y aplicando una función matemática que lo considera un cilindro de sección elíptica que se aleja de la forma circular cuanto mayor el ancho. Este cálculo se ajusta más a las variaciones de la forma del cuello y no sobrestima el volumen como lo hacen los cálculos basados en un modelo cilíndrico circular del mismo. Esto permitió además estimar la DMO volumétrica (DMOvol g/cm^3) del cuello. Resultados: la mediana de la variación de la DMO del cuello fue de 0.28 y del fémur total 0.2 Z Score. El 75% (cuartilo superior) de las mujeres tenían una diferencia menor de 0.4 Z Score en el cuello y menor de 0.3 Z Score en fémur total, entre ambas caderas. No hubo ningún caso con una diferencia mayor de 0.8 Z Score. No hubo diferencias significativas en ninguna de las mediciones correspondientes al fémur total, ni del LEF o ángulo. En el cuello hubo las siguientes diferencias significativas (media $\pm$ DS): A = 0.074 ± 0.16 , Vol = 0.264 ± 0.69 (ambos $p < 0.001$), CSMI = 313 ± 1343 ($p = 0.036$), y marginalmente significativas; DMOvol = -0.007 ± 0.03 ($p = 0.051$), CMO = 0.051 ± 0.25 ($p = 0.06$), mientras que no hubo diferencia en la DMO (areal). El mayor A en el cuello femoral derecho se observó en 58 de 85 pares de caderas (68%), proporción significativamente más

elevada ($p < 0.001$) de lo esperado (50%) si la distribución fuera aleatoria. Conclusiones: las variaciones de DMO entre ambas caderas son discretas. El cuello femoral derecho es ligeramente mas grande (área y volumen) y muestra una tendencia a un mayor CMO. Debido al efecto opuesto de estas dos magnitudes en la determinación de la DMO, ésta no presenta diferencias significativas, mientras si las hay en el CSMI que es influenciado positivamente por el tamaño y la masa ósea.

Circularidad seccional: nueva variable tomográfica que convalida el análisis biomecánico de la tibia distal humana para el diagnóstico selectivo de osteopenia trabecular y de fragilidad ósea.

Cointry G, Feldman S, Mortarino P, Reina P, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza R.
Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Manchester Metropolitan University, UK.

Por análisis integral tibial seriado (pQCT, XCT-2000, cortes cada 5% de la longitud ósea, C5-C95 de tobillo a rodilla) demostramos que la masa cortical, máxima hacia el centro del hueso, se distribuye distinto hacia la rodilla (sección geométricamente compleja, grande, paredes finas) que hacia el tobillo (diseño redondeado, pequeño, paredes más gruesas). Este patrón refleja las necesidades estructurales del pasaje progresivo, del soporte de cargas sólo compresivas en el tobillo, a una combinación de compresión, flexión ántero-posterior y lateral y torsión hacia la rodilla, derivada de las contracciones musculares locales, y descripta por los momentos de inercia del área cortical (indicadores de eficiencia del diseño) calculados para los ejes x, y, y z de la imagen, respectivamente. Este trabajo evalúa la eficiencia de la estructura tibial *distal* para resistir en compresión, para lo cual los momentos de inercia, mínimos allí, son irrelevantes. El diseño diafisario óptimo para compresión requeriría la asociación de mínima masa cortical y máxima *circularidad* (Circ) para todo el hueso en una misma sección. Para demostrar y localizar esa asociación en el tobillo, analizamos por primera vez la circularidad seccional tibial (calculada como $2\sqrt{\text{área/perímetro}}$, variando de 0 a 1) empleando el mismo modelo, y la correlacionamos con el BMC total (ToC) de cada imagen, en 10 hombres y 11 mujeres voluntarios sanos de 20-40 años. El ToC, mayor en los hombres ($p < 0.001$), cayó 1/3 de C5 a C15 (valor mínimo) y creció luego hasta C95. La Circ varió en espejo con el ToC en todo el hueso, con máximo en C15, sin diferencias sexuales. Las curvas de ajuste mostraron la coincidencia ToC mínimo/Circ máxima, con mínima dispersión de ambos (CVs 8.2 y 8.5%), en C15, en ambos sexos. Estos datos confirman la existencia de stress compresor puro en C15 (estructura cortical), extrapolable distalmente hasta el tobillo (estructura combinada trabecular/cortical). Esto convalida el análisis de la proporción entre CMO trabecular y cortical (medibles por separado) determinados en los sitios estándar de diagnóstico, C4 (próximo a C5) y C14 (próximo a C15) del aparato, con un criterio biomecánico muy simple: 1. Si sólo existe stress compresor (para el cual sólo la masa del material resistivo es importante), entonces la proporción 3:2 entre ToC C4:C14 expresa la relación natural, tanto entre las masas como entre las respectivas *eficiencias de sostén* de ambas estructuras. 2. Como el tejido trabecular tiende a perderse más rápido que el cortical, una reducción de la proporción de ToC entre C4 y C14 evaluaría la *pérdida de resistencia mecánica* (fragilidad) de la estructura trabecular, con referencia a la masa cortical del mismo individuo, sin necesidad de recurrir a comparaciones con muestras de individuos distintos, más jóvenes, como requiere el diagnóstico de osteopenia mediante DXA. Un estudio estándar de esa proporción en 300 hombres y mujeres pre- y post-MP normales corroboró ya su linealidad, con pendiente 1.5, y con SEE suficientemente pequeño como para otorgarle valor diagnóstico comparativo como referencia *Z-scorizada*. Este sencillo estudio constituye la primera validación biomecánica de un diagnóstico no-invasivo de osteoporosis como "fragilidad osteopénica" (moderno criterio del NIH) basado en la consideración de la circularidad seccional de un hueso tubular para proponer un esquema de stress compresivo puro, fácil y seguro de analizar, sensible, y referido al estado osteomuscular del mismo individuo, independientemente de su sexo, edad, y antropometría.

Baja masa blanda magra en piernas de portadoras de enfermedad de Duchenne/becker

Saraví FD, Mampel A, Echeverría MI, Vargas AL.

Escuela de Medicina Nuclear e Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción: La enfermedad de Duchenne/Becker (DMD/BMD) es una distrofia muscular progresiva causada por alteraciones en el gen DMD. Este gen se ubica en el cromosoma Xp21, tiene 79 exones y codifica la proteína distrofina. Cerca de 70% de los errores moleculares son deleciones o duplicaciones. El resto es causado por mutaciones puntuales. El patrón de herencia de la enfermedad es ligado al sexo, por lo que los varones son afectados y las mujeres son portadoras sanas. Su incidencia se estima en 1 cada 3000 varones nacidos vivos. Un problema práctico en genética clínica es que el enorme tamaño del gen (2.9 Mpb) complica el diagnóstico molecular y hace deseable contar con métodos confiables de rastreo de mujeres portadoras. En los varones afectados se ha descrito elevación de la creatina kinasa sérica, pseudohipertrofia de los gemelos y cambios en la composición corporal por diversos métodos, incluida la DXA. Entre los citados cambios se destacan menor contenido mineral óseo y masa magra y mayor masa adiposa. Dado que en las portadoras también se ha informado aumento de la creatina kinasa y otras alteraciones, como debilidad muscular, evaluamos si es objetivable en ellas alguna diferencia en la composición corporal estudiada por DXA. **Métodos:** De madres de pacientes derivados al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Cuyo se identificaron ocho portadoras ciertas, cuya edad era de 44.1 (SD 11.6) años. El status de portadora cierta se asignó en tres casos por tener la mujer dos hijos afectados con DMD. En las restantes cinco mujeres, que tenían un solo hijo afectado, el estado de portador se confirmó mediante la técnica molecular MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) que detecta deleciones y duplicaciones del gen de la distrofina. La composición corporal de las portadoras se analizó por DXA (Lunar Prodigy) y se comparó con la de ocho mujeres clínicamente sanas, sin antecedentes familiares de trastornos genéticos, apareadas por edad. Además del análisis convencional de cuerpo entero, se determinó la composición de las piernas fijando la región de interés entre la rodilla y el tobillo. Los resultados se analizaron por prueba *t* de Student de dos colas y regresión simple. Se consideró significativa $p < 0.05$. **Resultados:** La edad de las portadoras fue 44.1 (SD 11.6) años y la de las controles 44.9 (SD 6.0) años; $p = 0.868$. Para el cuerpo entero, los valores medios de índice de masa corporal, contenido mineral óseo, masa blanda magra y masa grasa fueron menores en las portadoras, sin que las diferencias con los controles fueran significativas. En el análisis localizado en las piernas, no hubo diferencia significativa en las medias de contenido mineral óseo ni de masa grasa. No obstante, en las portadoras la masa magra blanda de las piernas fue de 3005 (SD 424) g mientras que en las controles fue de 3484 (SD 300) g; $p = 0.021$. Adicionalmente, en las portadoras se halló una alta correlación entre masa magra blanda y contenido mineral óseo de las piernas ($r = 0.89$; $p = 0.003$). Por el contrario, no hubo correlación significativa entre estas variables en las mujeres controles. **Conclusiones:** Los presentes resultados indican menor masa blanda magra en las piernas en las portadoras y una relación estrecha entre la masa blanda magra y el contenido mineral óseo no observada en los controles. Hasta donde sabemos este es el primer informe de diferencias en la composición corporal de portadoras de DMD/BMD y mujeres sanas. Los presentes resultados sugieren que la DXA merece atención como método complementario de estudio de posibles portadoras de mutaciones del gen de la distrofina, cuya adición a otras variables como la creatina kinasa sérica podría facilitar el rastreo previo a pruebas moleculares.

2010

Metodología DXA en la evaluación de las modificaciones densitométricas, geométricas y de la redistribución de la masa ósea del cuello femoral asociadas a la edad.

Claus-Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Martínez MP, Pozzo MJ.

Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la perimenopausia marca el comienzo de un descenso más acelerado de la densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto. En el cuello femoral (CF) ésta se acompaña de un aumento de su volumen por aposición perióstica y una redistribución de su masa ósea que son interpretados como una adaptación de sus propiedades geométricas y estructurales, funcionales a las exigencias de la bipedestación, compensando la pérdida progresiva de la masa ósea. De acuerdo a algunas hipótesis este proceso debilitaría al CF para resistir cargas en otras configuraciones, consecuentes de caídas laterales. El objetivo del presente estudio fue examinar si el DXA puede capturar algunas de las transformaciones del CF mencionadas y descritas con métodos de imágenes en 3D más sofisticados. **Materiales y métodos:** estudio observacional y transversal. Se incluyeron 224 mujeres mayores de 45 años a las que se les realizó una DMO de la cadera izquierda con un equipo LUNAR PRODIGY. Se midieron DMO, contenido mineral óseo (CMO) y área (A) del cuello femoral y CMO del sector superior (CMOsup) e inferior (CMOinf) del mismo. Se registraron la talla y el peso. **Análisis y estadística:** el CMOsup y CMOinf se relacionaron como un parámetro por la razón CMOsup/inf. Estadística descriptiva. Test de student para la comparación y diferencias de medias entre grupos. Test de regresión de Pearson. Análisis multivariado. **Resultados:** DMO, CMO, CMOsup y CMOinf descendieron mientras que el A aumentó con la edad. El CMOsup y CMOinf descendieron en forma asimétrica: el CMOsup fue un 17% menor en el cuartilo de edad mayor que en el menor, mientras que el CMOinf fue un 8% menor; diferencia -9% (IC 95%: -4%; -14%). Consecuentemente CMOsup/inf correlacionó negativamente con la edad. Peso y talla correlacionaron positivamente con DMO, CMO, A, CMOsup y CMOinf, pero el peso y CMOsup/inf correlacionaron negativamente. CMOsup/inf correlacionó positivamente con DMO y CMO e inversamente con A (todas las correlaciones $p < 0,01$). Edad, CMO, A y peso fueron predictores independientes significativos de CMOsup/inf en análisis multivariado ($R^2 = 0,37$, $p < 0,001$). **Conclusiones:** 1) a partir de edades próximas a la perimenopausia el CMO (la masa ósea) disminuye mientras aumenta el A (expansión subperiostica) del CF. 2) El proceso tiende a preservar el CMO del sector inferior lo que es influenciado por el efecto del peso. 3) El DXA estaría en condiciones de capturar algunas de las transformaciones relacionadas con la propuesta adaptación del CF a las exigencias mecánicas de la bipedestación.

Nuevo cálculo de los momentos de inercia de secciones tomográficas de huesos tubulares humanos. Referencias fisiológicas y aplicaciones diagnósticas originales.

Capozza RF, Reina P, Feldman S, Mortarino P, Ferretti JL, Cointry GR.

Centro de Estudio de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Naciona Rosario (UNR) CONICET, Rosario. Argentina.

La resistencia a la compresión de un hueso depende casi totalmente de la *masa* de tejido mineralizado presente en sus secciones transversales a las cargas. Pero su resistencia a la flexión y a la torsión depende, además, de la *distribución* de ese material con respecto a los ejes de referencia para flexión o torsión. En las secciones transversales diafisarias, la eficiencia arquitectónica de la distribución del material cortical para flexión ántero-posterior (A-P) y lateral, y para torsión, está descripta por sus "momentos de inercia" (MIs) calculados con respecto a los ejes respectivos. En imágenes tomográficas (pQCT), esos ejes son: x (para flexión A-P, xMI), y (para flexión lateral, yMI), y z (para torsión, MI polar, pMI). La pQCT calcula los MIs en forma estándar determinando el centro de gravedad de la sección, independientemente de su posición, por el cual traza luego un eje horizontal (x) y otro vertical (y). xMI e yMI se calculan sumando los productos del área de cada pixel cortical de la imagen por el cuadrado de su distancia al eje de referencia. pMI se calcula a partir de los datos empleados para obtener xMI e yMI. Este método resulta aceptable para huesos de secciones cilíndricas o elípticas; pero para secciones poligonales, el posicionamiento previo de la imagen resulta crítico en términos de exactitud, precisión y variancia experimental. Este trabajo pretende 1. desarrollar y validar por comparación un nuevo método de cálculo de MIs para secciones de ese tipo, optimizado por rotación de la imagen; y 2. establecer correlaciones fisiológicas de estos noveles Mis con la masa o la calidad del tejido cortical de las secciones en adultos normales, como referencias diagnósticas. El nuevo recurso, a partir del cálculo estándar del centro de gravedad de la imagen, la gira paso a paso, calculando los xMis en cada paso en forma estándar, hasta obtener un valor máximo (xMI_{max}) que se da por definitivo.

Luego toma como referencia el eje x aplicado en ese cálculo, y su perpendicular pasante por el centro como eje y, y calcula yMI y pMI por el método clásico. Con este procedimiento se analizaron 780 scans tomados con equipo *Stratec XCT-2000* en los sitios estándar de la pierna (a 4, 14 y 38% de la altura tibial) en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP, y 120 post-MP normales y sanos. El nuevo método redujo la variancia (DS de los datos alrededor de las curvas, ó Z-scores) de las correlaciones entre los MIs y el contenido mineral total (ToCMO) como indicador de masa (curvas “distribución/masa”, d/m), o la DMO volumétrica cortical (vCtDMO) como indicador de la calidad mecánica del tejido cortical (curvas “distribución/calidad”, d/c). Las curvas d/m fueron exponenciales comunes para hombres y mujeres ($r=0,945-0,952$, $p<0,001$), con valores menores de ambas variables para las mujeres. Las d/c fueron hiperbólicas ($r=-0,431$ a $-0,523$, $p<0,001$), con ordenadas mayores para los hombres que para las pre-MP (ANCOVA, $p<0,001$), mostrando las post-MP una reducción mayor de vCtDMO que de MIs respecto de las pre-MP (ANCOVA, $p<0,001$). Los nuevos MIs describen mejor que los clásicos algunas relaciones funcionales interesantes: la distribución del tejido cortical para optimizar el diseño diafisario para resistir flexión y torsión en función de su disponibilidad (ToCMO) parece una constante propia de la especie, independiente del sexo. Pero su distribución en función de su calidad mecánica intrínseca (vCtDMO) es mucho más eficiente en hombres que en mujeres. Además, las mujeres post-MP, que pierden mucha vCtDMO, tienden saludablemente a mantener la eficiencia de su diseño diafisario, pero no tanto como para mantener la relación con la vCtDMO que muestran las pre-MP. La Z-scorización de las curvas d/m y d/c provee, respectivamente, referencias normales para diagnósticos comparativos originales de dos aspectos diferentes del estado funcional del *mecanostato* óseo; uno propio de *Homo sapiens*, y el otro propio de las mujeres post-MP, inaccesibles a otros métodos.

Evidencia tomográfica original de que los osteocitos sólo sensarían deformaciones en compresión/tracción, y tres nuevas aplicaciones diagnósticas derivadas.

Cointry GR, Feldman S, Mortarino P, Reina P, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario (UNR), CONICET, Rosario, Argentina; Institute of Aerospace Med. Div. Space Physiology, German Aerospace Center (DLR), Colonia, Alemania.

La resistencia a la compresión o a la tracción axial en los huesos largos es lineal a la cantidad de masa mineralizada presente en la sección diafisaria transversal a la carga (que la pQCT puede medir como su CMO). Pero su resistencia a la flexión o torsión depende también de la *distribución* de ese material respecto de los ejes de flexión o torsión de las secciones (que la pQCT mide como sus *momentos de inercia*, MIs). El *mecanostato* óseo regula la resistencia diafisaria a la compresión/tracción, flexión y torsión, adaptando la distribución modelatoria del material cortical (diseño óseo) según el sensado osteocítico de las deformaciones tisulares locales, empleando la mínima masa posible. Se cree que cualquier tipo de deformación provocado en el seno del tejido duro se reduciría siempre únicamente a valores variables de compresión/tracción en distintos puntos del hueso; y que los osteocitos sólo podrían deformarse *in situ* en compresión/tracción; pero no es fácil evidenciarlo. Nosotros, analizando secciones tibiales humanas en función de los tipos de deformación usuales predominantes, demostramos que, cerca del tobillo, donde esas cargas son compresivas, las secciones son casi circulares, con mínima masa, y mínimos MIs para flexión y torsión; y más distalmente, al agregarse esfuerzos en flexión y torsión que adicionan compresiones y tracciones en distintos sectores, su diseño se complica (formas triangular o elipsoide, etc), y los MIs para flexión y torsión crecen exponencialmente. Ahora pretendemos probar que esos cambios reflejarían una tendencia a homogenizar y minimizar (neutralizar) las cargas adicionales en compresión y tracción provocadas por flexiones y torsiones, uniformando el régimen de carga como en compresión/tracción en todo el hueso, adecuando el diseño diafisario al sensado osteocítico de deformaciones que sólo serían de esa clase. Para eso demostramos, en 380 cortes seriados de pQCT de las piernas no-hábiles de 10 varones y 10 mujeres normales de 20-40 años (19 scans por pierna), que 1. los MIs para flexión y torsión (y) crecen exponencialmente en sentido proximal con el CMO total de las secciones ($r= 0,480-0,670$, $p<0,001$; curvas *distribución/masa*, d/m); y 2. en cada corte, el CMO total de las secciones tibial y

peronea juntas (y) correlaciona linealmente con el área seccional muscular de la pantorrilla ($r=0,410-0,590$, $p<0,001$; curvas *músculo/hueso*, *m/h*), en ambos sexos. Datos adicionales de 300 hombres y mujeres normales de 20-80 años tomados en los sitios standard del aparato (4, 14 y 38% de la altura tibial) confirmaron esas relaciones y permitieron la *Z-scorización* referencial de las curvas. El ajuste de las curvas d/m prueba que la adecuación del diseño cortical para resistir flexión y torsión en la tibia proximal se logra empleando *mínima masa*. La linealidad de las curvas m/h indica que esa masa correspondería a la estrictamente necesaria para resistir sólo a la *compresión/tracción* provocada a través de las palancas óseas por las contracciones de la pantorrilla. Esto sugiere que, en la tibia medial-proximal, los osteocitos “aprenderían a distribuir” el material cortical según los *patrones de deformación en compresión/tracción resultantes* de los esfuerzos óseos usuales en flexión y tracción; y que, al mismo tiempo, “disfrutan del resultado” de esa distribución, que les homogeniza el régimen usual de cargas en *valores únicos “cómodos” de compresión/tracción*. Por sobre las posibilidades de la DXA, el correlato biomecánico de estas relaciones soporta su empleo referencial para 3 diagnósticos comparativos originales: 1. del estado funcional del *mecanostato* (proporcional a los *Z-scores* de la relación d/m); 2. de la etiología mecánica o sistémica de osteopenias (*Z-scores* normales o bajos de la relación m/h), en ambos sexos y a cualquier edad; y 3. del Factor de Seguridad (CMO seccional disponible/necesario en relación con la fuerza muscular regional), sin el cual no se puede diagnosticar fragilidad ósea.

Referencias tomográficas originales para un diagnóstico no-invasivo de fragilidad ósea basado en el “factor de seguridad”, con correlato biomecánico.

Cointry GR, Feldman S, Reina P, Ferretti JL, Capozza R.

Centro de Estudio de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario (UNR), CONICET, Rosario. Argentina.

Ya nadie discute el paradigma “*los huesos son como la musculatura regional quiere*”. Pero no es fácil evidenciarlo, porque las relaciones antropométricas músculo/hueso entorpecen el análisis no-invasivo de las relaciones implicadas. La dinamometría de la pierna humana con plataforma de piso ha mostrado directamente, salvando esas limitaciones, que la fuerza muscular extensora del pie es un determinante mayor del área cortical tomográfica (AC) tibio-peronea (relación músculo-hueso *dinámica*). Estudios de nuestro grupo (que presentamos aparte) han sugerido que las cargas usuales que determinarían la cantidad de masa mineralizada presente en las secciones transversales tibio-peroneas (que la pQCT puede medir como AC) responderían a un patrón casi exclusivo de compresión/tracción uniaxial. Como se acepta que la resistencia de un hueso largo a la compresión/tracción es lineal al AC presente en su sección transversal a la carga, y que la fuerza de un músculo es lineal al área de su sección transversal AM, debería existir una relación también lineal entre el AC tibio-peronea y el AM de la pantorrilla, medidos tomográficamente. Si esa correlación músculo-hueso *estática, del tipo masa/masa*, pudiera demostrarse y describirse estadísticamente, las gráficas obtenidas podrían ofrecer una referencia para evaluar la relación *dinámica fuerza/masa* referida arriba, obviando el empleo de la plataforma dinamométrica. Para conseguirlo, analizamos *scans* de pQCT (equipo *Stratec XCT-2000*) obtenidos a un 66% de la altura tibial (punto correspondiente a la máxima AM de la pantorrilla) en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP normales y sanos de 20-80 años, para determinar el AC tibio-peronea y el AM (sin filtrado de grasa) del lado no hábil, aplicando un *mask* específico del *software* del aparato, y correlacionamos luego AC (y) vs AM (x) para cada grupo por separado. Las correlaciones resultaron lineales, positivas y significativas para hombres y mujeres pre-MP en curva única ($r=0,806$, $p<0,001$) y para mujeres post-MP con una menor pendiente ($r=0,317$; $p<0,001$; ANCOVA, $p<0,001$), y comprendieron el origen de las gráficas. La dispersión de los datos alrededor de las curvas (S_y) resultó en general de 30 mm^2 (8,7% de la media global de AC = 340 mm^2). Las gráficas se *Z-scorizaron*, considerando la relación $\pm 1 \text{ Z-score} = \pm 1 S_y$ particular para cada una. La relación funcional del tipo masa/masa entre huesos y músculos regionales no es nueva. Fue propuesta y demostrada hace tiempo por nosotros mismos, entre otros, de acuerdo con la teoría del *mecanostato* óseo de Frost. Pero su descripción estadística en una muestra representativa de personas normales, como se presenta aquí, analizando una región anatómica cuyos correlatos biomecánicos músculo-esqueléticos son conocidos en base a nuestros propios estudios seriados

de pierna entera de individuos similares, ofrece algunas referencias inéditas para estimar, por comparación, el estado de las interrelaciones músculo-hueso en casos individuales. Las relaciones establecidas permiten determinar, para el valor obtenido de área (fuerza) muscular de cualquier individuo, el correspondiente valor de AC tibio-peronea que *debería alcanzar* para resistir a los esfuerzos máximos (compresivos) impuestos por la actividad de esa musculatura a los huesos de la pierna, conforme la Teoría del *mecanostato*. Por comparación de los datos obtenidos directamente del individuo-problema con las gráficas de referencia, se puede calcular el cociente entre el AC *disponible* (*d*) y la que sería *necesaria* (*n*) para lograr una resistencia normal. El cociente 100.ACd/ACn indica cuánto se aparta estadísticamente el individuo estudiado del valor normal del Factor de Seguridad (calculable directamente por dinamometría) provisto naturalmente por el *mecanostato*, representado aquí por la referencia gráfica. Esta es, por ahora, la única forma de diagnosticar biomecánicamente una *fragilidad ósea* (o una osteoporosis) empleando sólo recursos absorciométricos.

Diagnóstico original tomográfico-biomecánico de la pérdida diferencial de masa ósea trabecular y cortical.

Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina P, Rittweger J, Ferretti JL, Cointry GR.

Centro de Estudio de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario (UNR), CONICET, Rosario, Argentina; Inst. of Aerospace Med. Div. Space Physiology, German Aerospace Center (DLR), Colonia, Alemania.

En las osteopatías fragilizantes, sea su etiología metabólica o mecánica, es difícil establecer la proporción cuantitativa entre las pérdidas de masa ósea trabecular y cortical. Tanto más, cuanto la metodología más difundida para diagnosticar osteopenias (DXA) expresa resultados obtenidos en regiones de estructura combinada trabecular/cortical en proporciones a-priori indefinidas, con referencia a valores de individuos jóvenes normales, distintos del estudiado, en forma independiente para cada región estudiada. Este inconveniente podría obviarse, estudiando con otras metodologías sitios únicos o múltiples de regiones únicas, con más alta predominancia de estructuras cortical o trabecular que las estudiadas mediante DXA. Mejor aun, si fuera posible establecer correlatos biomecánicos precisos, que justifiquen alguna proporcionalidad "natural", específica de especie, entre las masas esperables de uno y otro tejidos en distintos sitios esqueléticos de un mismo individuo. Esto eliminaría factores confundidores no-mecánicos (inadecuados para evaluar la resistencia a la fractura), así como la variancia propia de comparaciones inter-individuales. Es posible establecer relaciones de ese tipo, analizando por pQCT la tibia distal de los mismos individuos. Escaneando esa región cada 5% de la longitud tibial en hombres y mujeres normales, hemos establecido ya una proporcionalidad bastante ajustada entre los CMO's totales, de 1,5:1,0 para los sitios al 5 y al 15%, y de 1,0:1,0 para los sitios al 5 y al 40% de altura, para cualquier edad, sexo, peso y talla. La primera relación, entre sitios que normalmente soportan la misma carga en compresión pura, expresa una proporción de 2/3 entre la eficiencia de sostén de la estructura combinada altamente trabecular del sitio al 5% y la de la predominantemente cortical al 15%. La segunda relación refleja la recuperación, al 40% de altura, del CMO total presente al 5%, resultante de la adición de masa cortical por el *mecanostato*, en respuesta a la influencia incipiente de cargas en flexión y tracción hacia la mediodiáfisis. Este trabajo pretende establecer valores referenciales de Z-scores de esas proporciones naturales biomecánicas, evaluadas en los sitios estándar del aparato (vecinos a los referidos), que puedan aplicarse al diagnóstico de la relación entre pérdidas diferenciales de masa cortical y trabecular en un mismo esqueleto. Para conseguirlo, se determinó el CMO total en los sitios estándar, al 4, 14 y 38% de altura tibial, en 60 hombres, 80 mujeres pre-menopáusicas (MP) y 120 post-MP normales y sanos de 20 a 80 años (equipo *Stratec XCT-2000*), y se correlacionaron los valores obtenidos al 4% (*y*) y al 14 ó al 38% (*x*₁, *x*₂). Las curvas obtenidas para hombres y mujeres pre-MP fueron lineales, altamente ajustadas (*r*=0,938 y 0,815, *p*<0,001), comprendiendo el origen. Las ecuaciones de ajuste (*y*=0,31+1,08*x*, *y*=-0,45+1,54*x*) mostraron pendientes estadísticamente similares a las esperadas de 1,5 y 1,0. Los Z-scores calculados para ambas relaciones (± 1 Z-score = ± 1 DS de los datos alrededor de las curvas) fueron de 0,25 y 0,30 g; es decir, de sólo 6,5-7,8% del valor medio de CMO al 4% (3,8 g). Las mujeres post-MP sanas mostraron reducciones no significativas de

ambos Z-scores. Una determinación preliminar de estos Z-scores en 60 insuficientes renales dializados (que se expone en detalle aparte) mostró una alta dispersión de los valores (entre +2,5 y -3,8), que permite una fácil distinción entre casos con pérdidas óseas predominantemente trabeculares o corticales, apta para discriminar etiopatogénicamente su osteodistrofia. Los resultados 1. Confirmaron las proporciones esperadas en relación con los hallazgos anteriores en sitios próximos, verificando la aptitud de las relaciones biomecánicas pre-establecidas para predecir los hallazgos; y 2. Les adscribieron a esas características atributos estadísticos adecuados para su empleo como referencias diagnósticas comparativas para casos individuales.

2011

Caracterización de la pérdida ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis por tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT): un estudio caso control.

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, Barone R, Bogado CE, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires. Argentina.

La mayoría de los estudios de pérdida ósea en IRC están basados en mediciones de densidad mineral ósea areal (DMOa) por densitometría (DXA). Estas determinaciones se han asociado en forma inconsistente con el riesgo de fractura en esta población. El problema con la DXA es que oculta alteraciones estructurales distintivas que podrían ocurrir en los compartimientos óseos trabecular o cortical. El objetivo del presente estudio fue: 1) evaluar si la DMO volumétrica (DMOv) y la microestructura determinadas por HR-pQCT están alteradas en pacientes en hemodiálisis comparado con sujetos control con función renal normal y estudiar las posibles correlaciones entre parámetros de hueso cortical y trabecular con edad, tiempo en diálisis y parámetros de laboratorio de metabolismo mineral. Estudiamos 50 pacientes con IRC estadio 5 en hemodiálisis, 30 mujeres (edad media 53,2 años) y 20 varones (edad media 59,1 años) El tiempo medio en diálisis fue de 58,5 meses (rango 3,1 a 295 meses). La PTHi sérica promedio fue de 594 pg/ml (rango: 41-2787 pg/ml); se determinó DMOa por DXA en columna lumbar (CL), cadera total (CT), cuello femoral (CF), radio ultradistal (RUD) usando un densitómetro Lunar Prodigy. Se efectuó HR-pQCT (XtremeCT) en el antebrazo no-dominante y la pierna. Se compararon los parámetros del HR-pQCT de los hemodializados con los de sujetos con función renal normal y DMOa normal apareados por edad y sexo. En las mujeres dializadas se observó una baja DMOa (T score ≤ -2) en 57% en CL, 50% en CF, 64% en CT y 59 % en RUD. El HR-pQCT del radio distal mostró que: la densidad total, trabecular y el BV/TV estaban reducidos un 29% con respecto a los controles normales. El número trabecular estaba reducido 25%, mientras que la separación trabecular estaba incrementada un 51%. El espesor cortical (-40%) y el área cortical (-42%) eran los parámetros mas reducidos, mientras que la densidad del hueso compacto era el parámetro menos alterado (-15%). En hombres, una baja DMOa estaba presente en: 30% en CL, 35% en CF, 35% en CT, y 15% RUD. El HR-pQCT del radio mostó: DMOv total reducida en un 20,4%, trabecular y BV/TV reducidas en un 15% con respecto a controles normales. El espesor cortical (-33,3%) y el área cortical (-34%) eran los parámetros más reducidos, y la densidad del hueso compacto el parámetro menos reducido (-11.7%). El espesor cortical a nivel de radio (pero no a nivel de la tibia) fue el único parámetro de microarquitectura que se correlacionó negativamente con la edad tanto en mujeres como en hombres. No se hallaron correlaciones entre el tiempo en diálisis y ninguna densidad volumétrica o parámetro de microarquitectura. Se hallaron correlaciones significativas negativas tanto a nivel del radio distal y de la tibia entre el Log PTHi y el área, el espesor y la DMOv del hueso cortical y una correlación positiva entre Log PTHi y el espesor trabecular sólo en las mujeres. Concluimos que los pacientes en hemodiálisis tienen una marcada disminución en el espesor y el área cortical, pero sólo en las mujeres se asocia a un significativo daño trabecular.

Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres sanas.

Zanchetta MB, Monteverde C, Silveira F, Ripero S, Bogado C, Zanchetta JR.

Instituto de Diagnóstico e investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Evaluar la microarquitectura ósea en mujeres pre y postmenopáusicas con masa ósea normal medida por DXA. Comparar los resultados entre las mujeres pre y postmenopáusicas y con un grupo de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. **Materiales y métodos:** Todas las mujeres realizaron DXA de columna lumbar, cadera y radio. Solo las mujeres con resultados normales (Z -score ≥ -1 en premenopáusicas y T -score ≥ -1 en postmenopáusicas) fueron incluidas y escaneadas con HR-pQCT en radio y tibia (Xtreme CT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Comparamos los resultados de 44 mujeres (23 premenopáusicas, edad promedio $37,2 \pm 4,9$ años y 21 postmenopáusicas, $59,8 \pm 8,4$ años) con 100 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis ($61,3 \pm 5,4$ años) de nuestra base de datos. Ninguna mujer tenía antecedentes de fracturas osteoporóticas ni enfermedades o tratamientos que pudieran afectar el metabolismo óseo. Todas las pacientes firmaron el debido consentimiento informado. **Resultados:** Hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el BMI de las mujeres pre y postmenopáusicas. No hubo diferencias significativas en la edad de los grupos postmenopáusicos. No encontramos diferencias significativas en ningún parámetro trabecular (densidad trabecular, volumen óseo trabecular, número de trabéculas, grosor ni homogeneidad del tramado trabecular) entre los grupos con DXA normal pre y postmenopáusicos. La densidad cortical fue 5,7% ($p < 0,01$) y 8,8% ($p < 0,001$) menor en las mujeres postmenopáusicas en radio y tibia respectivamente (densidad cortical radio mgHA/ccm $896 \pm 52,3$ vs $846 \pm 60,4$; densidad cortical tibia $917,2 \pm 45,0$ vs $836,6 \pm 61,5$). El grosor cortical fue 13,6% ($p = 0,03$) ($1,082 \pm 0,218$ mm vs $0,935 \pm 0,215$ mm) menor sólo en la tibia de las mujeres postmenopáusicas comparadas con el grupo premenopáusico. Al comparar con las mujeres osteoporóticas, todos los parámetros fueron significativamente mayores en las mujeres premenopáusicas. Al comparar las mujeres postmenopáusicas con masa ósea normal con las osteoporóticas todos los parámetros eran menores en el segundo grupo a excepción de los parámetros corticales (densidad y grosor cortical). Al interpretar los resultados debemos tener en cuenta el corte transversal de nuestro trabajo. **Conclusión:** El hueso trabecular parece estar preservado en este grupo de mujeres postmenopáusicas con DXA normal. Sin embargo, los parámetros corticales de las mujeres postmenopáusicas con masa ósea normal no presentaron diferencias significativas con los de mujeres con osteoporosis. Todas las mujeres pierden hueso cortical luego de la menopausia pero las mujeres con osteoporosis también pierden hueso trabecular en sitios periféricos como el radio y la tibia. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

SPECT y tomografía computada cuantitativa en el estudio y diagnóstico de los maxilares.

Montangero V, Capiglioni R, Roldan E.

Departamento de Investigaciones Músculoesqueléticas. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: Los huesos maxilares difieren del resto del esqueleto por distintos aspectos anatómicos y funcionales. En ellos se insertan los dientes, de los que reciben cargas que tienen influencia conjunta con la musculatura regional. Su acción mecánica es una mezcla que combina los biotipos funcionales observados en hueso plano, largo y su tasa de recambio metabólico es muy elevada por lo pueden ocurrir cambios micro-estructurales en corto tiempo. Los maxilares son afectados por las mismas enfermedades metabólicas que afectan a los otros huesos, con algunas características particulares. **Objetivo:** Estudiar pacientes con focos osteopénicos en, afinamiento cortical y patología en maxilares, por la importancia que su conocimiento previo tiene actualmente ante los distintos tratamientos odontológicos, protésicos e implantarios a los que son sometidos, tengan o no osteopenia lumbar o de cuello de fémur. **Métodos:** Las técnicas de imágenes han evolucionado en las últimas décadas, permitiendo "visualizar" en forma incruenta, muchos aspectos del metabolismo óseo y desde la radiología se ha pasado a la medicina nuclear (SPECT, PET),

tomografía computada (QCT, pQCT), la densitometría ósea (DXA, pDXA), resonancia magnética (RMN), y en los últimos años los micro cortes: μ CT, μ RMI. De los métodos disponibles para estudiar el hueso maxilar debe considerarse que la radiología panorámica posibilita determinar alteraciones anatómicas y focos de osteopenia cuando son ya muy marcados y la pérdida de masa, muy avanzada (mas del 40%). Sencilla de realizar y económica, es tardía y subjetiva a los cambios de densidad y no permite apreciar efectos de tratamiento farmacológico. La densimetría proyectiva (DXA) al no poder discriminar tipos de huesos, cambios importantes en el trabecular no pueden ser detectados, no tiene aplicación odontológica. La QCT convencional permite discriminar áreas corticales trabeculares y actualmente contamos con software (BoneCAD) para calcular densidad volumétrica. Su uso se extiende al planeamiento pre/post-implante dentario, injerto de hueso cadavérico, tratamientos y su posterior seguimiento. Resultados: Actualmente en nuestra experiencia la asociación de dos métodos de diagnóstico por imágenes cuantitativo y cualitativo, nos ha permitido resolver la mayoría de los problemas de la obtención de adecuada información respecto al estado metabólico y patología de los maxilares. Por un lado la MN mediante el uso de equipos SPECT que posibilitan la determinación de cortes tomográficos en los tres ejes, y de áreas de interés nos permiten cuantificar la anatomía funcional, mediante el empleo de trazadores radioactivos. Por el otro lado el uso del QCT, desarrollado para determinar las densidades volumétricas de los maxilares, discriminando y analizado por separado hueso cortical y trabecular mediante ROI (región de interés). La coexistencia de ambos estudios y la superposición de las imágenes mediante un sistema de soft adecuado, posibilitan no sólo un adecuado diagnóstico sino las variaciones que se observan precozmente como respuesta a un tratamiento implanto-dentario, quirúrgico o farmacológico. Conclusión: Nuestra experiencia en 60 casos estudiados en pacientes preimplantarios, injertos óseos, patologías quísticas y tumorales, sugirieron el empleo de estos dos métodos combinados.

Relaciones entre indicadores tomográficos (pQCT) de la distribución y de la masa disponible o de la calidad mecánica del material óseo en la tibia humana. Curvas de “distribución/masa” (d/m) y de “distribución/calidad” (d/c).

Capozza RF, Feldman S, Reina P, Grappiolo I, Mortarino P, Sack Behar G, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy GR.

Centro de estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Medicina, UNR; Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina; Division Space Physiology, German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania

Hemos demostrado ya (J Anat 216:470,2010) que la anatomía tibial humana está fuertemente adaptada a 3 patrones distintos de estimulación mecánica: 1. compresión uniaxial hacia el tobillo (carga de todo el peso corporal sobre una superficie articular única), 2. compresión + flexión + torsión hacia la mediodiáfisis (interacción de contracciones musculares varias), y 3. compresión biaxial hacia la rodilla (eventual carga de todo el peso sobre cada platillo articular). Para los patrones compresivos 1 y 3, el principal determinante adaptativo es la masa de tejido cortical y/o trabecular presente en la sección ósea (CMO total o cortical, CMOT, CMOc; área cortical, Ac). Pero para el patrón 2 juega también la distribución de ese material respecto de los correspondientes ejes de flexión y de torsión, evaluable determinando los respectivos momentos de inercia seccionales (MIs) para flexión o torsión. La adaptación al patrón 2 implica muchas veces el uso de masa ósea adicional en la sección, espacialmente orientada por el mecanostato óseo en función del uso mecánico del hueso. Como los sensores de deformación que modulan direccionalmente la modelación/remodelación a ese respecto son los osteocitos; y como estas células pueden detectar solamente deformaciones en estiramiento o acortamiento (+/-), cabe plantearse cómo se lograría la adaptación del diseño seccional óseo al complejo patrón 2. Se sabe que cualquier tipo de deformación de un sólido (compresión, tracción, flexión, torsión, corte) determina solamente vectores de compresión, tracción y corte en su seno. Esto simplifica el problema; pero no es fácil demostrar que la adaptación tibial al patrón 2 respeta esas pautas. Con ese fin, este estudio propone que la distribución del material cortical para resistir flexión o torsión (MIs) debería ajustarse más significativamente a su disponibilidad (CMOT, CMOc, Ac) o a su calidad mecánica (vDMO

cortical, vDMOc, proporcional a su rigidez intrínseca) hacia la mediodiáfisis que hacia los extremos de la tibia. Para probarlo, determinamos CMOT, CMOc, Ac, vDMOc y los Mis en cortes seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud de la tibia (de S5, tobillo, a S95, rodilla) en 20 varones (V) y 20 mujeres (M) normales, sedentarios (S, 10/10) o corredores de larga distancia (C, 10/10), y correlacionamos los datos de MIs para flexión o torsión (y) con los de CMOT, CMOc ó Ac (x1, curvas positivas exponenciales de “distribución/masa”, d/m), o con los de vDMOc (x2, curvas negativas hiperbólicas de “distribución/calidad”, d/c), para cada sitio estudiado. Los valores absolutos de coeficientes de correlación r de las curvas d/m y d/c, significativos para todos los sitios, mostraron una distribución por sitios en “U invertida”. Los de d/m crecieron de S5 a S30, con valores máximos de S30 a S55, y decrecieron de S55 a S95 ($p < 0,001$ de S15 a S85). Los de d/c crecieron de S5 a S35, con valores máximos de S35 a S70, y decrecieron de S70 a S95 ($p < 0,001$ de S25 a S85). Las pendientes de todas las curvas crecieron siempre en sentido proximal. Antes habíamos observado que los MIs tibiales crecen continua y exponencialmente desde S35 hasta S90. Las distribuciones de r de las curvas d/m y d/c descriptas ahora, además de confirmar la hipótesis de trabajo, ofrecen una interpretación biomecánica de ese comportamiento de los MIs. Los resultados indican a. que la eficiencia de utilización del material mineralizado disponible para lograr los máximos valores posibles de MIs (indicadores de eficiencia del diseño óseo para resistir flexión o torsión), inversa a su rigidez intrínseca, fue óptima hacia la región central de la tibia, que es precisamente la que se propuso como mejor adaptada a la flexión y a la torsión, y b. que, por igual razón, el ulterior incremento proximal de los MIs debe considerarse meramente subrogado al incremento de masa y de diámetros óseos necesario para la adaptación al patrón 3 de deformación compresiva, sin relación con la flexión ni la torsión.

2012

Mineralización ósea en niños con trastornos motores: la determinación de la densidad mineral ósea en las piernas por DXA, puede ser una herramienta útil.

Cassinelli HR, Troiano M, Rey R, Bergada I.

Centro de Investigaciones Endocrinológicas, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina.

Los niños con discapacidades motoras a menudo sufren osteoporosis y fracturas patológicas. Sin embargo se sabe poco sobre su densidad mineral ósea (DMO) y su relación con el riesgo de fractura. La definición actual de osteoporosis en los niños incluye una DMO con Z-score inferior a -2,0 ajustado por edad, sexo y tamaño corporal además de una historia clínica significativa de fracturas (fractura por compresión vertebral, una fractura de miembros inferiores, o dos o más fracturas de miembros inferiores). La absorciometría de doble emisión de rayos X (DXA) es el método más ampliamente utilizado para la evaluación de la DMO. Si bien la tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT), que proporciona una DMO volumétrica verdadera, es el mejor método para evaluar la mineralización de los huesos periféricos, su uso no está ampliamente distribuido o aún no está validado en niños. Objetivo: evaluar la DMO en esqueleto total y piernas, en los niños con discapacidad motora mediante DXA, a fin de detectar posibles zonas de riesgo (piernas) para desarrollar osteoporosis y fracturas. Métodos: Se evaluaron 18 niños (11 mujeres) con discapacidades motoras (10 mielomeningocele, 6 con parálisis cerebral, 2 con enfermedad de Duchenne (en silla de ruedas), con edad promedio 9,8 años de edad (rango: 5-16 años). La DMO corporal total y de las piernas fue medida con un equipo DXA Lunar DPX-L. Los valores de la DMO en piernas de los pacientes se compararon con los obtenidos en 91 individuos normales (45 mujeres) que fueron clasificados según el sexo, la edad (5-6, 7-9, 10-12, 13-15, 16-18 años) y estadio de desarrollo puberal (Tanner). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con una muestra de la prueba T en comparación con una media teórica de 0. Resultados: Los pacientes presentaban una DMO de esqueleto total normal ($-0,62 \pm 2,27$), y sólo cinco de ellos tenían DMO inferior a -2 DE (28%). Por otro lado, cuando la mineralización de las piernas se comparó con los valores normales, mostraron una reducción significativa: ($-2,6 \pm 2,7$, $p < 0,006$). Once de 18 pacientes (61%) tenían la DMO en piernas inferior a -2,0. El Z-score de la DMO en piernas se encontraba significativamente más bajo que el de esqueleto total ($p = 0,002$, Wilcoxon Rank Test). Conclusión: Los niños con discapacidades motoras

de las extremidades inferiores pueden tener menor mineralización en las piernas. La determinación de la DMO en las piernas puede ser una herramienta útil para identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir múltiples fracturas en ellas, y eventualmente de requerir un tratamiento a pesar de presentar una DMO en esqueleto total normal. Un estudio más amplio es necesario para corroborar estos resultados.

Evaluación de la microarquitectura ósea por tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos.

Longobardi VC, Zanchetta MB, Silveira F, Del Valle E, Spivacow R, Bogado C, Zanchetta JR.
Instituto de Investigaciones Metabólicas, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: describir la micro arquitectura ósea mediante HR-pQCT en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos (BF) y comparar los resultados con un grupo de mujeres postmenopáusicas sin tratamiento. **Métodos:** se evaluaron la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD) y los parámetros estructurales en el radio y tibia distal, usando un sistema tridimensional de tomografía computada periférica de alta resolución (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) en 37 mujeres postmenopáusicas luego de haber recibido tratamiento con bisfosfonatos, indicado por osteoporosis u osteopenia, por un tiempo mayor o igual a 5 años. En todas las pacientes se realizó DXA en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) al inicio y al final del tratamiento. Se excluyeron aquellas pacientes con causas secundarias de osteoporosis o que hubiesen recibido otro tratamiento osteoactivo. Se compararon los resultados con un grupo de 120 mujeres postmenopáusicas de similar edad, índice de masa corporal (IMC) y T-score por DXA. Se estudiaron posibles correlaciones entre los parámetros estructurales y la edad al inicio del tratamiento, tiempo total de tratamiento, edad de la menopausia y T-score basal. **Resultados:** para el grupo que recibió BF la edad media fue de $65,3 \pm 8,4$ años, el tiempo promedio de tratamiento fue de $8,3 \pm 3,4$ años, el IMC de $23,9 \pm 2,4$ y el T-score al final del tratamiento en CL $-2,4 \pm 1,0$ y en CF $-1,9 \pm 0,8$. Los resultados de HR-pQCT en el radio distal para el grupo que recibió BF en forma prolongada vs el grupo sin tratamiento mostraron (media $\pm$ desviación estándar): un menor número de trabéculas (Tb.N 1/mm) $1,31 \pm 0,36$ vs $1,46 \pm 0,36$ ($p=0,04$); un incremento del 11% en el grosor trabecular (Tb.Th mm) $0,063 \pm 0,012$ vs $0,056 \pm 0,009$ ($p<0,01$); y mayor separación entre trabéculas (Tb.Sp mm) $0,748 \pm 0,270$ vs $0,644 \pm 0,171$ ($p=0,03$) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la micro arquitectura ósea de la tibia o en los parámetros volumétricos en ambas regiones estudiadas. Se observó correlación positiva entre la separación trabecular y la edad al comienzo del tratamiento ($r=0,37$, $p=0,02$) mostrando un mayor compromiso de la micro arquitectura ósea con el incremento de la edad. No encontramos ninguna correlación entre los parámetros estructurales y el tiempo total de tratamiento, edad al inicio de la menopausia ni T-score basal. **Conclusión:** debido a que se trata de un estudio de corte transversal, no podemos afirmar que estas diferencias son secundarias al tratamiento. El hallazgo de un mayor grosor trabecular con menor número de trabéculas en el radio distal de las pacientes que recibieron BF, parece ser un cambio secundario a los conocidos efectos de los bisfosfonatos en el remodelado óseo, que inhiben la resorción pero no tienen el suficiente efecto anabólico para estimular la formación de nuevo hueso. Es probable que el hallazgo de un menor número de trabéculas en el grupo que recibió BF se deba a una peor arquitectura basal en aquellas pacientes que requirieron tratamiento. Se necesitan futuros estudios prospectivos para valorar la influencia de los bisfosfonatos en la micro arquitectura ósea.

2013

Valores de referencia de composición corporal por DXA para ambos sexos de personas de 4 a 19 años de Mendoza, República Argentina.

Saraví FD¹, Wilches Visbal JH¹, Mampel A², Echeverría MI², Vargas AL²

1.Escuela de Medicina Nuclear. 2.Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza. Argentina.

Introducción: La composición corporal puede afectarse en diversos trastornos nutricionales, intestinales y metabólicos, entre otros. Contar con datos de referencia es útil para diagnosticar y monitorizar el tratamiento de estas condiciones. El presente trabajo proporciona valores de referencia para varones y mujeres de 4 a 19 años. **Métodos:** Los sujetos fueron reclutados como controles sanos de dos estudios clínicos (ambos aprobados por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas, UN Cuyo), referidos por pediatras o provenientes de la comunidad. Se excluyeron sujetos cuyos valores de peso o talla eran mayores que el percentilo 95 o inferiores al percentilo 5 según valores de referencia nacionales y aquellos con condiciones o tratamientos que pueden modificar la masa corporal, la composición del tejido blando o el contenido mineral óseo. La muestra incluyó 198 sujetos (102 varones). Los valores obtenidos fueron clasificados según la edad en bienios. Los sujetos peripuberales se dividieron en prepuberales/pubertad temprana (Tanner I y II) y pubertad tardía (Tanner III o mayor). Se realizó DXA con un equipo Lunar Prodigy. Para el análisis estadístico de los resultados se empleó Prism 5.4. **Resultados:** Los principales resultados se presentan en la tabla como media±DD (MC=masa corporal).

Edad	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19
Varones								
CMO	608,5	824,6	1.037	1.418	1.937	2.287	2.667	3.110
(g)	(69,0)	(153)	(124)	(195)	(217)	(341)	(473)	(236)
Grasa	3.481	3.723	6.121	5.806	8.492	9.098	8.949	9.243
(g)	(1.400)	(1.705)	(2.803)	(2.393)	(2.286)	(2.610)	(1.417))	(2.058)
% MC	18,4	15,8	20,5	15,8	18,9	15,8	14,1	13,5
	(5,5)	(5,3)	(7,3)	(5,5)	(5,9)	(4,2)	(2,9)	(3,0)
Magro	14.406	18.364	21.380	28.817	36.564	44.965	51.744	54.007
(g)	(1.155)	(2.196)	(2.165)	(3.406)	(4.088)	(4.506)	(5.673)	(3.864)
% MC	80,6	83,6	75,8	80,2	79,8	79,5	81,7	81,4
	(6,0)	(5,5)	(6,9)	(5,3)	(4,3)	(4,9)	(3,6)	(3,0)
Mujeres								
CMO	544,6	712,5	1.032	1.435	2.085	2.235	2.405	2.468
(g)	(94)	(62,9)	(146)	(184)	(436)	(285)	(260)	(417)
Grasa	3.830	5.177	7.104	8.971	10.524	13.702	16.001	17.191
(g)	(1.534)	(1.059)	(2.530)	(2.060)	(2.296)	(4.618)	(3.595)	(5.608)
% MC	21,6	23,7	23,9	23,5	24,1	26,5	29,1	29,8
	(6,1)	(3,8)	(5,5)	(3,8)	(4,5)	(6,7)	(3,1)	(5,7)
Magro	12.967	15.888	20.917	27.975	32.900	34.782	36.038	36.350
(g)	(1.361)	(1.883)	(2.211)	(4.010)	(4.733)	(2.100)	(4.584)	(3.760)
% MC	75,0	72,3	72,6	73,4	71,8	69,1	66,4	65,0
	(7,9)	(7,4)	(5,3)	(10,5)	(5,1)	(6,3)	(3,1)	(5,1)

Se calcularon además los valores de contenido mineral óseo (CMO), masa magra y masa grasa (en gramos y porcentaje) en percentilos. En el rango de edades estudiado, el CMO del esqueleto aumentó linealmente con la edad en los varones, mientras que en las mujeres siguió una función sigmoidea, con una meseta a partir de los 16 años. Por su parte, el índice de masa corporal en mujeres y varones se describe mediante una relación lineal con la edad que crece lentamente en el rango estudiado. El tejido magro blando en varones y mujeres es mejor descrito por una ecuación de 4º orden y una sigmoidea, respectivamente. En varones, el aumento de masa magra se hace más pronunciado a partir de los 14 y hasta los 18 años, con tendencia a seguir aumentando, pero a menor ritmo. En las mujeres, el aumento de masa magra empieza alrededor de los 10 años, alcanza un máximo cerca de los 16 años y luego se estabiliza. El porcentaje de masa grasa mostró con la edad tendencias lineales a crecer en las mujeres y a decrecer en los varones. Los datos obtenidos están dentro de los rangos informados por otros estudios pediátricos. **Conclusión:** La

base de datos presentada puede emplearse para establecer valores de referencia para contribuir al diagnóstico, la evolución y la monitorización del tratamiento en pacientes pediátricos con alteraciones de la composición corporal.

2014

La estructura peronea humana es poco sensible al desuso compresivo por paraplejia o por reposo prolongado en cama. Estudio tomográfico con connotaciones prácticas.

Cointry G, Ireland A, Nocciolino L, Ferretti J, Rittweger J, Capozza R

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Manchester Metropolitan University, UK; German Aerospace Agency (DLR), Colonia, Alemania.

La tibia humana, que soporta más del 80% de la carga compresiva estática o dinámica del peso del cuerpo, es muy sensible al desuso, que puede reducir su CMO hasta en un 60%, dependiendo del sitio y del modo de deformación usual del hueso. En cambio, la contribución relativa del peroné a ese soporte oscila entre -6% (sobrecarga) y +19% (descarga), especialmente en situaciones de flexión plantar o de eversión del pie, y en proporción geométrica con la carga compresiva. Curiosamente, están muy poco estudiadas tanto las variaciones arquitectónicas seccionales del peroné en distintas circunstancias, como su reacción al desuso. Para investigar más profundamente este comportamiento mecánico-estructural peroneo, efectuamos *scans* seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud tibial del tobillo a la rodilla (18 *scans*/caso), según dos modelos experimentales diferentes: 1) en 9 hombres de 39,2±6,2 años, parapléjicos por lesión espinal producida 9-32 años antes, vs. 9 controles sanos apareados por edad, altura y peso, y 2) en 25 hombres voluntarios sanos de 33,7±3,7 años, inmediatamente antes y 14 días después de sobrellevar 90 días de reposo controlado en cama en decúbito dorsal, con inclinación de 6° cabeza-abajo. En los controles, la geometría seccional peronea mostró variaciones longitudinales sugestivas de una adaptación a la flexión lateral (no a la compresión), con características morfológicamente distintas para las secciones proximales y distales. En los pacientes parapléjicos, el CMO total de las secciones tibiales cayó drásticamente (entre 22 y 51%), con fuerte interacción grupo/sitio (efectos metafisarios mayores que los diafisarios; ANOVA, siempre $p < 0,001$). Los peronés, en cambio, no mostraron diferencias de grupo, ni interacciones grupo/sitio, respecto del área ósea, el CMO total o cortical, la DMO volumétrica (DMOV) cortical, los perímetros perióstico y endocortical, ni el espesor cortical (siempre $p > 0,16$). En las tibias de los voluntarios posreposo en cama, el CMO cortical y trabecular cayó entre 0,9 y 4,4% (siempre $p < 0,01$); pero en los peronés, el CMO cortical se mantuvo; la DMOv trabecular bajó relativamente poco (en promedio, un 1,4%) y solo lo hizo significativamente en la epífisis distal ($p = 0,04$). Este estudio evidencia, en forma totalmente original, que la diáfisis del peroné estaría naturalmente adaptada para reaccionar al estrés inducido circunstancialmente por la musculatura flexora externa y rotadora del pie, que se inserta en las caras laterales del hueso, antes que para resistir permanentemente en compresión (como la tibia), situación que solo se daría cuando el pie adopte posiciones extremas. Esto explicaría su alta resistencia al desuso compresivo, en comparación con la alta sensibilidad de la tibia a esa misma situación. Si se confirmara tal diferencia, este estudio estaría aportando una evidencia primaria, totalmente original, a favor del uso del peroné humano como un modelo experimental especialmente apto para analizar tomográficamente los efectos óseos del entorno metabólico, por eludir naturalmente gran parte de la interacción del entorno mecánico del esqueleto con la modelación adaptativa de su arquitectura seccional. Obviamente, esta ventaja metodológica no podría alcanzarse empleando modelos analíticos no invasivos de la estructura de otros huesos portantes, o aun de los huesos largos no portantes de los miembros superiores, que responden sensiblemente al estrés inducido por las contracciones musculares regionales. Esta favorable condición biomecánica inédita del peroné podría permitir, quizá por primera vez, desarrollar ensayos controlados de efectos óseos “metabólicos puros” de medicamentos de interés clínico.

Valores de referencia de densidad mineral ósea para ambos sexos de personas de 4 a 19 años de Mendoza, República Argentina.

Saraví FD, Polanco Domínguez G, Mampel A, Echeverría MI, Vargas AL

Escuela de Medicina Nuclear e Institutos de Fisiología y de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción: en pacientes pediátricos, la densidad mineral ósea (DMO) puede afectarse en trastornos hereditarios, como osteogénesis imperfecta; congénitos, como mielomeningocele, o adquiridos, como celiacía, trastornos de la conducta alimentaria, artritis reumatoidea juvenil o tratamiento glucocorticoide. Para el diagnóstico y el seguimiento se requieren valores de referencia apropiados de Z-score. Contar con valores de referencia regionales aumenta la fiabilidad de las comparaciones, dadas las diferencias étnicas, nutricionales y de estilo de vida que pueden existir entre poblaciones diferentes. Además, las bases de datos de los equipos de densitometría omiten valores de referencia para la cadera. Se presentan valores de referencia de DMO de cuerpo entero, columna lumbar y cadera para varones y mujeres de 4 a 19 años de la provincia de Mendoza. Métodos: los sujetos fueron reclutados como controles sanos de dos estudios clínicos (ambos aprobados por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas), referidos por pediatras o provenientes de la comunidad. Se excluyeron sujetos cuyos valores de peso o talla eran mayores que el percentilo 95 o inferiores al percentilo 5 según valores de referencia nacionales y aquellos con condiciones o tratamientos que pueden modificar la masa corporal, la composición del tejido blando o el contenido mineral óseo. La muestra incluyó 300 sujetos (137 varones). Los valores obtenidos fueron clasificados según la edad en bienios. Los sujetos peripuberales se dividieron en prepuberales/pubertad temprana (Tanner I y II) y pubertad tardía (Tanner III o mayor). Se realizó DXA con un equipo Lunar Prodigy. Para el análisis estadístico de los resultados se empleó Prism 5.4. Resultados: los principales resultados se presentan en la tabla como media $\pm$ SD.

Edad (años)	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19
Varones								
Total	0,790 (0,028)	0,826 (0,043)	0,880 (0,032)	0,934 (0,062)	1,010 (0,045)	1,134 (0,073)	1,151 (0,062)	1,215 (0,048)
L1-L4	0,583 (0,066)	0,636 (0,058)	0,696 (0,078)	0,766 (0,059)	0,927 (0,073)	1,128 (0,070)	1,149 (0,052)	1,224 (0,060)
L2-L4	0,591 (0,069)	0,646 (0,054)	0,710 (0,081)	0,774 (0,059)	0,934 (0,075)	1,144 (0,070)	1,163 (0,052)	1,254 (0,046)
F	0,664 (0,066)	0,748 (0,084)	0,821 (0,081)	0,886 (0,063)	0,996 (0,093)	1,110 (0,084)	1,156 (0,047)	1,187 (0,073)
cuello	0,678 (0,071)	0,748 (0,081)	0,835 (0,076)	0,884 (0,057)	1,028 (0,092)	1,096 (0,084)	1,144 (0,047)	1,173 (0,067)
F								
total								
Mujeres								
Total	0,757 (0,041)	0,782 (0,031)	0,858 (0,047)	0,912 (0,044)	1,014 (0,082)	1,087 (0,068)	1,125 (0,084)	1,186 (0,073)
L1-L4	0,580 (0,077)	0,632 (0,035)	0,723 (0,064)	0,824 (0,087)	1,042 (0,081)	1,122 (0,069)	1,164 (0,086)	1,205 (0,074)
L2-L4	0,585 (0,078)	0,640 (0,037)	0,733 (0,068)	0,838 (0,089)	1,067 (0,075)	1,138 (0,074)	1,193 (0,078)	1,205 (0,074)
F	0,617 (0,065)	0,623 (0,061)	0,758 (0,042)	0,823 (0,055)	0,937 (0,140)	1,022 (0,090)	1,085 (0,078)	1,103 (0,086)
cuello	0,632 (0,066)	0,642 (0,051)	0,750 (0,063)	0,829 (0,051)	0,935 (0,127)	1,005 (0,084)	1,064 (0,074)	1,089 (0,086)
F								
total								

La variación de DMO con la edad fue sigmoidea en ambos sexos, con una pendiente máxima peripuberal. En ambos sexos, el aumento peripuberal fue más marcado en la columna lumbar que en la cadera. En los varones, la DMO de columna lumbar parece no haber alcanzado aún su valor máximo a los 19 años, mientras que la DMO de la cadera ya se ha estabilizado. En las mujeres se

observó la tendencia opuesta. La variabilidad en cadera fue comparable a la del esqueleto total y la columna lumbar, excepto en niñas de 12 y 13 años. Conclusión: los presentes valores de referencia pueden contribuir al diagnóstico y seguimiento de las alteraciones de la DMO en pacientes pediátricos. La DMO de cadera puede ser útil también en este grupo etario.

2015

Evidencia tomográfica original de un comportamiento bifásico del mecanostato que controla la resistencia del tobillo a la torsión.

Cointry GR, Noccioolino L, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario, Argentina y German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.

La resistencia diafisaria a la torsión en huesos largos depende solo de 2 determinantes: la calidad mecánica (rigidez específica) y la distribución espacial (diseño óseo) del tejido mineralizado respecto del eje torsional. El mecanostato óseo, mediante el sensado osteocítico de las deformaciones usuales del tejido (cuya magnitud refleja la docilidad del tejido para deformarse, es decir, es inversa a su rigidez específica), orienta la formación y la destrucción óseas, quitando tejido donde el hueso más se deforma, y agregándolo donde menos lo hace. De esa forma, la masa disponible de tejido duro es constantemente redistribuida por el sistema, adecuando el diseño óseo para resistir las deformaciones sensadas, según su dirección (flexión, torsión) y su intensidad. Esa adecuación consiste en un alejamiento del tejido cortical de los ejes de flexión o de torsión de la sección diafisaria. La pQCT permite evaluar ambas variables: la rigidez específica del tejido, asimilándola a la vDMO cortical (vCtD), y la eficacia de la disposición espacial de ese tejido, calculando los momentos de inercia seccionales para flexión (xMI) o torsión (pMI). Hemos demostrado que los MIs (y) y la vCtD (x) medidos en una misma sección se correlacionan ajustándose a hipérbolas negativas (clásicas de los servosistemas), que llamamos “curvas de distribución/calidad” (d/c), cuyo significado estadístico define la eficacia del control mecanostático del diseño óseo, respecto de la deformación referida al MI seleccionado. Hemos demostrado que, en la tibia humana, el significado de las curvas d/q para flexión, mayor en hombres que en mujeres, crece hacia la mediodiáfisis. Esta distribución de la masa cortical da cuenta del estrés en flexión (máximo en ese sitio), pero no del estrés en torsión, que crece hacia el tobillo, donde la sección es circular (óptima para resistir torsión), aunque la masa cortical es mínima. Este estudio pretende descubrir cómo el mecanostato procuraría esa necesaria adecuación, analizando la evolución de las curvas d/c para torsión en cortes seriados tomados cada 5% del largo tibial, del tobillo (S5) a la rodilla (S95), en 17/21 hombres/mujeres sanos de 25-35 años, sedentarios (10/12) o entrenados crónicamente en carrera larga (7/9). Las curvas mostraron su típica forma hiperbólica entre S10 y S85, pero la distribución de sus coeficientes de correlación (r) fue bifásica, en V, con valores mínimos de S25 a S35 (-0,05 a -0,33, n.s.), y homogéneamente crecientes hacia los extremos del hueso, con máximos de alrededor de -0,70 ($p < 0,001$) en S10 y S70 en los hombres, y cerca de -0,20 menos en las mujeres. Las ordenadas de las curvas (pMI) fueron también mayores en los hombres ($p < 0,001$). El entrenamiento tendió a aumentar el pMI y a reducir la vCtD (quizá por aumentar la remodelación reparadora de microdaño), siempre dentro de las relaciones d/c. Valores altos de r de estas curvas d/c no indican “mayor resistencia ósea”, sino solo una mayor eficacia del mecanostato para optimizar el diseño para torsión. El aumento progresivo de r de S25 a la rodilla reflejaría lo previamente observado para flexión, como un mero efecto paralelo. Pero el rápido aumento distal de r, de S25 a S10 (no observado previamente), donde la sección es circular, confirmaría en forma original la adecuación homeostática de la resistencia tibial a la torsión hacia el tobillo, que mantiene una razonable resistencia a la fractura en torsión, pese a la escasa masa cortical presente.

Descripción tomográfica original de un patrón único de afectación estructural ósea en las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM).

Ferretti JL, Middleton A, Capozza RF, Nocciolino L, Cointy GR, Christodoulou J, Munns C.
Children's Hospital, Westmead (NSW), Australia, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario, Argentina.

Las ECRM alteran el metabolismo oxidativo general y pueden afectar la musculatura. Se desconoce su impacto esquelético directo, y si reconocen o no un patrón común de deterioro estructural. Para dilucidarlo, estudiamos a 5 hombres, 4 mujeres pre-MP y 3 pos-MP de 21-66 años con ECRM (7 encefalomiopatías mitocondriales, 3 enfermedades de Leigh, 1 oftalmopatía externa progresiva y 1 alteración de POLG) y 47/70/122 controles voluntarios sanos. Sus tibias se escanearon por pQCT al 4, 20 y 66% de altura para determinar indicadores de masa ósea trabecular (vDMO) y cortical (área, CMO), de calidad mecánica del tejido duro (vDMO cortical), de diseño óseo (perímetros endoperiostico y periostico, EoPm, PoPm; espesor cortical, CtTh, momentos de inercia para flexión anteroposterior y lateral y para torsión, xMI, yMI, pMI), de resistencia a la flexión o a la torsión (*Bone Strength Indices*, BSI's = $x, y, pMI * vDMO \text{ cortical}$), y de masa muscular (área seccional Mx de pantorrilla). La vDMO cortical se asimiló a la rigidez intrínseca del tejido óseo, y los MI's a la eficacia del diseño diafisario para soportar estrés en flexión/torsión. Las relaciones positivas entre MI's (y) y CMO cortical (x) (curvas de "distribución/masa", d/m) describieron la eficacia del mecanostato para optimizar el diseño diafisario en función del tejido disponible. Las relaciones negativas (mecanostáticas) entre MI's (y) y vDMO cortical (x) (curvas de "distribución/calidad", d/m) describieron esa misma capacidad en función de la rigidez del tejido (vDMO cortical). La ECRM redujo PoPm, EoPm y CtTh en los 3 grupos (ANOVA, $p < 0,001$) y la vDMO trabecular, el área y CMO corticales y los MI's en hombres y en mujeres pre-MP ($p < 0,01$ a $p < 0,001$), y aumentó la vDMO cortical en todos ($p < 0,001$) respecto de sus controles sexuales. Además, redujo las ordenadas de todas las curvas d/m (ANCOVA, $p < 0,001$). Siempre se respetaron las relaciones d/c, pero los puntos individuales se desplazaron al extremo inferior-derecho de las gráficas. La vDMO trabecular (y) correlacionó con la vDMO cortical (x) con igual pendiente pero menor ordenada que en los controles. La masa muscular fue siempre menor que en los controles ($p < 0,05$ a $p < 0,001$), pero su correlación positiva con el área cortical no se afectó. Esto indica que las ECRM ejercerían 2 efectos directos, con cierto patrón común de afectación osteo-muscular: 1) reducen paralelamente el crecimiento óseo y muscular y 2) hipermineralizan (rigidizan) el tejido óseo, quizá por alterar su metabolismo oxidativo. Los MI's tibiales se mantendrían bajos, no solo por la reducción del material cortical disponible (curvas d/m), sino también por su relación negativa con la rigidez tisular (curvas d/c). Según esas curvas, el mecanostato funcionaría normalmente en estos casos, aunque quizá dificultado por la hiperrigidez tisular que reduce su *input* mecánico (deformación usual del tejido). Los valores inusualmente altos de vDMO cortical y bajos de MI's respetarían la relación "mecanostática" d/c normal; pero el impacto mecánico de su contribución a la rigidez estructural ósea a la flexión y torsión (BSI's) sería subnormal. Además, el menor espesor cortical (efecto no "mecanostático"), junto con la rigidización, añade riesgo de fractura por enrollamiento (*buckling ratio*). El efecto sobre el trabecular sería solo directo, y solo relevante sobre la resistencia metafisaria a la compresión. Esta es la primera descripción biomecánica integral del impacto de las ECRM sobre el esqueleto.

Qué pasa en el peroné cuando el mecanostato duerme. Estudio tomográfico en parapléjicos crónicos por sección medular (PSM).

Ireland A, Rittweger J, Cointy GR, Nocciolino L, Ferretti JL, Capozza RF.
German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania; Manchester Metropolitan University, Manchester, Reino Unido; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario, Argentina.

Hemos demostrado que la PSM reduce mucho los indicadores tomográficos de masa (área, CMO), rigidez tisular (vDMO cortical, $vCtD = CMO / \text{área}$) y diseño cortical (momentos de inercia para flexión lateral y torsión: yMI, pMI) y la rigidez estructural diafisaria (*Bone Strength Indices*, yBMI, pBMI) a lo largo de toda la tibia, pero afecta mucho menos el peroné. Este estudio analiza la distribución

diferencial del daño estructural peroneo a lo largo del hueso (*scans* seriados de pQCT tomados a cada 5% de su longitud, numerados S5-S95 de tobillo a rodilla, reduciendo el umbral de atenuación (UA) del usual 0,71 a 0,65 g/cm³, es decir, aumentando el número de píxeles “corticales” con menor densidad) en 9 hombres de 25-44 años con PSM de 18±7 años vs. 9 controles etarios/antropométricos sanos. Los resultados se evaluaron en función del grado de afectación del mecanostato óseo, evaluado por el ajuste estadístico de las curvas negativas de “distribución (MIs)/calidad (vCtD)” (d/c). La vCtD estima la rigidez tisular cuando la porosidad es normal, pero si esta aumenta (como ocurre en la PSM, o cuando se reduce el UA del *scan*), se transforma correlativamente en un indicador de masa (como la vDMO trabecular), y las curvas d/c pasan respectivamente a estimar una relación de “distribución/masa” (d/m), cambiando su signo, de negativo a positivo, y dejan de indicar *per se* el estado del mecanostato. La PSM no modificó los indicadores de masa y rigidez del tejido, ni del diseño ni la rigidez de las diáfisis a la flexión y torsión. El test de ANOVA factorial aplicado a todos los indicadores resultó no significativa entre grupos, pero sí entre sitios (valores variables a lo largo del hueso, respetando el patrón normal, sin efectos del tratamiento) en todos los casos. Las relaciones d/c mostraron cambios significativos. Las curvas d/c de los controles fueron negativas significativas en ambos extremos y en la mitad proximal (S10-15 y S50-85; $r = -0,35$ a $-0,85$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$) y no significativas o positivas (es decir, representaron relaciones d/m no homeostáticas) en S20-S45. Pese a este último fenómeno, la distribución de los coeficientes r a lo largo del hueso aproximó el patrón normal observado en individuos sedentarios sanos empleando el UA usual. Las curvas de los pacientes fueron no significativas en S20-35, o positivas en los otros sitios, con un perfil opuesto de distribución de sus coeficientes r a lo largo del hueso respecto del observado en los controles. Llamativamente, y confirmando la observación previa, la PSM no deterioró significativamente la masa, la mineralización ni el diseño corticales ni la rigidez estructural diafisaria del peroné como lo hizo en la tibia, quizá por la mucho mayor participación tibial en el soporte compresivo del peso, ausente en estos casos. El comportamiento anómalo de las curvas “d/c” en la PSM (asimilables a curvas d/m, y sin correlato biomecánico en ningún sitio) reflejaría la ausencia del tipo de control mecanostático del diseño óseo que sabemos se manifiesta en el hueso normal, seguramente por la obvia carencia de estímulo mecánico. El mantenimiento del patrón general normal del diseño peroneo en estas condiciones, con valores máximos de MIs y de BSIs hacia el centro del hueso (que puede proponerse que facilitaría la adaptación biomecánica independiente de las mitades proximal y distal que mostramos en otro trabajo), sugiere un origen morfogénético, antes que biomecánico, de esa particularidad del hueso.

Relaciones entre las masas ósea, magra y grasa (DXA) en lactantes adolescentes, y efectos de la suplementación cálcica.

Mansur JL, Nociolino L, Cointry GR, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Endocrinología y Osteoporosis de La Plata y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario. Argentina.

La lactancia reduce el contenido mineral óseo (CMO) y la masa grasa (MG), pero no cambia la masa magra (MM) del cuerpo entero. El hipoestrogenismo concomitante alteraría la relación CMO/MM por bajar el umbral de deformación tisular para el disparo de la remodelación perdedora de masa ósea por el mecanostato, con resultado incierto sobre la proporción CMO/MM. Para describir mejor esa situación, poco analizada en primíparas jóvenes, este estudio analiza las relaciones entre CMO, MM y MG en lactantes adolescentes, con dieta libre por 1 año posparto ($n=24$, Grupo 1, G1) o reforzada con tortas que contenían lácteos por 6 meses ($n=19$, G2), o tratadas con suplemento de citrato de Ca (1 g/d) que aseguraba más de 1500 mg/d de aporte ($n=18$, G3) por 6 meses. En G1 se midieron CMO, MM y MG y DMO de columna lumbar (CL), cuello femoral y cadera total, al parto y a los 3, 6 y 12 meses de lactancia. Los G2 y G3 se midieron solo al parto y a los 6 meses. Para todas se calcularon los Z-scores de la relación CMO/MM según cartas de referencia (*OP Int*, 2005). En G1 la edad fue de $15,1 \pm 0,7$ años. En G2+G3 fue de $16,5 \pm 1,4$ años, y pesaban en promedio 4,8 kg menos que las de G2+G3. En G1, en todo el año, la DMO cayó en cadera pero mejoró en columna (ANOVA, $p < 0,001$) y los Z-scores de CMO/MM cayeron en forma continua a alrededor de $-0,7$ (ANOVA, $p < 0,05$) a los 6 y 12 meses. En G2 los Z-

scores de CMO/MM también cayeron a ese valor a los 6 meses ($p < 0,05$); pero no en G3, que los mantuvo en el valor de referencia (p n.s. vs. Z-score cero). Solo G3 mostró correlaciones significativas entre las diferencias en las masas medidas a los 6 meses en relación con el parto: negativa para ΔMG (y) vs. ΔMM (x; $p < 0,05$) y para ΔCMO (y) vs. ΔMM (x; $p < 0,01$) y positiva para ΔCMO (y) vs. ΔMG (x; $p < 0,05$). Esto sugiere que, en estas mujeres, si no se garantiza el aporte cálcico necesario para neutralizar el balance, la proporción antropométrica entre CMO y MM se reduce significativamente, y las relaciones entre masas desaparecen. La explicación de este hallazgo puede ser compleja. Los resultados sugieren que la lactancia reduce MG y CMO (no MM) y la proporción CMO/MM, y deteriora las relaciones naturales entre CMO, MM y MG, quizá por efectos primarios independientes sobre huesos, grasa y músculos, en forma sensible a la suplementación cálcica. El uso muscular consumiría MG, sin relación con el estado estrogénico, pero la masa ósea dejaría de depender de la muscular por la perturbación del mecanostato por el hipoestrogenismo. La masa ósea pasaría a depender del peso para portar (MG) y del uso (no de la masa) de la musculatura para moverlo. Quizá por eso (o por diferencias de proporción cortical/trabecular), la DMO cae en cadera (relevada del peso del feto) y mejora en columna (sobrecargada al portar al niño sentada), pero estos cambios regionales no serían evidentes en el CMO del cuerpo entero. Es difícil explicar por qué el suplemento cálcico evita la pérdida de MG y resulta “permisivo” sobre la asociación positiva entre MG y MM y la relación negativa entre CMO y MM (que dependería del peso), conservando la relación CMO/MM “pura”. De todos modos, el estudio sugiere, con argumentos originales, que 1) el suplemento cálcico bien reglado parece beneficioso en estos casos y 2) conocer la proporción CMO/MM permitiría estimar cuánto aproxima el estado general de la lactante a la situación ideal en la que se manifiestan todas las relaciones naturales analizadas aquí.

Composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en transgénero mujer previo al tratamiento feminizante: ¿diferencias con la biología masculina?

Abdala R¹, Nagelberg A², Zanchetta MB¹, Silveira F,¹ Schultheis K¹

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 2. División Endocrinología: Hospital “Carlos G. Durand”. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: se denomina transgénero mujer (TM) a un varón biológico que se identifica con el género femenino. El tratamiento hormonal cruzado (THC) constituye, junto con la cirugía de readecuación genital, una de las posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer para lograr caracteres sexuales secundarios del sexo deseado. Objetivo: evaluar y comparar la composición corporal medida por DXA, densidad mineral ósea y fuerza muscular entre pacientes TM y no Trans hombres y mujeres. Material y métodos: estudio transversal donde se evaluó y comparó la composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en TM y en hombres y mujeres controles no transgénero. Ingresaron en este estudio 12 pacientes TM en condiciones de iniciar THC. Todos los pacientes presentaron eugonadismo y ninguno había recibido THC previamente. Tras el consentimiento para ingresar en el estudio se les realizó: densitometría corporal total, DXA de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) así como evaluación de la fuerza muscular mediante un dinamómetro de mano. Se compararon las variables evaluadas en esta población, con hombres=H (n=10) y mujeres=M (n=7) no Trans. La densidad mineral ósea (DMO) de columna y cadera se comparó entre TM y hombres, ya que no todas las mujeres contaban con este estudio. Resultados: los parámetros evaluados fueron expresados en sus medias y con su significancia estadística. La edad media en años fue de 29 TM, 30 H y 26 M, la estatura media fue de 1,74 TM, 1,75 H y 1,65 M, respectivamente. Si bien la edad y altura fueron similares, hubo diferencia significativa cuando se comparó el IMC entre los TM 22 kg/m^2 y H 28 kg/m^2 ($p < 0,05$). No se observaron diferencias en el IMC entre TM y M. El % de grasa corporal fue de: 21,04% TM, 31,06% H (H vs. TM $p < 0,05$) y 31,65% M (M vs. TM $p < 0,05$). Los hombres presentaron una distribución androide del tejido graso, con un índice androide/ginoide (A/G) mayor de 1 (media 1,14). En TM y M se observó un índice A/G menor de 1 (0,87 y 0,78, respectivamente). La DMO total y el contenido mineral óseo fue de $1,260 \text{ g/cm}^2$ y 3355 g para H, $1,110 \text{ g/cm}^2$ y 2440 para TM (H vs. TM $p < 0,05$), mientras que para las M fue $1,230 \text{ g/cm}^2$ y 2.548 g correspondiente. Cuando se evaluó la masa magra expresada en gramos: los TM contenían 5.590 en brazos y 16.530 en

piernas, mientras que para los H fue de 6.910 y 18.690 (tejido magro en brazos H vs. TM $p < 0,05$). En las M este tejido constituía un total de 3.960 y 12.750 gr en miembro superior e inferior. La DMO mostró en: TM CL 1,020, CF 0,970 y CT 0,940 gr/cm^2 , mientras que en H fue de 1,210, 1,100 y 1,090 en CL, CF y CT respectivamente (CT H vs TM $p < 0,05$). La fuerza de puño en ambos brazos fue de 45 kg para mano derecha y 31 kg en mano izquierda en TM, mientras que en H fue de 48 y 46 kg, y 31 y 28 kg para M (H vs TM $p < 0,05$). Conclusiones: se apreció en TM, que el IMC y el porcentaje de grasa total fueron significativamente menores con respecto a aquellos de los hombres no Trans. Esta diferencia significativa también se observó para la cantidad de tejido magro en brazos, CMO, fuerza muscular, DMO de cuerpo entero y CT. Tanto las mujeres como las TM tenían una distribución grasa con predominio ginoide, con un índice A/G menor de 1, bastante diferente de lo que se observó en hombres no Trans. Se requieren más investigaciones para entender por qué esta población, aun si haber recibido tratamiento feminizante, presentan algunas características óseas y musculares semejantes a las de mujeres biológicas.

Estimación del contenido mineral óseo a partir de estudios de rutina de TC de abdomen: correlación con datos densitométricos obtenidos por DXA.

Claus Hermberg H¹, De Luca S², Troncoso F², Lozano M P¹, Rey M1, Boffa S³, Pozzo MJ¹.

1.Servicio de Endocrinología, 2.Servicio de diagnóstico por imágenes. 3.Densitometría ósea Hospital Alemán de Buenos Aires. Argentina.

La región media del cuerpo de las vértebras lumbares es la más estrecha, con menor cantidad de material óseo y, de acuerdo con la teoría de la resistencia de columnas sujetas a compresión axial, la menos resistente a esta. La TC cuantitativa (QCT) mide con exactitud el contenido mineral óseo (CMO) de los cortes axiales vertebrales con la ayuda de un fantoma de calibración y programas de computación *ad hoc*. La TC de abdomen mide en unidades Hounsfield (UH) el promedio de la densidad física de una región de interés (ROI) que abarque el cuerpo vertebral; este valor multiplicado por su área arroja una magnitud directamente proporcional a su contenido mineral, representándolo con pequeños errores de exactitud por variaciones de la proporcionalidad que son corregidos por las mediciones del fantoma en la QCT. Con la técnica DXA, el CMO de una vértebra proyectado sobre el área de un ROI de 10 mm de altura de su región central es una representación de esta magnitud en un corte axial de 10 mm por TC de la misma vértebra. Sin embargo, no es un equivalente de ella, pues la DXA incluye los procesos posteriores. En atención a estas similitudes teóricas y diferencias entre ambas técnicas, el presente estudio se propuso cuantificar el grado de correlación entre ambas y al mismo tiempo validar la adquisición de información adicional referida a la fortaleza vertebral a partir de estudios de TC de abdomen con un mínimo de esfuerzo del operador y utilizando las aplicaciones básicas del equipo. Métodos: se incluyeron 28 pacientes a los que se les había solicitado una TC de abdomen y que habían realizado una DMO en un término no mayor de 6 meses. En un corte axial de 10 mm de espesor pasando por el centro de L3 se delineó un ROI (manual) que incluyera el cuerpo sin los pedículos. Se midieron: densidad (UH), área (cm^2) y diámetros transversales máximos y se multiplicó la densidad por el área. En 13 pacientes se creó un ROI no operador dependiente que incluyera solamente los píxeles con una densidad ≥ 70 UH en el cual se repitieron las mismas mediciones. Se correlacionaron todos los parámetros densitométricos obtenidos por TC con los correspondientes a L3 total y con un ROI de 10 mm de altura del centro de L3 obtenidos por DXA. Además se correlacionaron los parámetros obtenidos con el ROI manual con los correspondientes al ROI ≥ 70 UH. Para el análisis de los datos se utilizaron relación lineal y correlación de Pearson. Resultados: todos los parámetros densitométricos de ambas técnicas correlacionaron significativamente; los más representativos y significativos fueron: UH x área (ROI manual) vs. CMO central (DXA): $r = 0,75$, $p = 0,003$; UH x área (TC)/ancho (subrogado de DMO por DXA) vs. DMO central (DXA): $r = 0,76$, $p = 0,028$; UH x área (píxeles ≥ 70 UH) vs. CMO central (DXA): $r = 0,74$, $p = 0,003$; UH x área manual vs. UH x área ≥ 70 UH: $r = 0,91$, $p > 0,0001$. Conclusiones: 1) la densidad (UH) x área (manual y ≥ 70 UH), un subrogado del CMO del centro del cuerpo vertebral, correlacionaron en forma significativa y lineal con el CMO del centro de la vértebra por DXA; 2) es posible obtener datos fiables vinculados a la resistencia de una vértebra a partir de estudios clínicos de TC de abdomen utilizando las aplicaciones básicas del equipo sin posibles errores de operador dada la significativamente alta

correlación entre los parámetros obtenidos con el ROI delineado manualmente y el delimitado por el área con píxeles ≥ 70 UH.

2016

Los valores de los mínimos cambios significativos para composición corporal pediátrica por DXA son mayores en el sexo femenino.

Saraví FD, Uzuriaga Castro CG

Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.

Introducción: en la evaluación longitudinal de densidad mineral ósea debe tenerse en cuenta el mínimo cambio significativo (MCS) para informar con determinado nivel de confianza si existe un cambio real. Igual procedimiento es aplicable a la evaluación de cambios en la composición corporal por DXA, que es de utilidad en la monitorización de la evolución en pacientes celíacos, obesos o con trastornos de la conducta alimentaria, entre otros. En este trabajo se determinó el MCS para composición corporal en una muestra de sujetos pediátricos. **Métodos:** se estudiaron 53 personas (29 de sexo femenino) con un rango de edad de 3 a 19 años. Previo consentimiento informado de los padres (y de los participantes si su edad lo permitía) y ayuno de 12 horas, se realizaron dos barridos de cuerpo entero con reposicionamiento entre ambos. Solo se excluyeron las personas que no pudieron ser posicionadas adecuadamente en la camilla. Todas las adquisiciones fueron realizadas mediante una técnica certificada por la International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Se empleó un densitómetro GE *Lunar Prodigy*® con software pediátrico, calibrado según el fabricante. Los valores de MCS se calcularon a partir de las desviaciones estándar (DE), según el método propuesto por la ISCD. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad 6.0. Se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$. **Resultados:** en la muestra estudiada no hubo diferencia significativa por sexo en la edad ($p=0,1633$), masa corporal ($p=0,9728$), masa magra total ($p=0,2843$) masa grasa total ($p=0,0778$) ni contenido mineral óseo total (CMO; $p=0,9887$). Sin embargo, los valores de LSC fueron mayores para el sexo femenino en todos los casos. **Tabla.** Mínimos cambios significativos (IC 95%) en la composición corporal pediátrica según el sexo

	Grasa total (kg)	Magro total (kg)	Tejido blando (kg)	Mineral óseo (g)
Mujeres (n=29)	1,586	1,675	1,465	140
Varones (n=24)	0,887	0,881	0,428	75
Todos (n=53)	1,316	1,373	1,121	115

Las diferencias observadas pueden deberse a la diversa influencia, según el sexo, de la masa corporal en los valores de DE de las variables de composición corporal. En las mujeres hubo una correlación lineal positiva entre la masa corporal y el valor de la DE de la masa grasa ($r = 0,741$; $p < 0,0001$) y la DE de la masa magra ($r = 0,743$; $p < 0,0001$), que no se observó en los varones ($p=0,368$ y $0,963$, respectivamente). La DE del CMO sí mostró correlación con la masa corporal en varones ($r=0,540$; $p=0,0064$), pero menor que en las mujeres ($r=0,820$; $p < 0,0001$). En estas últimas, la línea de regresión para masa corporal vs. DE del CMO fue más empinada ($p=0,0089$ para la diferencia de tangentes). En mujeres, las DE también mostraron correlación lineal positiva con la edad para masa grasa ($r=0,413$; $p=0,0259$) y la masa magra ($r = 0,444$; $p=0,0157$), pero no para el CMO ($p=0,2470$). No hubo correlación entre edad y DE en varones para ninguna variable (DE masa grasa, $p=0,6626$; DE masa magra, $p=0,7051$; DE CMO, $p=0,6950$). **Conclusión:** para evaluar cambios en la composición corporal mediante DXA en pacientes pediátricos no deberían emplearse valores de MCS calculados sin discriminar por sexo, ya que los valores así obtenidos subestimarían los MCS para las mujeres y sobreestimarían los MCS para los varones. Por ello, parece recomendable determinar los valores de MCS para masa grasa, masa magra y CMO para cada sexo por separado.

Evaluación de TBS en pacientes menopáusicas con y sin fracturas.

Galich AM¹, Maffei L², Premrou V², Frigeri A³, Vega E⁴

1.Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. 2. Consultorios Asociados de Endocrinología. 3.Centro SERES. 4. CESAN, Argentina.

Introducción: la densitometría por doble haz de rayos X (DXA) es un importante predictor del riesgo de fractura y de la resistencia ósea. Sin embargo, muchos individuos tienen fracturas con DXA levemente disminuidas o aun normales; esto indica que existen otros factores que influyen en el riesgo, entre ellos el deterioro de la microarquitectura (MA). Esta puede medirse por técnicas no invasivas periféricas cuyo uso clínico masivo está limitado por el alto costo. El TBS (*Trabecular Bone Score*) es una medición de la textura de los grises derivada de la evaluación del raquis por DXA que proporciona un índice de la MA ósea. Diversos estudios han demostrado su capacidad para predecir fracturas (Fx). Los pacientes con valores más bajos se correlacionaron con mayor deterioro de la MA. **Objetivo:** determinar la capacidad del TBS para predecir Fx en un grupo de mujeres menopáusicas (MP) con probable diagnóstico de osteoporosis evaluado retrospectivamente. **Métodos:** se incluyeron 159 registros de historias clínicas de MP que consultaron para evaluación de la masa ósea. La densidad mineral (DMO, g/cm²) se determinó mediante DXA (Prodigy GE Lunar®, software 16 SP1) en raquis lumbar (L1-L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). El coeficiente de variación fue <1,0%. Se evaluó TBS usando TBS insight versión 3.0. Se registraron los datos antropométricos (peso y talla) y se calculó el índice de masa corporal (IMC kg/m²). Se evaluó el porcentaje (%) de masa magra y adiposa a partir de la medición del raquis. A través del interrogatorio se determinó el antecedente de fracturas (Fx). Los resultados se expresan como media±SD. En función de la distribución de los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov), la comparación entre los grupos se realizó con el test de Mann-Whitney o t de Student. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman. Se consideró significativo cuando p<0,05. **Resultados:** la edad media del grupo total fue 64,7±8,9 años, IMC 25,3±4,1, DMO L1-L4: 0,993±0,136 (T-score:-1,56±1,13, TBS 1,353±0,088, DMO CF 0,797±0,097 (T-score -1,54±0,80), DMO CT 0,812±0,101 (T-score: -1,55±0,84). El 18,9% (n=30) refería Fx. Cuando se compararon los pacientes con Fx y sin Fx no se hallaron diferencias en edad, porcentaje de grasa corporal ni masa magra. El grupo con Fx presentó menor IMC (sin Fx: 25,7±4,2 vs. con Fx: 23,7±1,9, p=0,02). Se observó correlación entre TBS y DMO L1-L4 (r= 0,26; p=0,0007), de CF (r= 0,17; p=0,03) y CT (r= 0,21; p=0,006). Sin embargo, no hubo diferencias en DMO L1-L4 (sin Fx: 1,002±0,141 vs. con Fx: 0,957±0,106, p=0,11), de CF ni de CT, en tanto el TBS fue más bajo en las pacientes fracturadas (sin Fx: 1,366±0,084 vs. con Fx: 1,295±0,083, p<0,0001). **Conclusiones:** hemos observado menor TBS en MP con Fx sin diferencias en la DMO. El TBS asociado a DMO es superior para predecir riesgo de Fx que cada medición en forma independiente, especialmente en riesgo intermedio como osteopenia. Nuestro estudio preliminar demuestra la utilidad clínica del TBS en mujeres menopáusicas. Es necesario establecer, en mayor número de sujetos, su umbral teórico para predecir fracturas en nuestra población y esto sería de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas.

[Volver a índice](#)

MISCELÁNEAS

2006

Patología de la columna vertebral de una población prehistórica costera del río Paraná (Alejandra, Santa Fe).

Cornero S, Curetti P, Puche RC.

Laboratorio de Biología Ósea y Museo Universitario. Universidad Nacional de Rosario (UNR). Rosario. Argentina.

Este trabajo expone las frecuencias de patologías vertebrales de una muestra esquelética de 1700 años de antigüedad, exhumada en el norte de la Provincia de Santa Fe. Se investigó la presencia de lesiones artrósicas (incipientes, moderadas, acentuadas y anquilosantes), nódulos de Schmorl y fracturas en una muestra de 217 vértebras pertenecientes a 11 adultos (7 hombres y 4 mujeres). Lesiones artrósicas. El 36% (61/169) de las piezas óseas de ambos sexos exhiben osteofitos, mas frecuentes ($P=0.027$) en el grupo femenino (25/51) que en el masculino (36/118). En ambos sexos esta lesión es significativamente mas frecuente en el segmento torácico que en el cervical o lumbar (hombres $\chi^2 = 20.5$ $P<0.0001$; mujeres $\chi^2 = 20.1$ $P<0.0001$). Nódulos de Schmorl un tercio de las piezas óseas (36/117) presentaban esta lesión. No se observó asociación significativa con el sexo ($\chi^2= 0.085$ $P<0.775$). Fracturas vertebrales se observaron cinco colapsos vertebrales (entre T11 y L5) en el grupo de los hombres y solo uno (cervical) en el grupo de mujeres. La diferencia entre sexos no es significativa ($\chi^2= 0.539$, $P<0.463$). La alta frecuencia de vértebras ilesas con osteofitos incipientes junto con la baja incidencia de fracturas de compresión sugiere que los sujetos no utilizaban el grado crítico la columna vertebral en ocupaciones asociadas con actividades como el levantamiento, carga y transporte de materiales pesados. Los pueblos costeros basaron su economía en la caza especializada, recolección y pesca. Estas actividades no habrían demandado exigencias suficientes como para afectar la movilidad corporal. La ausencia de diferencias asociadas al sexo en las incidencias de nódulos de Schmorl, fracturas vertebrales y la distribución de lesiones artrósicas sugieren que ambos sexos habrían comprometido sus cuerpos en actividades laborales de intensidad semejante.

Ingeniería de tejidos aplicada a regeneración ósea en ortopedia y traumatología.

Cole AG, Da Silva MiA, Steimetz T

Hospital Julio Mendez, Departamento de Ingeniería de Tejidos, Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

La Ingeniería de tejidos es una disciplina multidisciplinaria que aplica un conjunto de métodos y técnicas, que tienen como objetivo la elaboración y la reconstrucción funcional de tejidos biológicos a partir de sus elementos celulares y extracelulares utilizando diferentes andamios, biomateriales, material de osteosíntesis y terapia celular entre otras. El mayor objetivo es reemplazar estructuralmente y fisiológicamente tejidos u órganos enfermos o deficientes. Se presenta la resolución de casos seleccionados de cirugía ortopédica y traumatológica, con la utilización de plasma rico de factores de crecimiento autólogos y fibrina autóloga (PRGF System) Anitua E, asociados o no según el caso a tratar a hueso autólogo o biomateriales. Presentamos una serie de casos de pseudoartrosis secundarias a osteosíntesis fallidas, que habitualmente son de difícil resolución debido a la alta morbilidad que presentan. Como resultado observamos la reducción de los tiempos de regeneración ósea y partes blandas de aproximadamente un 50% (en comparación a los tiempos habituales documentados) con la consiguiente resolución eficiente y precoz de las lesiones secundarias.

Ingeniería de tejidos aplicada a la resolución de quistes óseos yuxtaarticulares del carpo

Cole AG, Da Silva Minas MA, Steimetz T.

Sanatorio Municipal Julio Méndez, Departamento de Ingeniería de Tejidos, Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, (UBA). Argentina.

Existen dos tipos de gangliones intraóseos, los más frecuentes son aquellos en los que el ganglión es intra-óseo primario "idiopático" (Shajowicz y col.1979). Se cree que la inestabilidad del carpo (stress mecánico) es la base del inicio de la lesión intraósea intamedular generando metaplasia fibrosa (fibroplasia) del tejido óseo y evolucionando a una transformación mucosa del tejido conectivo. Se localizan en el hueso subcondral yuxtaarticular y en orden de frecuencia afectan a la cadera, el tobillo, la rodilla y los huesos del carpo entre otros. El objetivo del tratamiento es evitar fracturas patológicas y disminuir la incapacidad funcional secundaria al dolor en reposo y a la acción, especialmente en el carpo. El tratamiento convencional es sintomático y eventualmente curetaje y exsicción. El objetivo de este trabajo es presentar tres casos de quistes óseos yuxtaarticulares idiopáticos en carpo (escafoide, semilunar y hueso grande) derivados por el servicio de Reumatología con diagnóstico de artropatías seronegativas, constatándose al examen radiológico imágenes osteolíticas en estrecha relación con la capa subcondral del hueso. Al examen físico presentaban dolor articular que aumentaba con el movimiento pasivo y activo de seis a un año de evolución. Se realizó en forma percutánea una técnica mínimamente invasiva guiada por radioscopia de relleno de dichas lesiones con hueso óseo desmineralizado con Plasma (PRGF SYSTEM II, Anitua E.), obteniendo un injerto de fácil manipulación, rico en factores de crecimiento autólogos. Se observó una franca mejoría clínica según Escala analógica del dolor a partir de los 15 días del postoperatorio y al examen radiológico se observaron imágenes compatibles con regeneración ósea. Consideramos esta técnica, una alternativa mínimamente invasiva, efectiva, con la utilización de Plasma Rico en Factores de Crecimiento, aprovechando sus propiedades biológicas como físicas al utilizarlo en forma de coágulo asociado al hueso óseo desmineralizado.

2008

Teléfonos celulares y mineral óseo: estudio caso-control

Saraví FD.

Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza. Argentina.

Introducción: Un tercio de la población mundial emplea teléfonos celulares (TTCC) y el número está en aumento. En la Argentina hay cerca de un aparato por habitante. Aún cuando no se están utilizando, los aparatos encendidos se comunican bidireccionalmente con las bases (antenas) próximas en forma permanente. Las emisiones electromagnéticas son moduladas, con frecuencias portadoras de 900 a 2450 MHz. Su escasa potencia descarta los efectos térmicos, pero no los efectos no térmicos (ENT). Hay evidencia sugestiva de ENT, por ejemplo sobre la frecuencia de ciertos tumores, el caudal sanguíneo cerebral y la fertilidad masculina. En cambio, falta información sobre ENT de TTCC sobre la masa ósea de los usuarios, pese a que se sabe que los campos electromagnéticos pueden influir sobre la mineralización ósea. Cuando un aparato se porta próximo a una cadera, ésta recibe una dosis de microondas mucho mayor que la cadera contralateral. Por esta razón, se comparó la masa ósea femoral de ambos lados en usuarios de TTCC. Para estimar la variabilidad entre fémures en ausencia de microondas de TTCC, se incluyó un grupo control que no portaba celulares. **Métodos:** Se realizó DXA (GE Lunar Prodigy) de ambos fémures a 30 voluntarios varones adultos: 14 controles y 16 usuarios de TTCC. Los datos se analizaron con pruebas t de Student para datos apareados o no apareados, según correspondiese. Excepto donde se indica otra cosa, los resultados expresan como media (SD). Se consideró significativa $p < 0.05$. **Resultados:** El grupo control tuvo mayor edad que el de usuarios: 47.2 (11.9) años vs 34.3 (9.9) años. Los grupos no difirieron significativamente en talla [1.74 (0.10) m vs 1.72 (0.06) m, $p = 0.3575$], masa corporal [87.1 (17.7) kg vs 77.3 (8.4) kg, $p = 0.075$] ni índice de masa corporal [28.5 (4.6) kg/m² vs 26.3 (2.7) kg/m², $p = 0.1352$]. La densidad mineral ósea (DMO, g/cm²) de los

controles fue: Cuello femoral cadera derecha (CD) 1.045 (0.181) y cadera izquierda (CI) 1.033 (0.172); trocánter CD 0.915 (0.173), CI 0.911 (0.177) y fémur total CD 1.090 (0.176), CI 1.081 (0.176). El contenido mineral óseo (CMO, g) de los controles (g) fue: Cuello femoral CD 5.79 (1.17), CI 5.67 (1.19); trocánter CD 15.93 (4.52), CI 16.11 (5.28) y fémur total CD 42.37 (8.69), CI 41.96 (9.34). Los usuarios habían portado un aparato próximo a la CD por 4.4 (2.7) años durante 10.8 (2.8) h diarias. La DMO (g/cm^2) de los usuarios fue: Cuello femoral CD 1.099 (0.205), CI 1.103 (0.208); trocánter CD 0.910 (0.166), CI 0.928 (0.176) y fémur total CD 1.132 (0.198), CI 1.138 (0.176). El CMO (g) de los usuarios fue: Cuello femoral CD 5.85 (1.24), CI 5.89 (1.14); trocánter CD 13.93 (3.12), CI 14.42 (3.27) y fémur total CD 40.26 (7.79), CI 40.89 (7.63). No hubo diferencia entre grupos en los valores medios de DMO y CMO. En los controles el CMO del cuello femoral derecho fue mayor (+ 121.4 mg, IC95 10.1 a 232.8 mg, $p=0.035$). La diferencia de CMO de cuello femoral fue mayor en los controles que en los usuarios (+ 121.4 mg vs -18.75 mg, $p=0.001$). En el trocánter de usuarios, pero no en controles, fue menor del lado derecho la DMO (- 17.75 mg/cm^2 , IC95 - 1.74 a - 33.76 mg/cm^2 , $p=0.032$) y el CMO (- 487.5 mg, IC95 - 102.4 a - 872.6 mg, $p=0.0165$). Conclusiones: Los usuarios presentaron diferencias de DMO y CMO con respecto a los controles que sugieren un posible ENT adverso de los TTCC sobre la masa ósea que no ha sido previamente descrito. Dada la amplia difusión del uso de TTCC y la creciente prevalencia de osteoporosis, se requieren estudios adicionales que confirmen o refuten esta hipótesis. Esto es de particular interés porque la exposición a menudo comienza a edades tempranas y presumiblemente se prolongará por décadas.

2010

Raquitismo Hipofosfatémico familiar y esporádico: Clínica y hallazgos moleculares.

Alonso G¹, Plantalech L², Guelman R², Gonzalez S³, Redal MA³, Casinelli H⁴, Pasqualini T¹.

1.Sección Endocrinología, Departamento de Pediatría, 2.Servicio de Medicina Nuclear y Endocrinología; 3.Unidad de Medicina Molecular y Genética (ICBME), Hospital Italiano de Buenos Aires. 4.División Endocrinología, Hospital de Niños R Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: El raquitismo hipofosfatémico (RH) es la causa más frecuente de las formas heredables de esta enfermedad. Se han descrito cuatro presentaciones clínicas: RH ligado al X (XLRH); RH autosómico dominante (ADRH); RH asociado a hipercalciuria (HCRH), RH autosómico recesivo (ARRH), que expresan alteraciones moleculares de los genes: PHEX, FGF23, SLC34A3 y DMP1 respectivamente. Analizamos la forma genotípica (PHEX, FGF23) y fenotípica de casos familiares y esporádicos. Población y métodos: Se evaluaron 29 casos (5 esporádicos) que procedían de familias (flia) con diverso grado de afectación [2:2, 3:4, 4:2 (n miembros: n flias)]. Se constató hipofosfatemia, normocalcemia e hipercalciuria, y evidencias radiológicas de raquitismo. Se evaluaron los genes PHEX y FGF23 en 33 personas. Se analizaron las mutaciones del gen FGF 23 por secuenciación directa con primers de secuencia específica del exon 3 del gen para detectar mutación R176Q (527G/A) y R179W (535C/T); las del gen PHEX (22 exones y regiones intrónicas linderas) mediante SSCP/HD y secuenciación directa de las regiones con patrón de bandas alterado. Resultados: La manifestación de RH fue de predominio familiar (24/29) y se diagnosticó en la infancia en el 89,6 % de los casos. Tres de ellos se manifestaron en la adultez. La relación mujer/varón fue 3,4:1. Familiares: El 75% de los casos con XLRH presentaba alteraciones del gen PHEX. Se detectó en una flia ADRH (niña, madre, abuela, tío) por mutaciones del gen FGF23 (12,5%) y una flia no presentó ninguna mutación. Esporádicos: Se observó mutaciones del gen PHEX en el 44% de los casos. Uno de ellos de manifestación tardía (24 años) y con bioquímica poco característica (calcemia baja, hipofosfatemia, PTH elevada, calcitriol indetectable). Los pacientes con alteraciones del PHEX presentaban fenotipo somático más grave (talla baja, genu varum), sin embargo se observó expresiones variadas en algunos familiares (hipofosfatemia sin alteraciones esqueléticas). Las manifestaciones somáticas del ADRH se presentaron en forma incompleta, menos grave y a variable edad de comienzo. Las mutaciones halladas fueron: A- Gen FGF23 sustitución heterocigota de Guanina por Adenina en el exón 3 (G>A, R179Q). B- Se observaron 4 nuevas mutaciones del gen PHEX: Flia 1: (madre e hijo) inserción G +1 del intron 3-4 en sitio splicing dador. Flia2 (hijo, madre y tía) mutación silenciosa C>A en posición 11 exón 3. Flia

3 (hija y madre) mutación C>G en posición 105 del exón 9. Una niña mostró una mutación silenciosa T>G en posición 93, exón 20 (esporádico). Conclusiones: Se detectaron mutaciones del PHEX en la mayoría de los casos especialmente en los familiares. Describimos 4 nuevas mutaciones del gen PHEX no consignadas (PHEX db.mcgill.ca). Si bien se observaron diferentes tipos de mutaciones, el fenotipo fue similar en las distintas familias. El ADRH presentó una forma menos grave y de variable manifestación entre los miembros de la familia. Se aconseja la evaluación genética en las manifestaciones clínicas esporádicas y tardías; son frecuentes las mutaciones del gen PHEX y su detección descarta otras enfermedades como tumores inductores de osteomalacia que son de lenta expresión clínica. El estudio molecular del PHEX y FGF 23 es una herramienta útil para establecer diagnóstico, pronóstico y consejo genético para los pacientes y su descendencia.

Quiste óseo aneurismático como complicación de displasia fibrosa craneana.

Claus-Hermberg H, Lozano MP, Pozzo MJ.
Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: la displasia fibrosa (DF) ósea es una enfermedad poco frecuente con un amplio espectro de presentación clínica y que afecta primariamente los huesos de la región craneofacial. El cuadro radiológico está determinado por la evolución de las lesiones a lo largo del tiempo (tienden a hacerse más escleróticas con los años) y por la aparición de cambios sobreagregados como la degeneración quística. Los quistes óseos aneurismáticos (QOA) representan una evolución muy poco frecuente de la DF. La localización más frecuente es en huesos largos, mientras que los QOA de la región craneofacial son excepcionales y de difícil manejo. **Caso clínico:** mujer en la que a los 15 años de edad se observan en forma incidental en radiografía de senos paranasales imágenes en calota compatibles con DF (2001). La TAC de cráneo confirma la sospecha de DF y la distribución poliostótica de la misma que afectaba en las siguientes regiones: frontal derecha, supraorbitaria bilateral, parietales y base cráneo. Centellograma óseo: captación en zonas amplias de calota y base cráneo, sin compromiso de otras regiones esqueléticas. Clínicamente asintomática, examen ocular, campo visual, audición y pares craneales normales. Menarca 12 años, ciclos regulares ovulatorios. Examen físico: se observaba tumoración supraorbitaria derecha y se palpaban tumoraciones frontales y parietales (ninguna de ellas había sido valorada previamente). La clínica y el laboratorio descartaron disfunciones extraesqueléticas asociadas a la DF (McCune Albright y tubulopatía renal perdedora de fosfatos). Laboratorio: Fosfatasa alcalina ósea: 45 U/L (VR: 11,6-30), Dpir/Cr en orina matinal: 14,9 umol/mmol (VR 3-8), Ca: 9,6 mg/dl (VR: 8,4-10,2), P: 3,8 mg/dl (VR: 2,7-4,5), RTP: 92%. Se indicó tratamiento con pamidronato intravenoso, pero durante la primera infusión de 60 mg sufrió intensa cefalea que obligó a interrumpir la misma y la paciente rehusó intentos posteriores. Inició tratamiento oral con alendronato 70 mg 2 veces por semana que luego de un año se redujo a una dosis semanal. Comenzó anticonceptivos orales a los 21 años. Los controles anuales no mostraron cambios de las imágenes ni de los marcadores de recambio óseo, que se mantuvieron en rango normal. A los 4 años se suspendió el tratamiento sin observarse cambios clínicos, radiológicos ni bioquímicos durante los 4 años posteriores. Al finalizar ese período (2009, edad 23 años) la paciente palpa una zona circunscripta de reblandecimiento de 2 cm en la lesión de DF del parietal izquierdo. La TAC mostró una imagen lítica circunscripta con solución de continuidad de la tabla externa sin comprometer la tabla interna de tamaño algo mayor a 1 cm. La RMN reveló que su contenido tenía la característica de “nivel líquido-líquido”, fuertemente compatible con QOA. El control a los 4 meses revela extensión de la lesión sin compromiso de la tabla interna. Se realizaron numerosas consultas con especialistas nacionales y extranjeros las que variaron desde conducta expectante a resolución quirúrgica. Se propuso una cirugía consistente en craneoplastia de toda la lesión displásica, opción que la paciente por el momento no aceptó prefiriendo continuar con conducta expectante. **Conclusión:** los QOA de la región craneana son una complicación muy poco frecuente y de difícil tratamiento de la DF. El rápido crecimiento de las lesiones conocidas debe hacer sospechar el diagnóstico de degeneración quística. La RNM (“nivel líquido-líquido”), si bien no patognomónica es muy compatible con QOA

Estudios clínicos, moleculares y de la homeostasis ósea en pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita.

Martín S¹, Muñoz L¹, Pérez A², Sobrero G¹, Picotto G², Ochetti M¹, Carpentieri A², Silvano L¹, Díaz de Barboza G², Signorino M¹, Rupérez C³, Bertolotto P³, Ulla MR⁴, Tolosa de Talamoni N², Miras M¹.

1.Servicio de Endocrinología Hospital de Niños, 2.Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular FCM-UNC, 3.FAMAF-UNC. 4.CEOM - Córdoba, Argentina.

La terapia crónica con glucocorticoides utilizada en pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) puede alterar el crecimiento e inducir alteraciones en la homeostasis ósea. Diferentes polimorfismos incluidos los de los genes del receptor de vitamina D (VDR), del receptor de estrógenos (ER), de IGF1 y del gen del receptor de glucocorticoides (GCR) han sido asociados con variaciones en la homeostasis ósea y en la respuesta terapéutica. Objetivos: 1) Determinar indicadores de la respuesta a la terapia con glucocorticoides. 2) Analizar la frecuencia de variantes polimórficas de diferentes genes y determinar posibles asociaciones con marcadores del turnover óseo y del sistema IGF. 3) Analizar los resultados del tratamiento en relación a tallas finales. Sujetos y Métodos: En 59 pacientes (0,50-34 años) se determinaron: 17-OH-progesterona, androstenediona, DHEA-S, testosterona, osteocalcina, B-crosslaps, IGF1 y IGFBP3. Utilizando el método PCR-RFLP se analizaron polimorfismos de los genes: receptor de vitamina D (Bsm I y Fok I), receptor de estrógenos (Pvu II), colágeno tipo1 (Bal I), GCR (Bcl I) y microsatélite de IGF1, en pacientes HAC y en 114 controles normales. Se analizaron datos de talla final de 43 pac HAC. Resultados: SDS de tallas finales fueron: masc. -1.46, fem. -0.96. La frecuencia relativa de los diferentes polimorfismos estudiados fue similar a la de los controles. No se observó asociación entre polimorfismos y marcadores del metabolismo óseo, IGF1 ni DMO. Conclusiones: Nuestros datos muestran que los parámetros del metabolismo óseo y los genotipos analizados, con una distribución comparable a la población normal, no son suficientes para explicar variaciones en el crecimiento y tallas finales obtenidas.

2011

Osteólisis idiopática multicéntrica no hereditaria: presentación de un caso.

Ferreya Garrot L¹, Meneses G², Soriano E¹, Plantalech L².

1.Secciones Reumatología, Servicio de Clínica Médica 2.Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) se caracteriza por compromiso de carpos y de tarsos, con inflamación y dolor. Se clasifica en cinco tipos. Tipo 1: OIM hereditaria con transmisión dominante. Tipo 2: OIM hereditaria con transmisión recesiva. Tipo 3: OIM no hereditaria asociada a nefropatía e hipertensión arterial. Tipo 4: Osteólisis masiva de Gorham: reemplazo del tejido óseo por linfático o vascular; es monocéntrica y afecta huesos adyacentes. Tipo 5: Síndrome de Winchester: OIM asociada a sordera, talla baja, retardo mental y osteoporosis. Caso clínico: Consulta un varón de 50 años con antecedentes de dolor, tumefacción y deformidad en ambos carpos y tarsos que evolucionan desde los 4 años presentando compromiso funcional de manos y pies. A los 34 años refiere presencia de proteinuria, edemas e hipertensión arterial, desarrolla IRC. Se indicó diálisis y trasplante renal. No tiene hijos. Sin antecedentes familiares de OIM. Se comprueba: Disminución en la función de ambas manos, nódulos palmares, limitación en la extensión de muñeca y deformidad en los dedos (cuello de cisne); distrofia muscular de antebrazos y piernas. Camina con dificultad. Se observa: 1. Rx de manos y pies: ausencia de huesos del carpo y tarso, compromiso de falanges (resorción, deformidades). 2. Laboratorio: glucemia 189 mg%; ESD 22 mm; clear creat: 86 ml/min; calcemia 10,5 mg%; fosfatemia 3,1 mg%; fosfatasa alcalina ósea 16,4 mui/ml (19); N Tx: 44,7 nmo/mmolcr (50); PTH 84,6 pg/ml; 25OHD 21,4 ng/ml. 3. DMO afectada en hueso cortical R 33%: 0,741 g/cm²; T: -2,6; Z: -2,6. Cuerpo entero: 1,103 g/cm²; T: -1,5; Z: -0,9. Se le indica rehabilitación kinesiológica y tratamiento con bisfosfonatos y vitamina D. Discusión: Se presenta el caso de un paciente con OIM asociada a IRC e hipertensión arterial, con hiperparatiroidismo terciario leve por IRC, e hipovitaminosis D, sin osteoporosis y presencia de diabetes mellitus post trasplante. Por sus antecedentes familiares y la presencia de hipertensión

arterial e insuficiencia renal se la considera OIM del Tipo 3. Esta enfermedad es infrecuente. Se desconocen las bases moleculares. Se describieron tres casos en América Latina y 90 en todo el mundo.

2012

Osteomalacia hipofosfatemica inducida por tumor mesenquimático.

Canteros TM, Aponte LA, Ayerza MA, Morandi AA, Roitman P, Plantalech L.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico adquirido, caracterizado por la pérdida de fósforo en orina, lo que provoca graves alteraciones bioquímicas y óseas. Los tumores inductores de osteomalacia (TIO) son mesenquimáticos, de crecimiento lento; secretan FGF23 y otras proteínas fosfatúricas. La extirpación quirúrgica lleva a la cura, pero son de difícil localización. Usualmente son necesarios varios métodos de imágenes incluyendo scan con octreotide. **Caso clínico:** Paciente masculino de 63 años que presenta hace 3 años fractura por estrés de cuarto y quinto metatarsianos de pie derecho. A los 6 meses se fisuró el cuello femoral derecho, tercer y cuarto arcos costales anteriores, octavo y décimos arcos costales posteriores y platillo tibial por caída desde cuarto peldaño de escalera. Evolucionó con debilidad muscular generalizada y trastornos en la marcha, requiriendo uso de muletas. Fue tratado con gammaglobulinas por sospecha de enfermedad neurológica autoinmune. Al examen físico: altura 1,68 m peso 88 kg, índice de masa corporal: 31. Paciente con dificultades en la marcha, utiliza muletas, tiene "marcha de pato". De los estudios complementarios se destacan: 1. Radiografías con múltiples fracturas incompletas y síndrome de Milkman del primer metacarpiano de ambas manos, de tibia izquierda, de cuellos femorales a predominio derecho y varios arcos costales. 2. Laboratorio: calcemia 8,9 mg/dl, fosfatemia 1,4 mg/dl (2,5-5,6), fosfatasa alcalina (FAL) 600 UI/l (VN hasta 300), FAL ósea 47 U/l (h 20,9), PTH 101 pg/ml (h 65), vitamina D 19 ng/l, reabsorción tubular de fósforo (RTP) 75% (VN > 85%), clearance de fósforo 20 ml/min (VN 6-16), calcitriol 18 pg/ml (19-61). Se presume osteomalacia hipofosfatemica; se confirma mediante biopsia ósea. Se inició tratamiento con sellos de 250 mg de fósforo elemental, calcitriol 1 µg/día y ergocalciferol 2400 UI/día. Se realizó osteosíntesis de cadera derecha. Presentó mejoría clínica y de parámetros bioquímicos. Se inició estudio etiológico. Se descarto tubulopatía renal: orina completa normal. Glucosuria y aminoaciduria negativas. pH urinario 6,4. Bicarbonatemia 27 mEq/l. pH venoso 7,38. En busca de tumor inductor de osteomalacia se realizó scan con octreotide hallándose pequeño foco que concentraba el radiofármaco sobre el cóndilo femoral externo derecho. La resonancia magnética (RM) confirmó la imagen con aspecto de quiste subcondral en dicha localización. Se realizó la resección del tumor con Navegación Virtual Intraoperatoria, que permite planificar mediante la fusión de imágenes, los cortes óseos para extirpar el tumor sin comprometer los márgenes tumorales y así preservar la mayor cantidad de tejido óseo sano. La anatomía patológica demostró la presencia de un tumor mesenquimático tipo tejido conectivo mixto. Descripción: los cortes histológicos muestran proliferación tumoral constituida por células de núcleos ovales o ligeramente ahuecadas, dispuestas sin un patrón definido, en relación a abundantes estructuras vasculares de luces amplias, algunas con hialinización perivascular. Sectores de extravasación eritrocitaria y cambios mixoides focales. Por buena evolución se suspendió tratamiento con aporte de fósforo. Laboratorio a un mes sin medicación: fosfatemia 4,1 mg/dl, calcemia 8,2 mg/dl, RTP 85%, FAL 129 UI/l (100). **Conclusión:** Se describe el caso de un paciente con osteomalacia oncogénica, una enfermedad poco frecuente y con síntomas inespecíficos, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico. El tratamiento con la extirpación del tumor suele ser curativo, pero por la naturaleza oculta de estos, es un desafío hallarlos y se requiere un algoritmo ordenado de estudio.

2013

Meningiomas con invasión ósea: diagnóstico diferencial con displasia fibrosa

Galich AM, Buttazzoni M

Sector osteopatías metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: El meningioma (MG) es el tumor benigno intracraneal más frecuente y el segundo tumor después de los gliomas. Originado en las células meningoteliales, es más común en adultos que en niños. El MG eseno-orbital representa el 9% de todos los MG intracraneales. En general, genera hiperostosis del hueso subyacente y/o dilatación del seno maxilar. Es muy rara la invasión ósea. En la angiografía son tumores muy vascularizados y en la RM con contraste hay hiperintensidad, a diferencia de la displasia fibrosa (DF). **Materiales y métodos:** Se describen 2 casos clínicos diagnosticados en nuestro hospital. **Caso 1:** mujer de 62 años (RM) seguida por hipotiroidismo e insulinoresistencia desde 2004. En septiembre de 2012 se objetivó protrusión orbitaria superior derecha, aumento de apertura palpebral y edema del párpado superior. Refería visión borrosa esporádica y lagofalmo de 3 meses de evolución. En la radiografía de cráneo (RxC) se observó esclerosis de huesos de la órbita derecha. La evaluación oftalmológica refirió proptosis de ojo derecho, sin diplopía y en el campo visual computarizado (CVC) se observó escotoma arciforme inferior en ojo derecho. **Diagnóstico presuntivo:** DF. Se solicitaron estudios complementarios. La TC evidenció alteración en la morfología ósea de la órbita derecha (esfenoides, temporal y frontal) con desviación de los músculos extrínsecos, desplazamiento del nervio óptico (NO) y proptosis. Centellograma óseo: aumento de la captación en calota fronto-temporal y esfenoidal derechas, compatible con DF y leve captación de esfenoides izquierdo. RM de cráneo y macizo facial: lesión extraaxial en placa del ala de esfenoides derecho con compromiso intraorbitario a través de fisura orbitaria superior e intensa esclerosis. Se indicó biopsia: lesión compatible con MG. Hubo deterioro del CVC de ojo derecho. El laboratorio del metabolismo óseo y mineral fue normal. Recibió 3 mg de ibandronato IV con mejoría del edema periocular. Se realizó resección quirúrgica con colocación de malla de titanio. **Anatomía patológica:** proliferación neoplásica de células meningoteliales de citoplasma sincicial y núcleos ovales o esféricos con leve anisocariosis e hiper cromasia nuclear con disposición en planchas sólidas, tractos fibrosos e invasión dural. KI 67 positividad nuclear en 1% y receptor de progesterona ++ (marcación nuclear en 50-75% de células tumorales). **Caso 2:** mujer de 55 años (BN) que consultó en febrero de 2013 con diagnóstico presuntivo de DF de cráneo. Refería molestia ocular derecha, cefalea occipital, sin alteraciones visuales. Presentaba edema y proptosis derecha. RxC: imagen osteocondensante del piso y cara lateral externa de órbita derecha. TC de cráneo: imagen con aumento de la densidad ósea, en vidrio esmerilado, a nivel del ala mayor del esfenoides derecho. Centellograma óseo: aumento de captación en órbita derecha con extensión fronto-temporal. RM: lesión que refuerza con el contraste, disminución del espacio orbitario, sin compromiso de NO. El laboratorio del metabolismo óseo y mineral fue normal. Se indicó ibandronato 3 mg IV con mejoría del edema periocular. Biopsia ósea: infiltración por MG. Se realizó tratamiento quirúrgico con exéresis del tumor. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico. **Conclusión:** El MG con invasión ósea es una patología rara y difícil de diferenciar de la DF. La RM con contraste fue orientadora y la biopsia de la lesión fue confirmatoria. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Consideramos que las lesiones óseas osteocondensantes en cara y cráneo sugestivas de DF deberían ser biopsiadas, más aún cuando la RM evidencia refuerzo con contraste.

2014

Enfermedad de Camurati-Engelmann o displasia diafisaria progresiva

Viterbo GL,¹ Tau CC²

1. Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. 2. Médico Pediatra, Metabolismo Cálculo y Óseo.

La enfermedad de Camurati-Engelmann o displasia diafisaria progresiva, descrita por primera vez en 1920 por Cockayne, es una enfermedad rara que comienza generalmente en la niñez, y casi

siempre antes de los 30 años. Afecta a todas las razas y a ambos sexos. Es autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. El síntoma predominante es el dolor óseo con pérdida de tejido adiposo y muscular. Su curso es variable e impredecible. Se presenta un paciente con la enfermedad de Camurati-Engelmann y se comentan sus caracteres clínicos, bioquímicos, radiográficos y centellográficos. El paciente de 14 años y 1 mes de edad, de origen paraguayo, concurre a la consulta por padecer dolores óseos desde los 4 años. A los 7 años había sido evaluado en un hospital pediátrico con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Paget. Sin antecedentes familiares de enfermedad ósea. Al examen físico, paciente delgado, de hábito longilíneo, con miembros inferiores desproporcionadamente largos, presentaba gran dificultad para caminar y facies con expresión de dolor, asimetría facial con protrusión de globo ocular izquierdo, hipotrofia muscular, escasez de tejido adiposo, tórax y caderas asimétricos por escoliosis, con manifiesto ensanchamiento de los miembros superiores e inferiores con formas tubulares, y ambos muslos en forma de sables. Peso: 21 kg (Z-score: -3,4), talla: 159,5 cm (Z-score: 0,1), IMC: 8,27 kg/m² (Z-score: -3,2), estadio de Tanner prepuberal. Los exámenes de laboratorio mostraron calcemia: 9,1 mg/dl (VR 8,8-10,6), fosfatemia: 4,3 mg/dl (VR 2,5-4,5), PTH: 45 pg/ml (VR 12-72), aumento de fosfatasa alcalina: 1068 UI/l (VR 150-600), insuficiencia de niveles de 25(OH)vitamina D: 18 ng/ml (VR 20-50), calciuria de 24 horas: 1,1 mg/kg/día (VR <4), aumento del CTX- β cross-laps: 3220 ng/l (VR para la edad 764 $\pm$ 300, Cavalier y col., 2012) y de D-piridolina urinaria: 47 nMol/mMol de creatinina (VR 29 $\pm$ 9). La eritrosedimentación estaba aumentada: 44 mm en la 1^a hora. Gonadotrofinas y testosterona en niveles prepuberales. Las radiografías de cráneo mostraron osteopenia e imágenes algodonosas en toda su superficie, engrosamiento de la calota y esclerosis de la base; en las radiografías de los miembros, todos los huesos largos eran anchos y tubulares, los fémures en forma de frasco de Erlenmeyer con corticales engrosadas en las diáfisis y estrecho espacio medular; osteopenia en las epífisis. La centellografía ósea presentó aumento de la concentración del radiofármaco con distribución heterogénea en huesos largos, incremento anormal a nivel de las diáfisis y metáfisis, ensanchamiento e incurvación de fémures y tibias; calota con áreas de hipercaptación frontoparietal izquierda. Al examen oftalmológico, fondo de ojos y agudeza visual normales. Se indicó tratamiento con vitamina D₃, 300.000 UI totales (en 3 dosis mensuales de 100.000 UI). Se sugirió mejorar la ingesta de lácteos dada la escasez de esta. Los dolores óseos cedieron parcialmente con antiinflamatorios no esteroideos. Los niveles circulantes de 25(OH)vitamina D se normalizaron a los 3 meses de tratamiento con vitamina D₃. Sin embargo, las fosfatasas alcalinas (1160 UI/l), el CTX- β cross-laps (2700 ng/l), y la D-piridolina urinaria (62 nMol/mMol de creatinina) permanecen elevados. El diagnóstico molecular está en curso y un tratamiento adecuado está siendo evaluado.

2015

Diferencias en la adaptación estructural del peroné proximal y distal humano. Interpretación original filogenética y biomecánica.

Nocciolino L, Hall N, Cointry GR, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza R.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario, Argentina y German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.

Hemos propuesto que la estructura del peroné humano podría estar adaptada a diferentes funciones en sus mitades proximal y distal, con derivaciones filogenéticas y biomecánicas extrapolables a todo el esqueleto. Este trabajo intenta demostrarlo, analizando *scans* seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud tibial (19 sitios/hueso, de S5 hacia el tobillo hasta S95 hacia la rodilla) de 10 hombres y 10 mujeres de 25-40 años, sedentarios sanos. Los resultados muestran que la forma de la sección peronea varía a lo largo del hueso en forma sistematizable. Desde la rodilla, en S95-S90 (cabeza sujeta a la tibia), la sección es grande y redondeada; en S85-S70 es menor, y elíptica con diámetro mayor anteroposterior (AP); hacia el centro (S65-S35) es mayor y triangular, con vértice hacia la tibia; más distalmente (S30-S20) es menor, y elíptica con diámetro mayor AP; de S20 a S10 es triangular, con vértice apuntando hacia afuera. El diámetro mayor es siempre el AP, y su ángulo con el plano sagital varía solo de -18 a +7 grados. Los momentos de inercia seccionales (MIs), indicadores de la eficacia del diseño diafisario para soportar deformación

en flexión lateral y torsión, mayores en los hombres (ANOVA, $p < 0,001$), presentan valores máximos en los extremos y el medio, y mínimos (30-40%) menores en el centro de cada mitad del hueso (siempre $p < 0,001$). Llamativamente, el diseño cortical peroneo tiende a favorecer la flexión lateral hacia el centro de las mitades proximal y distal, y a dificultarla en los extremos y el medio del hueso. Esta disposición particular favorecería la adaptación independiente de cada mitad del hueso a la flexión lateral, reflejando las variaciones filogenéticas de la dupla tibia-peroné en los mamíferos euterios, que respetan la ecología del entorno mecánico del pie, antes que la linealidad taxonómica de su especiación. En efecto, 1) en los cuadrúpedos corredores rápidos, que necesitan dar “pasos firmes” sin saltar, el peroné está reducido a un osículo maleolar, que impide la rotación del pequeño pie o casco; 2) en los cavadores o nadadores, con pies libres y fuertes pero no rápidos, que no necesitan rotar, evertirse, ni lidiar con superficies rígidas de apoyo, ambos huesos están fusionados distalmente, y el peroné proximal libre, soporte de los músculos rotadores y eversores del pie, es robusto, con pobre flexión lateral (baja capacidad de almacenar energía); 3) en los saltadores rápidos, que tampoco necesitan rotar ni evertir el pie, pero deben acumular energía muscular para el salto, el peroné está también fundido distalmente con la tibia, pero su parte proximal libre es grácil y flexible y 4) en los arbóreos, o en los que deben operar rápido sobre terrenos irregulares, exigiendo amplia y potente movilidad del pie, el peroné es totalmente libre, dócil para flexionarse lateralmente y rotar, permitiendo tanto almacenar energía muscular para el trabajo del pie por arriba, como ampliar la excursión del tobillo por abajo. El caso extremo de este grupo (chitas) presenta una fusión central del peroné a la tibia, de modo que las mitades proximal y distal del peroné, libres, pueden adaptarse en forma independiente a ese doble desafío mecánico. Esta descripción original nuestra para Homo (momentos de inercia para flexión bajos para cada mitad del hueso, y altos al centro) responde a esta 4ª característica, propia de los carnívoros y de los monos antropoides, y sugiere hipótesis biomecánicas novedosas y atractivas.

Primera evidencia de que el signo de la adaptación de la rigidez estructural al uso mecánico puede invertirse en una o más regiones de un mismo hueso.

Cointry GR, Helge EW, Nocciolino L, Ferretti JL, Rittweger J, Ireland A, Capozza RF.
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, UNR/CONICET), Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina; Department of Exercise & Sport Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania; Manchester Metropolitan University, Manchester, Reino Unido.

El signo del control mecanostático de la estructura de un hueso podría invertirse, de rigidizante a flexibilizante, en función de su entorno mecánico. En el peroné humano, ese entorno podría variar con la rotación externa y/o eversión del pie. Para investigarlo, obtuvimos indicadores de masa cortical (área, CMO), rigidez tisular (vDMO cortical, vCtD), diseño seccional (momentos de inercia para flexión lateral y torsión (yMI, pMI) y rigidez estructural (yBSI, pBSI), escaneando (pQCT) cada 5% de la longitud tibial (sitios S5-S95) de 10 varones corredores de larga distancia y 10 controles sedentarios de 25-40 años, y de 24 mujeres futbolistas, 31 corredoras y 14 sedentarias de 20-47 años. El ajuste de las curvas de “distribución (MIs, y)/calidad (vCtD, x)” (d/c) obtenidas de cada sitio evaluó la eficacia del mecanostato como distribuidor del tejido en función del uso y la rigidez tisular del hueso. Los indicadores variaron de diferente modo en las mitades proximal y distal del peroné, y para cada deporte. En los varones y mujeres corredores, la mitad distal mostró mayor vCtD (varones, +2,3 a +10,7%; ANOVA, $p < 0,01$), pero similar masa cortical, y menores MIs y BSIs que sus controles, entre S20 y S45 (yMI, varones, -6,3 a -40%, $p < 0,001$), aunque de S5 a S15 no variaron, y sus curvas d/c fueron significativas en el extremo distal (S5-15) y hacia la mediodiáfisis (S40-45) ($r = -0,40$ a $-0,75$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$), pero no hacia el centro de esa región (S20-35; $r = -0,05$ a $-0,35$). En la mitad proximal, la vCtD, la masa cortical y los MIs/BSIs no variaron, con curvas d/c significativas ($r = -0,40$ a $-0,75$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$). En las mujeres futbolistas, en la mitad distal, la vCtD fue mayor que en las controles (+3,6%, $p < 0,05$), pero los MIs no cambiaron, mientras que en la mitad proximal, la vCtD fue similar al control, pero los MIs y BSIs fueron mayores (yBSI, +26,2%, $p < 0,001$), con curvas d/c significativas (para yMI, $r = -0,56$, $p < 0,05$). Habíamos observado, en tibias de corredores, una menor vCtD (microdaño y remodelación excesivos), y mayores MIs/BSIs (Mx hacia la rodilla) que en sus controles, con relaciones d/c más

ajustadas hacia la mediodiáfisis. En contraste, en el peroné de los “deportistas”, la vCtD en general se mantuvo o creció (¿inhibición remodelatoria intracortical?), con cambios relativamente independientes de los MIs, específicos de región ósea y de tipo de deporte. En los corredores, su estructura cortical, aun con tejido rigidizado (mayor vCtD), se flexibilizó (menores Mis/BSIs) en la mitad distal y se rigidizó en su extremo. En las futbolistas, en vez de flexibilizarse la estructura distal, se rigidizó la proximal. Esto indica que 1) la mitad distal del peroné se flexibilizaría proximalmente cuando el ejercicio no exige amplia rotación lateral o eversión del pie (facilitando la ampliación articular para la flexión dorsal) y se rigidizaría distalmente (evitando la fractura por exceso de flexión lateral o torsión) y 2) la mitad proximal se flexibilizaría si el ejercicio exige acumulación de energía elástica para la musculatura del pie para saltar rápido, allí insertada (corredores), y se rigidizaría si exige fortaleza para rotar o evertir el pie (futbolistas). El distinto significado de las curvas d/c observado según el caso completa esta primera evidencia de un comportamiento opuesto (rigidizante/flexibilizante) del mecanostato en el control de la rigidez, en una misma o en 2 regiones distintas de un mismo hueso, en función de su entorno mecánico.

2016

Enfermedad de Camurati-Engelmann con compresión de la médula espinal: reporte de un caso y valoración de la microarquitectura ósea mediante HR-pQCT

Uña CR¹, Zanchetta MB², Rivero JJ³, Rodríguez FO³, Zanchetta JR², Messina OD¹

1.Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”. 2.Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 3. Sección de Neurología, Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE) es una patología autosómica dominante rara, de distribución mundial, causada por diversas mutaciones en el *TGFβ-1* con una penetrancia y expresión variable. Se caracteriza por un incremento en la formación ósea, asociada a inhibición de la lipogénesis y miogénesis. Objetivo: describir el caso de una paciente con diagnóstico presuntivo de ECE con mielomalacia cervical, en la cual se valoró su microarquitectura ósea con un método no invasivo y novedoso, como la HR-pQCT (tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución). Descripción del caso: mujer de 46 años amerindia, premenopáusica, que fue internada por dolor intenso en miembros inferiores, lumbalgia (de predominio nocturno) y trastornos de la marcha, cuadro progresivo desde los 26 años. La mayoría de sus familiares (línea paterna) presentaban dolores óseos, y en uno de sus hermanos se constataron signos radiológicos patognomónicos. Examen físico: región frontal prominente, masa muscular disminuida, dolor intenso en columna lumbar (CL) y en región proximal de miembros inferiores, con contractura en flexión de estos y síndrome piramidal bilateral. Hipoacusia y acúfenos aislados. Rx: engrosamiento y esclerosis diafisaria de huesos largos apendiculares, con estrechamiento de la cavidad medular, aumento del espesor y esclerosis en calota, neumatización de los senos paranasales y esclerosis de la base del cráneo. Laboratorio inicial: calcemia 8,64 mg/dl, fosfatemia 2,8 mg/dl, fosfatasa alcalina total (FAL) 137 U/l, 25OH-vitamina D 17 ng/ml, PTHi 33 pg/ml. Proteinograma electroforético normal. RMI CL: aumento de la lordosis fisiológica e hipertrofia fascetaria. Centellograma óseo corporal total con Tc⁹⁹-MDP: hipercaptación a nivel de los huesos afectados. PAMO: negativa para neoplasia (no se realizó biopsia ósea). DMO (DXA Lunar): CL: L1-L4: 1,714 g/cm², Z-score 4,8 (151%); CF izq: 1,723 g/cm², Z-score 6,7 (188%); FT izq: 1,660 g/cm², Z-score 5,9 (174%). HR-pQCT: *Radio distal*: densidad trabecular (Tb), BV/TV y número de Tb disminuidos; espacio entre Tb, Tb.I/N.SD y grosor cortical (Ct) aumentados; *Tibia distal*: densidad Ct disminuida, Tb.I/N.SD y grosor Ct elevados. RMI de cerebro: normal. RMI de columna cervical: herniación posteromedial de C3-C4 y posterolateral de C4-C5, osteofitos, hipertrofia fascetaria, canal estrecho espinal con mielomalacia C4-C5. Fue interpretado como una ECE, y se inició tratamiento con una aplicación de betametasona (dipropionato 10 mg y fosfato disódico 4 mg) intramuscular (IM), seguido por deflazacort 6 mg/día, vitamina D₃ 100.000 UI/mes y losartán 12,5 mg/día VO. Laboratorio de control (luego de 2 meses de tratamiento): calcemia 9,37 mg/dl, fosfatemia 3,9 mg/dl, calciuria de 24 h 140 mg, fosfaturia de 24 h 362 mg, natriuria 163 mEq/l, creatininuria 81 mg/dl, 25OH-vitamina D 23,8 ng/ml, *crosslaps* séricos 723 pg/ml, FAL 126 U/l, FAL ósea 30,8 U/L (24%). Recientemente, le realizaron discectomía C3-C4/C4-C5 con artrodesis

cervical. Pendiente estudio genético. Conclusión: la ECE provoca un desequilibrio del remodelado óseo a favor de la formación debido a diversas mutaciones genéticas del *TGFβ-1*, que puede provocar síndromes compresivos neurológicos. Consideramos este caso novedoso por la baja masa ósea del hueso alveolar causada por intoxicación con plomo, estudio de frecuencia a nivel mundial, y porque se utilizó un método como la HR-pQCT para objetivar los cambios en la microarquitectura ósea de la paciente.

[Volver a índice](#)

Autores de los Trabajos

Abdala M	Antona ME	Barla J	Blanc E
Abdala R.	Antonelli C	Barone R	Blanco R
Abeya-Gilardon E	Antonenko O	Barousse R	Blasi A
Abranson D	Aponte LA	Basso N	Boailchuk J
Acosta F	Aramburú G	Battaglino R	Boffa S
Acosta Pedemonte N	Arango N	Bayo S	Bogado C
Agolti M.	Areco VA	Bedran Z	Bogado CE
Aguilar G	Arias Cau AC	Belén L	Boggio V
Aguzzi A	Arias L	Belgorosky A	Bohl LP
Aimone M	Armellini P	Belletti M	Bojanich A
Aisemberg L	Armendariz M	Bellido T	Boland RL
Alarcón Beretta M	Arnol V	Belloso WH	Bollea Garlati A
Albiero E	Aude F	Benedetto MM	Bomarito MJ
Algamiz C	Ayala Peña VB	Benozzi S	Borquez J
Algranati S	Ayarzabal V	Beratarrechea A	Bosco MB
Alippi RM	Aybar Odstrcil A	Berbotto G	Botticella F
Alonso G	Ayerza MA	Berbotto L	Boyanovsky A
Alonso M	Azcona S	Bergada I	Boyer P
Alorda B	Baca M	Bermúdez EF	Boyer PM
Alsina E	Bachman H	Bertolotto P	Bozal CB
Alvarellos M	Bagur A	Besada LN	Bozzini CE
Alvarez Cantoni H	Bai JC	Betemps A	Brance ML
Amavet C	Baldrich A	Bevione P	Brito GM
Anca L	Ballarre J	Bianciotti L	Bruchmann G
Andrada MA	Barahona A	Biblieri A	Brun LRM
Angelani P	Barbosa C	Bivi N	Brunetto OH

Bruzzone L	Catoggio LJ	Corino M	De Simone E
Bryk G	Ceballos Recalde MF	Cornejo A	Deferrari C
Bues F	Centeno V	Cornero S	Deferrari JM
Buitrago C	Centeno VA	Cortelezzi M	Degrandi MC
Buitrago CG	Cepeda S	Cortizo AM	Del Río L
Bumaguin GE	Cepeda SB	Cortizo MC	Del Valle E
Burgos L	Ceratto R	Costa AF	Del Valle EE
Busamia B	Ceré SM	Costa F	Deluchi L
Bustos V	Cesar L	Costa HS	Denova Gutiérrez E
Buttazzoni M	Cestino L	Costa OR	Desimone M
Buzzi N	Champín G	Costanzo P	Di Lonardo A
Cabrini RL	Chiappe Barbará MA	Costanzo PR	Di Loreto V
Cachizumba M	Chiarotti P	Cross G	Di Loreto VE
Caggiano N	Chiarpenello J	Crucelegui S	Di Masso RJ
Calvo N	Chiesa A	Cure P	Di Trolío JJ
Calvo NG	Choi E	Cure-Cure C	Díaz AG
Cámara L	Christodoulou J	Curetti P	Díaz D
Campelo A	Chuguransky SR	Curriá M	Díaz de Barboza G
Campelo AC	Cicerone N	Cutini P	Díaz de Barboza GE
Campelo AE	Clark P	Cutini PH	Díaz DH
Cámpora MV	Claus-Hermberg H	D'Elía NL	Díaz R
Canalis M	Clemente R	D'Alurzo M	Díaz RD
Canigia L	Cointry G	D'Elia N	Díaz Ricci JC
Canteros TM	Cointry GR	D'Elía NL	Díaz SP
Capiglióni R	Cointry RF	Da Ros ER	Diehl M
Capozza R	Cole AG	Da Silva Minas MA	Diehl M Buttazzoni M
Capozza RF	Coletta DJ	Daniele SM	Diez RA
Capuccio AM	Colicheo A	Danilowicz K	DiGirolamo G
Carabelli G	Collet AM	Dappen L	Diomedi M
Carino SN	Comba F	Davison MR	Dmytrenko G
Carpentieri A	Compagnucci CV	De Benito A	Dobry R
Carpentieri AR	Compagnucci G	de Candia L	Dorrónsoro A
Carriere PM	Compagnucci GE	de Candia LF	Drelichman D
Carrizo C	Condon K	De Genaro P	Dri N
Casco CA	Conejos L	de Landeta MC	Dupraz H
Cassinelli H	Conforti AS	De Luca S	Echecury M
Cassinelli HR	Consiglio F	De Lucca RC	Echeverría MI
Castagneto J	Conti MI	de Paz Sierra M	Elias N
Castellini S	Corball LR	de Portela ML	Elizondo MC
Castro L	Córdoba-Figueroa GR	De Roccis C	Elverdin JC

Escudero C	Fontanella G	Ghelfi A	Guzmán M
Escudero N	Fontanetti P	Giacobino MA	Hall N
Escudero ND	Fontanetti PA	Giacoa E	Harffin J
Etchenique MP	Fornari MC	Giambartolomei L	Haseitel M
Exeni R	Fracalossi NM	Gianetti G	Heim N
Exeni RA	Fradinger E	Gili V	Helge EW
Faingold MC	Fraga C	Giordani MC	Hernández E
Fajardo M	Francalancia V	Gobbi C	Herrera González EY
Faraldo MJ	Franco M	Goedelmann C	Hinrichsen LI
Farías VS	Franco V	Gómez Acotto C	Hoemann CD
Farlow N	Frid S	Gómez Echarren MP	Homse B
Fassi J	Friedman S	Gonzales Chaves M	Honeker M
Feldman S	Friedman SM	Gonzales Chaves MM	Hope S
Felice J	Frigeri A	González A	Hosem D
Felipe L	Fuksman L	González D	Hubert S
Ferini F	Furlán S	González DC	Hueguilen R
Fernández AC	Gainotti R	González Infantino JC	Humbert L
Fernandez C	Gait MT	González Pardo V	Hwang HJ
Fernandez Escudero V	Galich AM	González Pernas M	Ibañez Fonseca A
Fernández JM	Galimberti RL	González S	Ilera V
Fernández MC	Gallarà R	González-Segura I	Imperiali N
Ferrario A	Gallarà RV	Gorosito E	Inchauspe G
Ferrario C	Gallardo AM	Gorustovich A	Insua C
Ferreira Monteiro A	Galloso C	Goy DP	Interlandi V
Ferreira Monteiro AG	Gamba A	Graf C	Irazoqui AP
Ferretti JL	Gamba CA	Grappiolo I	Ireland A
Ferretti MV	Gangoiti MV	Gravina AN	Ivankovic L
Ferretti SE	Garat J	Greca A	Jaén A
Ferreyra Garrot L	Garat JA	Groppa R	Jager V
Ferro J	Garay K	Grossi GP	Jamín A
Ferro MV	Garbino F	Gruñeiro L	Jammal M
Ferro V	García B	Gubert MJ	Jammal MV
Figar S	García MF	Guelman R	Juiz N
Figari M	García ML	Guerrero LP	Karlsbrum S
Fina BL	Garcia VI	Guglielmi C	Katok K
Finuci Curi B	Garrido R	Guglielmotti MB	Katsicas MM
Flejas FJ	Geloso G	Guizzardi S	Katunar MR
Flynn D	Geniuk N	Gullace ME	Katz S
Font MT	Gentili C	Guolo C	Keller GA
Fontana S	Gentili CR	Gurne S	Keselman A

Kilstein J	López LB	Mansur JL	Medina E
Kitaigrodsky AV	López MI	Mantese L	Medina MD
Knoblovits P	López Miranda LI	Mañez NS	Meheris H
Kogan L	López Moras J	Marchegiani S	Meheris HE
Kokubu S	Losino G	Marchetti G	Mejia S
Krieger ML	Lovazzano S	Marchionatti A	Méndez Navarro CM
La Colla A	Lozano Bullrich MP	Marchionatti AM	Meneses G
La Colla AB	Lozano MP	Mariani M	Mesch V
Labourdet V	Lucas S	Marini A	Messina OD
Ladizesky MG	Lucero DM	Marino M	Meta M
Lagrutta M	Luchini R	Mariño M	Meyer A
Laiuppa JA	Lugones C	Marotte C	Micheli F
Langlois E	Lundquis J	Marquechiani S	Middleton A
Lapides L	Lupión P	Marraco D	Miechi L
Larrañaga G	Lupión PM	Martelli Y	Miguel JC
Larrroude MS	Lupo E	Martin A	Milanesi L
Lescano D	Lupo M	Martin AE	Milanesi LM
Lescano D Lezcano V	Luscher SH	Martín MJ	Militello J
Levy M	Lyardet L	Martin S	Miljevic J
Lewicki M	Lylyk P	Martínez M	Millán JL
Lewis A	Macias GA	Martínez MP	Mina N
Lezcano V	Macías J	Martínez Reinoso J	Mina NF
Lezcano VA	Macri EV	Martínez SM	Mingote E
Lezón CE	Macri V	Mascheroni C	Miranda C
Lezón ChE	Maffei LE	Masoni AM	Miras M
Liaudat A	Maghi K	Massari F	Missana LM
Liaudat AC	Maher C	Massheimer V	Missana LR
Lichtcajger G	Maher MC	Massheimer VL	Mitre PI
Linari M	Malachane S	Mastaglia S	Moggia MS
Lino AB	Malbert AI	Mastaglia SR	Moine L
Lizarraga A	Malter Terrada J	Mateodas M	Molinuevo MS
Loachami FO	Malvarez H	Mathieu C	Mombelli C
Lombardo M	Mampel A	Matsunga MR	Mondelo N
Lombarte M	Man Z	Mauriño E	Monges S
Longarini G	Mana DL	Mautalen CA	Mónico A
Longobardi V	Mandalunis P	Mazure R	Montangero V
Longobardi VC	Mandalunis PM	Mazzaro E	Montesinos M
López A	Manera J	Mc Daid D	Monteverde C
Lopez C	Mangiolavori G	McCarthy AD	Montt Guevara MM
López L	Mansur HS	Medina D	Morán M

Morandi A	Nuñez F	Pellisa Z	Portela ML
Morandi AA	Ochetti M	Pellizas C	Portela ML
Morelli S	Olguin M	Peralta López M	Portela Pita ML
Moreno Ayala MA	Oliva ML	Peralta López ME	Porto López JM
Moreno H	Olivera MI	Peralta ME	Pozniak S
Moreno HS	Oliveri B	Peratta M	Pozzo MJ
Moreno ML	Oliveri B	Perazzi B	Preliasco M
Moretti D	Oliveto V	Pereira M	Premrou MV
Morgazo C	Onetto C	Pereira MM	Premrou V
Morgunovsky I	Orellano JC	Perez A	Pretel E
Morisoli L	Ormachea M	Perez A del V	Proietti A
Moro J	Ortiz MI	Perez AV	Pronsato L
Morosán Y	Ortiz PF	Pérez BM	Puche RC
Morosano ME	Ortuño MV	Pérez F	Puddu M
Mortarino P	Orzuza R	Pérez JA	Puia S
Munns C	Osorio A	Pérez Sainz M	Pujadas Bigi MM
Muñoz L	Osorio E	Perrone G	Purrello S
Muñoz MG	Pacciaroni A	Pérsico S	Quiroga F
Musacchio HM	Pace N	Pescio J	Radice B
Musso C	Pacin M	Pezzotto SM	Rafaelli S
Musumeci M	Páez Núñez A	Piazza N	Ramírez M
Muzio D	Paglia N	Picardo S	Ramírez Stieben LA
Naftal L	Palatnik M	Piccaluga F	Ramos C
Nagelberg A	Pangre N	Picotto G	Ransdale P
Narvaez C	Pani M	Pietrelli A	Rauschemberger B
Navarta D	Paris V	Pighin A	Rauschemberger MB
Nebel E	Parisi MS	Pinto Krámer A	Redal MA
Negri A	Parodi E	Piñesky R	Reina PS
Negri AL	Parodi R	Pita Martín de Portela ML	Rella N
Nenda MM	Pasqualini T	Plantalech LC	Rella NG
Nervegna MT	Pavlove M	Plavnik LM	Retamozo C
Nicola G	Pavlove MM	Plotkin L	Revelli S
Nicollier M	Paz Wasiuchnik V	Plotkin LI	Rey AP
Nielsen BE	Pechín A	Podestá MP	Rey E
Nielsen FH	Pelegriñ C	Polanco Domínguez G	Rey M
Niveloni S	Pelegriñ C	Polini N	Rey PG
Nobaru M	Pellegrini G	Polli M	Rey R
Nocciolino L	Pellegrini GG	Ponce GM	Reznik C
Nocciolino LM	Pellegrini GG	Ponce R	Rhys K
Nolting M	Pellisa E	Ponce RH	Ricco V

Richard L	Royer M	Schultheis K	Spivacow R
Ridruejo MC	Rubio SE	Schurman L	Spivacow RF
Rigalli A	Rueda DI	Schvab G	Squillace C
Rigalli N	Ruiz Holgado N	Scibona F	Staciuk F
Rio M	Rupérez C	Scioscia MF	Stefanini LA
Rio ME	Russo de Boland A	Scodelaro Bilbao P	Steimetz T
Ripero S	Russo de Boland A	Scodelaro Bilbao PG	Stockman G
Rittweger J	Russo R	Scrivano E	Street E
Rivero JJ	Ryba J	Scublinsky D	Suarez C
Rivero V	Sack Behar G	Sedlinsky C	Suárez SM
Riveros OP	Saimovici J	Seijo M	Sugai E
Rivoira M	Salas J	Serra MM	Taberna ME
Rivoira MA	Salerni H	Serrano-Salinas R	Talamoni NG
Robling A	Salerni H	Sesta M	Tamagnone N
Rodas J	Salica D	Severini J	Tamaño FV
Rodas JA	Salmerón J	Sforza N	Tamborenea MI
Rodríguez FO	Sánchez A	Sigal D	Tangari A
Rodríguez G	Sánchez AJ	Signorino M	Tanno HE
Rodríguez J	Sanchez GA	Silva C	Tau CC
Rodríguez M	Sánchez LM	Silva OS	Taub K
Rodríguez P	Sanchez M	Silva R	Temprano MP
Rodríguez PN	Sancineto C	Silvano L	Terjes M
Rodríguez V	Sandoval M	Silveira F	Terjes OM
Rodríguez VA	Sandoval MJ	Simoncini T	Tirao G
Rodríguez VA	Santangelo L	Sintado L	Tizziani R
Rodríguez-Cabello JC	Santangelo LA	Sivak MG	Toledo J
Roganovich J	Santillán G	Smecuol E	Tolin AL
Roig MC	Santillán GE	Smirlian C	Tonietti M
Roitman P	Santini Araujo E	Smith D	Tolosa de Talamoni NG
Rolando J	Saraví FD	Sobrero G	Tolosa MJ
Roldán EJA	Sarli M	Sola MO	Toni P
Roma S	Sarli MA	Solis F	Torchiari F
Roma SM	Sarrió L	Somoza J	Torre AC
Ronda A	Sartuqui J	Somoza JC	Torrecilla I
Ronda AC	Sayegh FC	Soria N	Torres Cerino MG
Rosa Diez G	Scaiola E	Soriano E	Torres P
Rosa Diez GJ	Scattolini ML	Soriano ER	Torresani ME
Rosa J	Scacchi P	Soto ML	Tous MI
Rosenfarb J	Scherier L	Specterman S	Toyos GI
Rosmarín M	Schianchi A	Spivacow FR	Traverso A
Rossi ML			

Trepat A	Vargas AL	Villarreal L	Yelin I
Trifone L	Vasconsuelo A	Virga C	Yorio M
Troiano M	Vasconsuelo AA	Vitelli EJ	Young P
Troncoso F	Vatta M	Viterbo G	Zabalza F
Trossero A	Vazquez H	Viterbo GL	Zaccardi J
Ubios AM	Vega E	Watman NP	Zago L
Ulla MR	Velan O	Watson D	Zago V
Ullmann T	Veloza EJ	Watson DZ	Zanchetta JR
Umaña F	Vermouth NT	Weisstaub A	Zanchetta MB
Uña CR	Véscovo MB	Welsh J	Zanuttini B
Urzich L	Vicco MA	Welsh JoEllen	Zapata M
Uzuriaga Castro CG	Vicco MH	Wies Mancini V	Zeni Coronel CM
Vaca Cardozo J	Vicente D	Wilches Visbal JH	Zeni SN
Vaca Gonzales Y	Vidal G	Yaful G	Zingoni N
Valentini E	Vidan V	Yahia L	
Vallarino C	Villalba J	Yantorno MP	
Vargas A	Villarino ME	Yantorno PD	

[Volver a índice](#)

Actualizaciones en Osteología

Revista Oficial de la AAOMM

1. Doce años de Actualizaciones en Osteología

Corría 2005. La entonces presidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, la Dra. Luisa Plantalech, llevaba un tiempo en el empeño de publicar una revista que reflejara la actividad de la sociedad. Recuerdo que expuse muchos argumentos en contra de la idea: para qué una revista más, y en español, y sin posibilidades inmediatas de indización, etc.

La fuerza de voluntad y el despliegue de Luisa por conseguir apoyo de la industria y de posibles colaboradores pudieron más que mis objeciones, y en ese mismo año se editó el número inaugural. ¿Su Director? Adivinaron, fui yo, y me mantuve en el cargo durante 7 años (menos mal que no había elecciones...)

Ese número contó con una nota Editorial del Dr. Carlos Mautalen, expresidente de la AAOMM, y con 8 artículos de diversos autores, todos ocupándose de la vitamina D desde distintos puntos de vista (epidemiología de la hipovitaminosis D en nuestro país, posibles asociaciones con diferentes patologías, metodología de su determinación en suero).

En la nota inicial, Luisa y yo explicábamos: "La AAOMM es una sociedad sin sede fija que durante 22 años ha marchado por Argentina transmitiendo los conocimientos de osteología, de boca en boca, en charlas científicas y no protocolares, mediante reuniones de camaradería, generando inquietudes y motivaciones a su paso. Como en las poblaciones nómades ese intercambio se ha transmitido en forma oral. La escritura surge con los asentamientos poblacionales, con la tranquilidad para la observación y la reflexión, con la complejidad de las organizaciones. La AAOMM se ha desarrollado, la osteología se ha expandido, la constancia escrita se hace necesaria."

Así nació la revista. Creció, se convirtió en un ámbito científico valioso, fue incluida en varias bases de datos bibliográficos... Nunca perdió la regularidad de su aparición cuatrimestral. Los lectores pueden adivinar los esfuerzos realizados por los distintos Comités Editoriales y los auxiliares de redacción, todos trabajando ad honorem.

Quiero a la revista como se quiere a un hijo. Le auguro muchos años más de presencia fructífera en el mundo osteológico. Y termino esta notícula con una frase de Luisa: "La rutina abrumba, el intercambio enriquece".

Dr. Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología, Rosario.

2. Publicaciones en Actualizaciones en Osteología

-  **Editorial / Editorial**
-  **Artículos Originales / Originals Articles**
-  **Actualizaciones / Reviews**
-  **Consensos y Educación en Osteología /**
Consense Documents and Osteology Education
-  **Casuísticas / Case Reports**
-  **Controversias / Controversies**
-  **Comunicaciones Breves / Short Communications**
-  **Comentarios Bibliográficos / Bibliographical Comments**
-  **Imágenes en Osteología / Imaging in Osteology**
-  **Artículo de Opinión / Opinion Article**
-  **Artículos especiales / Special Articles**
-  **Cartas al Comité de Redacción / Letters to the Editor**
-  **Sección Cultural / Cultural Section**
-  **In Memoriam / In Memoriam**
-  **Misceláneas / Miscellaneous**

Editorial / Editorial

El por qué de actualizaciones en osteología.

Luisa Plantalech, Ariel Sanchez
Actual Osteol 2005; 1(1)

Editorial

Carlos Mautalen
Actual Osteol 2005; 1(1)

¿Hueso o Esqueleto?

Bone or Skeleton?
Haraldo Claus-Hermberg
Actual Osteol 2006; 2(2)

Perspectivas y controversias en osteología clínica y básica.*Perspectives and controversies in clinical and basic osteology*

Emilio J. A. Roldán

Actual Osteol 2006; 2(3)**Lo que el especialista en osteología debe saber sobre el flúor, aunque no lo indique a sus pacientes.***What the specialist in osteology should know about fluoride, although he does not prescribe it to his patients.*

Rodolfo C Puche

Actual Osteol 2007; 3(1)**Salud ósea y nutrición.***Nutrition and bone health*

María Luz Pita Martín de Portella

Actual Osteol 2007; 3(2)**Harold Frost (in memoriam).***Harold Frost (in memoriam)*

José Luis Ferretti

Actual Osteol 2007; 3(3)**Las enfermedades que afectan al esqueleto.**

Emilio J. A. Roldán

Actual Osteol 2008; 4(1)**Actualizaciones en osteología: Un paso más en la difusión de los conocimientos sobre metabolismo óseo.***Actualizaciones en osteología: Another step in the process of spreading knowledge about bone metabolism.*

Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2008; 4(2)**Actualizaciones en osteología. Su incorporación a los índices internacionales.***Actualizaciones en Osteología. Its inclusion in international databases*

Lucas Brun, Ariel Sanchez

Actual Osteol 2008; 4(3)**Dos famosos fraudes óseos: de Piltdown a Miramar.***Two famous frauds with bones: from Piltdown to Miramar*

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2009; 5(2)**Paleopatología.**

Osvaldo Félix Sánchez

Actual Osteol 2009; 5(3)**Conflictos de intereses en la investigación ortopédica.**

Stella Maris Martínez

Actual Osteol 2010; 6(1)**¿Para qué sirve el FRAX?**

What is the FRAX?

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2010; 6(3)

En este número de actualizaciones en osteología.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2011; 7(1)**¿Qué expectativa de vida tiene la densitometría ósea?**

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2011; 7(3)**Osteonecrosis en mandíbulas por antirresortivos: en busca de un punto racional.***Osteonecrosis of the jaw and the use of bone antiresorptive drugs: in search of a rationale.*

Emilio J. A. Roldán

Actual Osteol 2012; 8(1)**¿Qué son las fracturas atípicas de fémur?***Atypical femoral fractures: What are they?*

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2012; 8(3)**Nota de despedida del director saliente.***Past editor's farewell message*

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2013; 9(1)**Nota de presentación de la directora entrante.***Message from the new editor*

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(1)**Fuentes de calcio, biodisponibilidad y salud ósea: evidencias e interrogantes.***Sources of calcium bioavailability and bone health: evidence and questions*

María Luz Pita, Martín de Portella

Actual Osteol 2013; 9(2)**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Sus 30 años.***Argentine Association of Osteology and Mineral Metabolism. Its 30th Anniversary.*

Carlos A. Mautalen

Actual Osteol 2013; 9(3)**Densitometría ósea por DXA: sobrevida asegurada.***Bone densitometry by DXA: safe survival*

Diana C. González

Actual Osteol 2014; 10(1)**Relación médico-paciente en el tercer milenio.***Physician-patient relationship in the third millennium*

Francisco Maglio

Actual Osteol 2014; 10(2)**Cafeína y salud ósea.***Caffeine and bone health*

Fernando D. Saraví

Actual Osteol 2014; 10(2)

Hipercalcemia causada por granulomas inducidos por inyección de metacrilato: una nueva entidad de gravedad insospechada.

Hypercalcemia secondary to methacrylate-induced granulomas: a new entity of unexpected severity

María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2014; 10(3)

Qué pasó en la medicina en los últimos diez años.

What happened in medicine in the last ten years

Francisco Maglio

Actual Osteol 2015; 11(1)

Animales de experimentación: el valor de una palabra.

Experimental animals: the value of one word

Marcela Rebuelto

Actual Osteol 2015; 11(2)

Actualizaciones en osteología: 10 años de crecimiento y publicaciones ininterrumpidas.

Actualizaciones en Osteología: 10 years of growth and uninterrupted publications

Lucas Brun, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2015; 11(3)

El estroncio en el tratamiento de la osteoporosis.

Strontium in the treatment of osteoporosis

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2016; 12(1)

Influencia de las variaciones genéticas en los niveles de 25-hidroxivitamina D.

Influence of genetic variations of 25-hydroxyvitamin D levels

Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2016; 12(2)

Anticuerpos anti-FGF23 en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al x: luces y sombras.

Anti-FGF23 antibody treatment in X Linked hypophosphatemic rickets: lights and shadows

Oscar Brunetto

Actual Osteol 2016; 12(3)

[Volver a índice](#)

 Artículos Originales / Originals

Eliminación y aclaramiento del pamidronato por hemodiálisis.

Elimination and clearance of pamidronate by hemodialysis

Mirena Buttazzoni, Guillermo Rosa Diez, Victor Jager, María S. Crucelegui, Salomón Algranati,

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2006; 2(2)

Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires.

Hip fracture incidence in women belonging to the managed care of the German Hospital, Buenos Aires.

Haraldo Claus-Hermberg, María Pía Lozano Bullrich, Verónica Ilera, Jorge Malter Terrada, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2008; 4(2)

Densidad mineral ósea de raquis y cadera, y variables de resistencia ósea por DXA.

Bone mineral density at the spine and hip, and bone resistance parameters calculated from DXA measurements

Ana Maria Galich, Mirena Buttazzoni

Actual Osteol 2008; 4(2)

Cálculo, significado e interpretación del número necesario para tratar (NTT), de los ensayos farmacológicos randomizados para la prevención primaria y secundaria de fracturas osteoporóticas.

Calculation, meaning, and interpretation of the number needed to treat (NTT) in randomized pharmacological trials for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures

Haraldo Claus-Hermberg, Armando Negri

Actual Osteol 2008; 4(2)

Patología de columna vertebral de una población prehistórica costera del río San Javier (Alejandra, Santa Fe).

Pathological findings in the spines of a prehistoric population that dwelled at the alluvial banks of the Paraná river.

Silvia Cornero, Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

Actual Osteol 2008; 4(3)

Prevalencia de hipercalcemia en pacientes con trasplante renal. Factores predictores.

Prevalence of hypercalcemia in patients with renal transplant. Predictive factors.

Juliana Fassi, Guillermo Rosa Diez, Nora Imperiali, Rosana Groppa, María Cora Giordani, Salomón Algranati, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2008; 4(3)

Método mininvasivo de medición de la remodelación ósea en ratas. Validación en distintos modelos biológicos.

Non-invasive technique for the measurement of bone remodeling in rats. Validation in different biological models

Maela Lupo, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2009; 5(1)

Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia.

Incidence of hip fractures in Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia

Alicia Bagur, Eduardo Rovai, Jorge López Giovanelli, Mónica Díaz, Jorge Jacobo, Alfonso

Nieva, Rubén Pilili, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2009; 5(2)

Control de la tetania en modelos quirúrgicos de hipocalcemia en ratas.

Management of tetany in hypocalcemic models in the rat.

Maela Lupo, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2009; 5(3)

Importancia relativa de las modificaciones del contenido mineral óseo y del área en la determinación del descenso de la densidad mineral ósea del cuello femoral en la posmenopausia.

Decrease in femoral neck bone mineral density after menopause: relative importance of changes in bone mineral content and area

Haraldo Claus-Hermberg, María Pía Lozano Bullrich, Magdalena Rey, María Josefina Pozzo
Actual Osteol 2010; 6(1)

Rol protector del 17 β -estradiol y la testosterona en la apoptosis del músculo esquelético.

Protective Rol of 17 β -estradiol and testosterone in apoptosis of skeletal muscle

Lorena Milanese, Andrea Vasconsuelo, Ricardo Boland, Ana Carolina Ronda, Lucía Prosanto
Actual Osteol 2010; 6(2)

Estimación del riesgo de fracturas osteoporóticas según FRAXTM en mujeres adultas argentinas.

Estimation of the risk of osteoporotic fractures in adult women in Argentina assessed by FRAXTM

María Elena Torresani, Laura Maffei, María Laura Oliva, Laura Rossi, Constanza Echevarría
Actual Osteol 2010; 6(3)

Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera.

Mortality and risk factors after a hip fracture: long-term follow-up

Andrea Beratarrechea, Maria Diehl, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Luisa Plantalech
Actual Osteol 2011; 7(1)

Morfometría vertebral (VFA): Utilidad clínica de la evaluación de las fracturas vertebrales por absorciometría de rayos-X.

Vertebral morphometry (VFA): Clinical utility of the vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry.

Silvina R. Mastaglia, Alicia Bagur
Actual Osteol 2011; 7(2)

Equivalencia terapéutica y adherencia a tratamiento con ibandronato 150 mg y alendronato 70 mg en mujeres postmenopáusicas de la ciudad de Concepción, Chile.

Therapeutic equivalence and adherence to treatment with ibandronate 150 mg and alendronate 70 mg in postmenopausal women of Concepcion city, Chile.

Iván Quevedo Langenegger, Maritza Flores Opazo, Ana María Zúñiga García
Actual Osteol 2011; 7(3)

Pérdida de talla y factores de riesgo para osteoporosis en mujeres adultas.

Height loss and risk factors for osteoporosis among adult women.

María Elena Torresani, María Laura Oliva, Laura Rossi, Constanza Echevarría, Laura Maffei
Actual Osteol 2012; 8(1)

Inflamación en el tejido óseo de ratas inducida por fluoruro de sodio.

Inflammation in rat bone induced by sodium fluoride.

Lucas Brun, Roma Stella M., Fernando Pérez, Alfredo Rigalli
Actual Osteol 2012; 8(1)

Modificaciones densitométricas, geométricas y de redistribución de la masa ósea del cuello femoral asociadas a la edad evaluadas por DXA.

DXA evaluating different modifications of the femoral neck related to age: densitometric, geometric and redistribution of bone mass.

Haraldo Claus-Hermberg, María Pía Lozano Bullrich, Magdalena Rey, María P. Martínez, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2012; 8(2)

Déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas con sobrepeso / obesidad.

Deficit of vitamin D in postmenopausal osteoporotic women with overweight / obesity

María Silvia Larroude, María.S. Moggia, Giselle Lichtcajger, Marta Pérez Sainz, Z. Man

Actual Osteol 2012; 8(3)

Relevamiento del contenido de calcio en lácteos de uso masivo.

Monitoring of calcium content in dairy products

Lucas Brun, María Lorena Brance, Maela Lupo, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2012; 8(3)

Comparación de los efectos del tratamiento con monofluorofosfato de sodio o fluoruro de sodio sobre el proceso de reparación ósea en ratas.

Comparison of the treatments with sodium monofluorophosphate and sodium fluoride on bone repair process in rats

Sandra P. Mejía Delgado, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2013; 9(1)

Relación entre densidad mineral ósea, pérdida de talla y estilo de vida de mujeres adultas.

Relationship between bone mineral density, height Loss and lifestyle in adult women

Celeste Squillace, María Laura Oliva, Beatriz Alorda, Lorena Belén, Laura Maffei, Laura Rossi, María Elena Torresani

Actual Osteol 2013; 9(1)

Evaluación de la textura y orientación preferida del tejido trabecular de cortes de vértebras humanas, secas, cadavéricas.

Assessment of texture and preferred orientation of trabecular bone of human, dry, cadaveric vertebral slices.

Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2013; 9(1)

Disminución del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con bifosfonatos luego de una fractura de cadera por osteoporosis.

Bisphosphonate treatment and mortality risk reduction after osteoporotic hip fracture

María Diehl, Andrea Beratarrechea, Natalia Pace, Javier Saimovici, Adriana Trossero, Gastón Perman, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(2)

Modulación por la hormona paratiroidea del ciclo celular en células de adenocarcinoma de colon humano.

Cell cycle modulation by parathyroid hormone in human colon adenocarcinoma cells

Natalia Calvo, Ana J. Russo de Boland, Claudia Gentili

Actual Osteol 2013; 9(2)

Efecto de una mezcla de galactooligosacáridos (GOS) / fructooligosacáridos (FOS) sobre la absorción intestinal y retención ósea de calcio, fósforo y magnesio: modelo experimental en ratas durante el crecimiento normal.

Effect of a mixture of galactooligosaccharides (GOS) / fructooligosaccharides (FOS) on the intestinal absorption and bone retention of calcium, phosphorus and magnesium: experimental model in rats during normal growth.

Gabriel Bryk, Magalí Zeni Coronel, Daniela Medina, Gretel Pellegrini, María Luz Pita Martín de Portella, Susana Zeni

Actual Osteol 2013; 9(3)

Efectos vasculares de raloxifeno y alendronato

Vascular effects of raloxifene and alendronate.

María Belén Rauschemberg, Pablo Hernán Cutini, Marisa Julia Sandoval, Virginia Laura Massheimer

Actual Osteol 2013; 9(3)

Osteoporosis inducida por corticoides: tratamiento preventivo en la población de un sistema cerrado de salud.

Glucocorticoid -induced osteoporosis: prevalence of preventive treatment in population of a closed health system

Carolina Carrizo, Gustavo Vidal, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(3)

Efectos de la ingesta de cafeína materna en los niveles de cortisol materno y en la osificación endocondral de la prole.

Effects of caffeine intake in mothers on maternal cortisol levels and offspring endochondral ossification

Amanda María Sena Reis, Ana Cláudia Moura Batista, Natália De Melo Ocarino, Rogéria Serakides

Actual Osteol 2014; 10(1)

El 17 β -estradiol y la testosterona protegen a las mitocondrias contra el estrés oxidativo en Células del músculo esquelético.

17 β -estradiol and testosterone protect mitochondria against oxidative stress in skeletal muscle cells

Anabella La Colla, Lucía Prosanto, Ana Carolina Ronda, Lorena Milanesi, Andrea

Vasconsuelo, Ricardo Boland

Actual Osteol 2014; 10(2)

Raquitismo hipofosfatémico familiar y esporádico: Clínica y hallazgos moleculares.

Family and infrequently hypophosphatemic rickets: clinical and molecular findings.

Guillermo Alonso, Luisa Plantalech, Rodolfo Guelman, Sergio Gonzalez, María Redal, Hamilton Casanelli, Titania Pasqualini

Actual Osteol 2014; 10(2)

Efecto diferencial del ácido zoledrónico sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas.

Differential effects of zoledronic acid on trabecular and cortical bone in ovariectomized rats

Mercedes Lombarte, Lucas Brun, María Lorena Brance, Florencia Bues, Verónica E. Di Loreto

Actual Osteol 2014; 10(3)

Efecto de la eritropoyetina sobre la fosfatasa acida durante el daño producido por la isquemia reperfusión en ratas.

The effect of erythropoietin on acid phosphatase levels during ischemia reperfusion injury in rats

Constantinos Panoulis, Konstantinos Toutouzas, Konstantinos Toutouzas, George

Zografos, Apostolos Papalois

Actual Osteol 2014; 10(3)

Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera.

Vitamin D levels in patients with hip fracture

Maria Diehl, Andrea Beratarrechea, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Gimena

Giardino, Luisa Plantalech, Gastón Perman

Actual Osteol 2014; 10(3)

Baja masa ósea y osteoporosis en mujeres premenopáusicas.

Low bone mass and osteoporosis in premenopausal women

Alicia Bagur, Silvina R. Mastaglia, Beatriz Oliveri, Diana C González, Elizabeth Sarnacki, Candela

Fernández, Carlos Mautalen

Actual Osteol 2015; 11(1)

Utilidad de una mezcla prebiótica para aumentar la absorción y retención de calcio durante el crecimiento normal y durante la recuperación de una malnutrición proteica: modelo experimental en ratas.

Usefulness of a prebiotic mixture to increase calcium absorption and retention during normal growth and during recovery from protein malnutrition: experimental model in rats.

Gabriel Bryk, Macarena Gonzales Chaves, Carlos Lugones, Gretel Pellegrini, Patricia

Mandalunis, María Luz Pita Martín de Portella, Susana Zeni

Actual Osteol 2015; 11(1)

Tratamiento prolongado con teriparatide en el hipoparatiroidismo grave de difícil manejo.

Long term treatment with teriparatide in severe cases of hypoparathyroidism

Ariela Verónica Kitaigrodsky, Maria Diehl, Ana Maria Galich, Soledad Lovazzano, Liliana

Santangelo, Diego Guinta, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2015; 11(2)

Respuestas del proceso condilar mandibular y de la tibia a un estímulo de pérdida ósea. Estudio histomorfométrico en ratas en crecimiento.

Mandibular condylar process and tibial bone responses to bone loss stimuli. A histomorphometric study in growing rats.

Juan A. Garat, Adrián E. Martín, Nora Ruiz Holgado, Laura López Miranda, Héctor E. Maheris

Actual Osteol 2015; 11(2)

Desarrollo de un método hogareño para el tratamiento de aguas con alta concentración de fluoruro usando cáscara de huevo molida.

Development of a household method for treatment of highly fluoridated water using processed eggshell.

Maela Lupo, Mercedes Lombarte, Brenda Lorena Fina, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2015; 11(3)

El complejo β -arrestina/conexina 43 retiene ERKs fuera del núcleo: un paso necesario para el efecto anti-apoptótico de los bisfosfonatos mediado por Cx34/ERK en osteocitos.

β -arrestin/connexin 43 complex anchors ERKs outside the nucleus: a pre-requisite for bisphosphonate anti-apoptotic effect mediated by CX43/ERK in osteocytes

Lilian I. Plotkin, Arancha R. Gortazar, Teresita Bellido

Actual Osteol 2016; 12(1)

Morphological features of healing of experimental defect of long bones diaphysis under the conditions of implantation of biphasic osteoplastic material.

Características morfológicas del proceso de reparación de un defecto experimental en diáfisis de huesos largos postimplantación de material bifásico osteoplástico

Alexsey Korenkov

Actual Osteol 2016; 12(1)

Utilidad del tratamiento secuencial con teriparatide y denosumab en la osteoporosis de alto riesgo: nuestra experiencia asistencial

Benefits of sequential treatment of high risk osteoporosis with teripartide and denosumab: our experience.

Marcelo Sarli, Paula Gabriela Rey

Actual Osteol 2016; 12(1)

Efectos in vivo del ranelato de estroncio sobre células progenitoras de médula ósea de ratas diabéticas.

In vivo effects of strontium ranelate on bone marrow progenitor cells of diabetic rats

Agustina Berenice Lino, Juan Manuel Fernández, Maria Silvina Molinuevo, Ana María

Cortizo, Antonio Desmond McCarthy

Actual Osteol 2016; 12(2)

Validación posoperatoria en una selección asistida por computadora de aloinjertos de fémur distal.

Postoperative assessment in computer assisted selection of femur osteoarticular allograft

Federico Milano, José Ignacio Albergo, Germán Luis Ferfalli, Luis Alberto Aponte-Tinao, Miguel

Ángel Ayerza, Domingo Luis Muscolo, Lucas Eduardo Ritacco

Actual Osteol 2016; 12(2)

La diabetes mellitus experimental produce aumento en la expresión de iNOS y altera la vía paracelular de la absorción intestinal de calcio.

Experimental diabetes mellitus produces increased iNOS expression and alters the paracellular pathway of intestinal calcium absorption

María Angélica Rivoira, Lucía Raquel Corball, Valeria A. Rodriguez

Actual Osteol 2016; 12(2)

Prevalencia de osteoporosis: discrepancia de acuerdo a las áreas esqueléticas de medición.

Prevalence of osteoporosis: discrepancy according to the skeletal areas of evaluation

Silvina R. Mastaglia, Alicia Bagur, Carlos Mautalen

Actual Osteol 2016; 12(3)

El raloxifeno invierte fragilidad ósea inducida por el tratamiento anti-remodelación y aumenta la resistencia a la fatiga a través de mecanismos mediados no celulares.

Raloxifene neutralizes bone brittleness induced by anti-remodeling treatment and increases fatigue life through non-cell mediated mechanisms.

Matthew R. Allen, Mohammad W. Aref, Christopher L. Newman, Jay R. Kadakia, Joseph M. Wallace

Actual Osteol 2016; 12(3)

Densidad ósea volumétrica vertebral obtenida sin fantoma en estudios de rutina de tomografía computarizada de abdomen: correlación con los valores medidos por densitometría ósea areal por rayos X.

Phantom-less volumetric vertebral density obtained from routine abdominal CT studies: correlation with data obtained by DXA

Haraldo Claus-Hermberg, Silvina De Luca, Fiorella Troncoso, María Pía Lozano Bullrich, Magdalena Rey, Silvana Boffa, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2016; 12(3)

Efecto de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el hueso de ratas ovariectomizadas.

*Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) on bone in ovariectomized rats*

Lucas Brun, Mercedes Lombarte, María Cielo Maher, Candela Retamozo, Verónica E. Di Loreto, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2016; 12(3)

[Volver a índice](#)

 Actualizaciones / Reviews

Relación entre vitamina D y fracturas de cadera.

Diana C González

Actual Osteol 2005; 1(1)

Mapa de hipovitaminosis D en Argentina.

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2005; 1(1)

Identificación de la población en riesgo de deficiencia / Insuficiencia de vitamina D. Dosis para su prevención.

Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2005; 1(1)

25-Hidroxivitamina D: Aspectos metodológicos y niveles óptimos.

Erich Fradinger

Actual Osteol 2005; 1(1)

Vitamina D: Acciones no clásicas.

María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2005; 1(1)

Acción de la vitamina D en intestino.

Ana Russo de Boland

*Actual Osteol 2005; 1(1)***Elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D en los adultos sanos mayores de 65 años en diferentes regiones de la Argentina**

Beatriz Oliveri, Luisa Plantalech, Alicia Bagur, Ana C. Wittich, Eduardo Rovai, Eduardo Pusiol, Jorge López Giovanelli, Graciela Ponce, Alfonso Nieva, Adriana Chaperón, Marta Ladizesky, Julia Somoza, Cristina Casco, Susana Zeni, Muriel Parisi, Carlos A. Mautalen

*Actual Osteol 2005; 1(1)***Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires**

Luisa Plantalech, Beatriz Oliveri, Helena Salerni, María Josefina Pozzo, Mónica Ercolano, Marta Ladizesky, Cristina Casco, Susana Zeni, Julia Somoza, Juliana Fassi, Julia Somoza, Alicia Bagur

*Actual Osteol 2005; 1(1)***Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo?***Bisphosphonates - For how long?*

Ariel Sanchez

*Actual Osteol 2006; 2(2)***Evaluación experimental de bifosfonatos: Aspectos básicos y regulatorios.***Experimental evaluation of bisphosphonates: basic and regulatory aspects*

Nélida Mondelo

*Actual Osteol 2006; 2(2)***Bifosfonatos: potenciales complicaciones del uso prolongado.***Bisphosphonates: potential complications of prolonged use*

Ana Maria Galich

*Actual Osteol 2006; 2(3)***Prevención de la apoptosis de osteocitos y osteoblastos con bifosfonatos: vía de sobrevivencia mediada por hemicanales de cx43 y la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares, independientemente de la transcripción génica.***Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates: a survival pathway mediated by cx43 hemichannels and extracellular signal-regulated kinase activation, independently of gene transcription*

Teresita Bellido, Lilian I. Plotkin

*Actual Osteol 2006; 2(3)***Orígenes del fluoruro ingerido y riesgo de fluorosis dental.***Sources of fluoride intake and risk of dental fluorosis*

Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Claudia Ayumi Nakai Kobayashi

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Genes candidatos asociados a la osteoporosis.***Candidate genes associated to osteoporosis*

Gabriela Picotto, Adriana Pérez, Gabriela Diaz de Barboza, Nori Tolosa de Talamoni

*Actual Osteol 2007; 3(2)***Tratamiento de la osteoporosis: Novedades.***What is new in the treatment of Osteoporosis?*

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2007; 3(2)

Manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher tipo 1.

Skeletal Manifestations of Gaucher Disease type I

Silvina R. Mastaglia, Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2008; 4(1)

Osteomalacia tumoral.

Tumoral osteomalacia

Muriel Parisi, Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2008; 4(1)

Osteogénesis imperfecta. Tratamiento con biofosfonatos.

Osteogenesis Imperfecta, treatment with biophosphonates

Cristina Tau

Actual Osteol 2008; 4(1)

Vitamina D y cáncer.

Cancer and vitamin D

Cecilia Liaudat, Luciana Bohl, Gabriela Picotto, Ana Marchionatti, Nori Tolosa de Talamoni

Actual Osteol 2008; 4(3)

La muerte de los osteocitos: una señal para la remodelación dirigida.

Osteocyte death: a beacon for targeted remodeling

Teresita Bellido

Actual Osteol 2009; 5(1)

El hueso en el síndrome de Turner.

The bone in Turner syndrome

María Elena Peralta López, Marta Mirás, Adriana Pérez, Nori Tolosa de Talamoni

Actual Osteol 2009; 5(1)

Avances en terapéutica: Informe sobre la 30ª reunión anual de la American Society for bone and mineral research.

Ego Seeman, Ariel Sanchez

Actual Osteol 2009; 5(1)

Fracturas vertebrales por osteoporosis: Tratamiento incruento.

Osteoporotic vertebral fractures: conservative treatment

María Cecilia Merlo, Samuel Hernán Kees

Actual Osteol 2009; 5(2)

Remodelamiento óseo: Control del sistema nervioso central y rol de la leptina.

Bone remodeling: central nervous system control and rol of leptin.

Susana Zeni

Actual Osteol 2009; 5(3)

Biofosfonatos, conexinas y apoptosis de osteoblastos y osteocitos: Nuevo mecanismo de acción con implicancias terapéuticas.

Bisphosphonates, connexins and apoptosis of osteocytes and osteoblasts: a novel mechanism of action with therapeutic potential

Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2010; 6(1)

Mecanismo de acción de PTH en células de adenocarcinoma de colon humano.

Mechanism of action of pth on cells of human colonic adenocarcinoma

Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana J. Russo de Boland

Actual Osteol 2010; 6(1)

El caballero y la dama con osteoporosis.

The gentleman and the lady with osteoporosis

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2010; 6(2)

Reguladores clásicos y noveles del metabolismo del fosfato.

Classical and novel regulatory factors of phosphate metabolism

Verónica E. Di Loreto, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2010; 6(3)

Ranelato de Estroncio: Tratamiento para osteoporosis.

Strontium ranelate in the treatment of osteoporosis

Ana Maria Galich

Actual Osteol 2011; 7(1)

Conexina 43 y hueso: No sólo una proteína de las uniones gap.

Connexin 43 and bone: not just a gap junction protein.

Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2011; 7(2)

Diagnóstico de osteoporosis en niños

Diagnosis of osteoporosis in children

Javier Chiarpenello

Actual Osteol 2011; 7(3)

Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico.

Nephrolithiasis. Pathophysiology, metabolic evaluation, and therapy.

Ariel Sanchez, Daniel Sarano, Alicia Del Valle

Actual Osteol 2011; 7(3)

Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT). Aplicaciones clínicas.

Bone microarchitecture assessment by high resolution peripheral computerized tomography.

Clinical applications.

María Belén Zanchetta

Actual Osteol 2012; 8(1)

Serotonina: un mensajero entre el cerebro, el intestino y el hueso.

Serotonin: a messenger between the brain, the gut, and bone.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2012; 8(2)

Hipofosfatasia: fisiopatología y tratamiento.

Hypophosphatasia: pathophysiology and treatment

José Luis Millán, Horacio Plotkin

Actual Osteol 2012; 8(3)

Osteocitos y su rol en el remodelado óseo.

Osteocytes and their role in bone remodeling

Teresita Bellido

Actual Osteol 2013; 9(1)

Metabolismo óseo y vascular: impacto de la enfermedad renal crónica.

Bone and vascular metabolism: impact of chronic kidney disease

Natalia Carillo-López, Sara Panizo, Isabel Rodríguez, José Bernardino Díaz-López, Jorge B.

Cannata-Andía

Actual Osteol 2013; 9(1)

Los osteocitos como mecanosensores del hueso

Osteocytes as mechanosensors in bone

Carola B. Bozal

Actual Osteol 2013; 9(2)

Osteomalacia tumoral.

Tumor-induced osteomalacia

Silvina R. Mastaglia, Julia Somoza, Diana C González, Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2013; 9(2)

El tejido óseo esponjoso y su evaluación por medio de imágenes.

Trabecular bone and its evaluation through images.

Rodolfo C Puche

Actual Osteol 2013; 9(3)

Osteocitos mirando hacia arriba (o “La estructura ósea vista desde abajo”).

Osteocytes looking upwards (OR “bone structure watched from below”)

José Luis Ferretti, Gustavo R. Cointry, Ricardo F. Capozza

Actual Osteol 2014; 10(1)

Sarcopenia: Enfoque clínico.

Sarcopenia: clinical approach

Silvina R. Mastaglia, Carlos Mautalen

Actual Osteol 2014; 10(2)

Niveles normales de Vitamina D previenen/atenúan el envejecimiento cardiovascular, las enfermedades autoinmunes y el cáncer: ¿Realidad o ficción?

Normal vitamin D levels prevent/atenuate cardiovascular aging, autoimmune diseases and cancer: Fact or fiction?

Adriana S. Dusso

Actual Osteol 2014; 10(2)

Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto.

Vitamin D in pregnancy: its importance for mother and fetus

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2014; 10(3)

Indefinición en el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y su impacto en la predicción del riesgo de ocurrencia.

Indefinition in the radiological diagnosis of vertebral fractures and its impact in the prediction of their risk of occurrence

Rodolfo C Puche

Actual Osteol 2014; 10(3)

Osteoporosis en niños discapacitados por trastornos neurológicos.

Osteoporosis in children with physical disabilities in neurological disorders

Cristina Tau

Actual Osteol 2015; 11(1)

Retardo de consolidación de fracturas.

Fracture non-union

Ariel Sanchez, Helena Salerni

Actual Osteol 2015; 11(1)

Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la "calidad estructural" ósea (resistencia a la fractura).

Biophysical-biochemical cooperation in the directional control of bone "structural quality"

Ricardo F. Capozza, Laura M. Nocciolino, Gustavo R. Cointry, José Luis Ferretti

Actual Osteol 2015; 11(2)

Formación de tejido óseo a partir de células madre de pulpa dental.

Bone formation from dental pulp stem cells

Lucila Bagú, Mariana Barbich

Actual Osteol 2015; 11(3)

Biomecánica de las fracturas por stress.

Biomechanical features of stress fractures

José Luis Ferretti, Laura M. Nocciolino, Gustavo R. Cointry, Sergio H Luscher, Ricardo F. Capozza

Actual Osteol 2016; 12(1)

Aspectos clínicos de las fracturas por stress.

Clinical features of stress fractures

Haraldo Claus-Hermberg, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2016; 12(1)

Guías para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides en el adulto.

Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adults

Osvaldo Daniel Messina, Luis Fernando Somma, Marí Inés Tamborenea, Graciela Castelli, Augusto Martí Riopedre, Gustavo Lancioni, María Silvia Larroude, Grupo de Estudio de la Sociedad Argentina de Osteoporosis

Actual Osteol 2016; 12(2)

Calcificación vascular en aterosclerosis: posibles funciones de macrófagos y micro-ARNs no codificantes.

Vascular calcification in atherosclerosis: potential roles of macrophages and non-coding micro-RNAs

Prabhatchandra Dube, Guillermo Vazquez

Actual Osteol 2016; 12(2)

Uso de agentes que suprimen la remodelación ósea para tratar o prevenir la osteoartritis.

Using agents that suppress bone remodeling to treat or prevent joint disease: quo vadis?

David B. Burr

Actual Osteol 2016; 12(3)

Efectos óseos de la cirugía bariátrica.

Effects of bariatric surgery on bone

Actual Osteol 2016; 12(3)

[Volver a índice](#)



Consensos y Educación en Osteología / Consense Documents and Osteology Education

Consenso argentino sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Argentinian Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis

León Schurman, Alicia Bagur, Haraldo Claus-Hermberg, Osvaldo Daniel Messina, Armando Negri, Ariel Sanchez

Actual Osteol 2007; 3(3)

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento.

Glucocorticoid-induced osteoporosis: analysis of the international guidelines for prevention and treatment.

María Lorena Brance, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(1)

Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Guidelines 2012 for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis

León Schurman, Alicia Bagur, Haraldo Claus-Hermberg, Osvaldo Daniel Messina, Armando Negri, Ariel Sanchez, Claudio Gonzalez, Maria Diehl, Magdalena Rey, Julieta Gamba, Javier Chiarpenello, María.S. Moggia, Silvina R. Mastaglia

Actual Osteol 2013; 9(2)

Valoración del riesgo de fractura a diez años mediante algoritmo computarizado (FRAX®). Usos y limitaciones en la práctica clínica. Posición Oficial ISCD-IOF.

Diana Wiluzanski

Actual Osteol 2013; 9(3)

Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

Hungry bone syndrome associated to secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure

María S. Crucelegui, Guillermo Rosa Diez, Diego Serra, María Inés Ortiz, Maria Diehl

Actual Osteol 2014; 10(1)

Las caídas en el adulto mayor: factores de riesgo y consecuencias.

The falls in the elderly: risk factors and consequences

Eugenia Quintar, Fabiana Giber

Actual Osteol 2014; 10(3)

Osteonecrosis no traumática de cabeza femoral: patogénesis, diagnóstico y tratamientos actuales.

Non traumatic osteonecrosis of the femoral head: pathogenesis, diagnostic and treatment

Alejandro Castiglioni, Leandro Singerman, María Lorena Brance

Actual Osteol 2015; 11(1)

Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D.

Guideline of Argentina Federation of Endocrinology Societies on diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency

Ariel Sanchez, Beatriz Oliveri, José Luis Mansur, Erich Fradinger, Silvina R. Mastaglia

Actual Osteol 2015; 11(2)

[Volver a índice](#)

Casuísticas / Case Reports

Paleopatología en un resto prehispánico: Paget óseo.

Paget's disease in a pre-hispanic bone

Livia Kozameh, Daniel Rovira, Cristina Prigrione

Actual Osteol 2007; 3(3)

Perfil densitométrico diferencial en la mandíbula de pacientes afectados por enfermedades raras. Observación de casos.

Differential densitometric profile in the mandible of patients suffering from rare diseases. Description of cases

Victor Montangero, Ricardo Capiglioni

Actual Osteol 2008; 4(1)

Crisis hipercalcémica por adenomas paratiroides quísticos bilaterales interpretados como bocio multinodular coloide durante 10 años.

Hypercalcemic crisis due to bilateral cystic parathyroid adenomas mistaken for multinodular goiter during 10 years

María Josefina Pozzo, María Pía Lozano Bullrich, Haraldo Claus-Hermberg, Norberto Mezzadri

Actual Osteol 2008; 4(2)

Osteoma de la región mastoidea.

Ariel Sanchez, Gustavo Lembo Micó

Actual Osteol 2009; 5(1)

Fractura por insuficiencia de sacro en paciente bajo tratamiento con alendronato.

María Josefina Pozzo, María Pía Lozano Bullrich, Nélica Mondelo

Actual Osteol 2009; 5(3)

Adolescente osteopénico tratado con carbonato de estroncio.

Teenage boy with low bone mass treated with strontium carbonate

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2012; 8(3)

Hipercalcemia asociada a granuloma por cuerpo extraño en paciente con HIV.

Hypercalcemia associated with foreign body granuloma in a patient with HIV

Magdalena Rey, María Pía Lozano Bullrich, María P. Martínez, María Josefina Bomarito, María Josefina Pozzo, Gabriel Casas, Manuel Canalis

Actual Osteol 2013; 9(1)

Osteólisis multicéntrica no hereditaria con nefropatía: reporte de un caso y revisión de la literatura.

No hereditary multicentric osteolysis with nephropathy: report of a case and review of the literature

Leandro Ferreyra- Garrott, Gabriel Meneses, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(2)

Hipofosfatemia severa asociada a regeneración tisular posnecrosis hepática en paciente con SIDA.

Severe hypophosphatemia associated to tissue regeneration after hepatic necrosis in a patient with AIDS

Lorena R. Katzin, Mónica Drnovsek, Paula Guido, María Laura Eugenio Russman, Lucas Gutnisky, Mónica Ercolano

Actual Osteol 2013; 9(3)

Hipofosfatemia e hiperfosfatemia espurias en una paciente con mieloma múltiple.

Spurious hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a patient with multiple myeloma

María Diehl, Carolina Carrizo, Dorotea Fantl, Graciela B. Jiménez

Actual Osteol 2014; 10(1)

Fractura vertebral dorsal secundaria a Enfermedad de Paget.

Spinal dorsal fracture secondary a Paget disease

Luis Agustín Ramirez, Pablo Caballini, Alexis Ostinelli, Cristian Díaz, Pablo Toni, Armando Negri, Domingo Cera

Actual Osteol 2014; 10(2)

Enfermedad de Paget poliostótica resistente a bifosfonatos tratada con denosumab. Reporte de caso.

Polyostotic Paget's disease resistance to biphosphonate treated with denosumab. Case report

Vanina Soledad Farias, María Belén Zanchetta

Actual Osteol 2014; 10(3)

Carcinoma de paratiroides. Descripción de un caso clínico.

Parathyroid carcinoma. Description of a clinical case

María Lorena Brance, Adriana Boscaffior, María Laura Rodriguez, Julio Miljevic

Actual Osteol 2015; 11(1)

Imágenes osteocondensantes: valor de la densitometría ósea en una presentación inusual de un carcinoma de mama.

Osteoblastic lesions: utility of bone densitometry in an unusual presentation of breast carcinoma

Rodolfo Spivacow, María Carolina Spivacow

Actual Osteol 2015; 11(2)

Osteomalacia: presentación atípica de enfermedad celíaca.

Osteomalacia: atypical presentation of celiac disease

Francisco Consiglio, Roberto Parodi, Gisela Piñero, Cintia Cambursano, Alcides Greca

Actual Osteol 2015; 11(3)

Displasia fibrosa poliostótica: revisión de la literatura y reporte de caso.*Polyostotic fibrous dysplasia: literature review and case report*

Mayra L. Rivera-Paico, Virgilio E. Failoc-Rojas, Juan A. Leguía-Cerna

Actual Osteol 2016; 12(1)**Tuberculosis osteoarticular y osificaciones heterotópicas: reporte de un caso.***Tuberculosis osteoarticular y osificaciones heterotópicas: reporte de un caso*

Bárbara Braun, Ignacio Javier Gandino, Marí Eugenia Oregui, Alejandro Luis Cayetti, Sebastián Andrés Muñoz, Marta Gianni, José Luis Presas

Actual Osteol 2016; 12(2)**Síndrome TAR en paciente adulto sin diagnóstico previo: presentación de un caso.***TAR syndrome in an adult patient without previous diagnosis, a case report.*

Carina Colombo Berra, Sebastián Bruera, Marilin Destéfano Hartman, Victoria Depuy, Sabrina Bourquez, Elisa Novatti, Federico Baldoma, Mauro Tortolo, Juan Ferrer

Actual Osteol 2016; 12(2)**Hipoparatiroidismo primario de presentación tardía asociado a patologías autoinmunes.***Late onset primary hypoparathyroidism associated with autoimmune disorders*

Jorge Jacobo

Actual Osteol 2016; 12(3)[Volver a índice](#) **Controversias / Controversies****Fracturas atípicas asociadas al uso prolongado de bifosfonatos: ¿un problema menor?***Atypical fractures associated with prolonged use of bisphosphonates: a minor problem?*

Haraldo Claus-Hermberg, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2013; 9(1)**Recomendaciones para vitamina D. Controversia sobre los niveles adecuados propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos para la salud ósea.***Controversy referred to the adequate vitamin d levels concerning bone health proposed by the medical institute of medicine and the international medical community*

Silvina R. Mastaglia, Dana Z. Watson, Beatriz Oliveri

Actual Osteol 2013; 9(2)**Investigación de un fenómeno natural: ¿estudios in vivo, in vitro o in silico?.***Investigation of a natural phenomenon: In vivo, in vitro or in silico studies?*

Brenda Lorena Fina, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli

Actual Osteol 2013; 9(3)**Controversias en la medición de 25-hidroxivitamina D.***Controversies in measuring 25-hydroxyvitamin D*

Erich Fradinger

Actual Osteol 2014; 10(1)

Uso de marcadores de remodelación ósea en la práctica clínica.

Bone turnover markers in clinical setting

María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2014; 10(2)

¿Bisfosfonatos, inhibidores RANKL o anticuerpos antiesclerostina para tratar la osteoporosis?

Bisphosphonates, RANKL inhibitors or antiesclerostina antibodies to treat osteoporosis?

Emilio J. A. Roldán

Actual Osteol 2015; 11(1)

Controversias en la medición de parathormona.

Controversies in measuring parathyroid hormone

Erich Fradinger

Actual Osteol 2015; 11(2)

¿Existen métodos y tratamientos eficaces para la prevención de fracturas de caderas y otras mayores?

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2015; 11(3)

Opinión experta en favor de la respuesta de la IOF al artículo de Järvinen.

Expert opinion in favor to IOF response to Järvinen article

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2015; 11(3)

Una visión a favor de la postura de Järvinen en relación a la prevención de fracturas osteoporóticas.

A vision in favor for Järvinen posture in relation to the prevention of osteoporotic fracture

Haraldo Claus-Hermberg, María Josefina Pozzo

Actual Osteol 2015; 11(3)

[Volver a índice](#)

Comunicaciones Breves / Short Communications

Densidad de Calcio en los alimentos lácteos clasificados según su densidad calórica.

Calcium density from diary foods classified according to their caloric density

Florencia Botticella, María Verónica Cámpora, María Josefina Ferro, Florencia Scibona, Julieta

Villalba, María Elena Torresani

Actual Osteol 2014; 10(1)

[Volver a índice](#)

Comentarios Bibliográficos / Bibliographical Comments

Misconceptions v - activation of osteoclasts is the first step in the bone remodeling cycle.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2007; 3(2)

Fatal attraction: why breast cancer cells home to bone.

Gabriela Picotto

Actual Osteol 2008; 4(2)

Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas.

Long-term use of proton pump inhibitors and risk of fractures

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2008; 4(3)

Misconceptions? Vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2009; 5(1)

Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice.

Nori Tolosa de Talamoni

Actual Osteol 2009; 5(1)

Osteal macrophages: a new twist on coupling during bone dynamics.

Gabriela Picotto

Actual Osteol 2009; 5(2)

Potential new drug targets for osteoporosis.

María Elena Peralta López

Actual Osteol 2009; 5(2)

Normal and osteoporotic human osteoblast behaviour after 1,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation.

Cecilia Liaudat

Actual Osteol 2009; 5(2)

Clinical Review: Bisphosphonate use in Childhood Osteoporosis.

J Clin Endocrinol Metab 2009.

Oscar Brunetto

Actual Osteol 2009; 5(2)

TRPV6 is not required for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-induced intestinal calcium absorption in vivo.

Viviana A. Centeno

Actual Osteol 2009; 5(3)

Prenatal growth restriction and postnatal growth restriction followed by accelerated growth independently program reduced bone growth and strength.

Gabriela Diaz de Barboza

Actual Osteol 2009; 5(3)

Receptores de prostaglandinas D2 controlan la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos humanos.

Prostaglandin D2 receptors control osteoclastogenesis and the activity of human osteoclast

Susana Morelli

Actual Osteol 2010; 6(1)

Rol de las proteínas hsp60 y de los receptores TLRs en la menopausia).

Increased circulating heat shock protein 60 induced by menopause, stimulates apoptosis of osteoblast-lineage cells via up-regulation of toll-like receptors

Adriana Pérez

Actual Osteol 2010; 6(1)

Regulación tejido-selectiva de la expresión de la aromatasa por el calcitriol: implicancias para la terapia del cáncer de mama.

Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: Implications for breast cancer Therapy.

Luciana Bohl

Actual Osteol 2010; 6(2)

Regulación tejido-selectiva de la expresión de la aromatasa por el calcitriol: implicancias para la terapia del cáncer de mama.

Tissue selective regulation of aromatase expression by calcitriol: Implications for breast cancer therapy.

Luciana Bohl

Actual Osteol 2010; 6(2)

Additional beneficial effects of recombinant growth hormone in alendronate-treated patients with idiopathic osteoporosis

Efectos benéficos de la adición de hormona de crecimiento recombinante en pacientes con osteoporosis idiopática tratados con alendronato).

Ana Marchionatti

Actual Osteol 2010; 6(2)

Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation.

Ágata Rita Carpentieri

Actual Osteol 2010; 6(3)

Current understanding of osteoporosis associated with liver disease.

Valeria A. Rodriguez

Actual Osteol 2010; 6(3)

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis.

Javier Chiarpenello

Actual Osteol 2011; 7(1)

A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice.

Lucas Brun

Actual Osteol 2011; 7(1)

Terapia de reemplazo enzimático para la hipofosfatasa con riesgo de muerte.

Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia

Hamilton Casanelli

Actual Osteol 2012; 8(1)

Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2013; 9(1)

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial.

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial.

María Lorena Brance

Actual Osteol 2013; 9(2)

Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control and bone.

Gabriela Picotto

Actual Osteol 2013; 9(3)

Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate.

Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate

Carola B. Bozal

Actual Osteol 2014; 10(1)

Romsozumab In postmenopausal women with low bone mineral density.

Romsozumab in postmenopausal women with low bone mineral density

León Schurman

Actual Osteol 2014; 10(2)

Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 comentados por expertos, parte I.

Alicia Bagur, Ana Maria Galich, Beatriz Oliveri, Paula Rey, Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2014; 10(3)

Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 comentados por expertos, parte II.

Ana Maria Galich, Luisa Plantalech, Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2015; 11(1)

The p38 α MAPK function in osteoprecursors is required for bone formation and bone homeostasis in adult mice.

Valeria A. Rodriguez

Actual Osteol 2015; 11(2)

The acid-ash hypothesis revisited: a reassessment of the impact of dietary acidity on bone.

Gabriela Picotto

Actual Osteol 2015; 11(3)

Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2015 discutidos por expertos.

Silvina R. Mastaglia, Paula Rey, Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2015; 11(3)

[Volver a índice](#)

Imágenes en Osteología / Imaging in Osteology

Osteoclasto de alvéolo dental.

Osteoclast in mandibular bone

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

Actual Osteol 2007; 3(3)

Enfermedad de Gaucher.

Gaucher's Disease

María Silvia Larroude, Zulema Man, María.S. Moggia

Actual Osteol 2008; 4(1)

Osteopoikilosis.

Osteopoikilosis

María Silvia Larroude, Zulema Man

Actual Osteol 2008; 4(1)

PTH promueve la apoptosis en células epiteliales intestinales Caco-2.

Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana J. Russo de Boland

Actual Osteol 2008; 4(2)

Fracturas por estrés en enfermedad de Paget.

Stress fractures in Paget's disease

Gabriel Aguilar

Actual Osteol 2008; 4(3)

Inhibición por 17 β -estradiol de la morfología apoptótica inducida por H₂O₂ en células musculares esqueléticas.

17beta-estradiol inhibits H₂O₂-induced apoptosis in skeletal muscle cells

Andrea Vasconsuelo, Lorena Milanesi, Ricardo Boland

Actual Osteol 2008; 4(3)

Osteopoikilosis.

Osteopoikilosis

Javier Chiarpenello, Humberto Schinder, Ariel Sanchez

Actual Osteol 2011; 7(1)

Acumulación de osteocitos apoptóticos en la región cortical de la vértebra lumbar en animales deficientes en Cx43 en osteoblastos y osteocitos.

Accumulation of apoptotic osteocytes in the cortical region of lumbar vertebrae from mice lacking Cx43 in osteoblasts and osteocytes.

Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2011; 7(2)

Osteocitos deficientes en Cx43 presentan características típicas de células apoptóticas.

Cx43-deficient osteocytes exhibit features of apoptotic cells

Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2011; 7(3)

Significativa alteración de la microarquitectura ósea trabecular en una mujer joven con reciente diagnóstico de enfermedad celiaca.

Significant Trabecular compromise in a young women with recent diagnosis of celiac disease

María Belén Zanchetta, Vanesa Longobardi

Actual Osteol 2013; 9(1)

Enfermedad ósea de Paget.

Paget's disease

Matías Borensztein, Osvaldo Velan

Actual Osteol 2013; 9(1)

Análisis de la composición ósea en ratones recién nacidos.

Analysis of the skeletal composition in newborn mice

Rafael Pacheco-Costa, Lilian I. Plotkin

Actual Osteol 2013; 9(1)

Características de la red osteocitaria observadas por microscopía láser de barrido confocal.

The osteocyte network by confocal laser scanning microscopy

Carola B. Bozal,

Actual Osteol 2013; 9(2)

Densitometría ósea de cadera: artefacto.

Hip bone densitometry: artifact

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2013; 9(2)

Grave deterioro de la microarquitectura ósea inducido por desuso y denervación crónica.

Severe bone microarchitecture deterioration caused by chronic denervation and disuse.

María Celeste Balonga, María Belén Zanchetta

Actual Osteol 2013; 9(2)

Mastocitosis sistémica.

Systemic mastocytosis

Maria Diehl, Ana Morandi, Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(3)

Grave alteración de la microarquitectura ósea en síndrome de sudeck.

Severe bone microarchitecture deterioration in sudeck syndrome.

María Belén Zanchetta

Actual Osteol 2013; 9(3)

Osteogenesis imperfecta tipo V y tumor en pie izquierdo.

Imperfect osteogenesis typeV and tumor in left foot

Luisa Plantalech

Actual Osteol 2013; 9(3)

El receptor de la vitamina D en células de músculo esquelético.

Vitamin D receptor in skeletal muscle cells

Ana Paula Irazoqui, Ricardo Boland, Claudia Buitrago

Actual Osteol 2014; 10(1)

Diagnóstico de calcificaciones vasculares.*Vascular calcifications diagnostic*

Guillermo Rosa Diez, María S. Crucelegui, Griselda Irina Bratti, María Diehl, Ana María Galich

*Actual Osteol 2014; 10(1)***Resorción ósea en un modelo experimental para evaluación de cementos endodónticos en la zona de la furca de molares de rata.***Bone resorption in an experimental model for assessing of endodontic cements in the furcation area of rat molar teeth.*

Rubén A. Domínguez Pérez, Manuel López Rodríguez, Graciela Letechipia Vallejo

*Actual Osteol 2014; 10(2)***Enfermedad de Paget monostótica.***Monostotic Paget disease*

María Lorena Brance

*Actual Osteol 2014; 10(2)***Apoptosis de osteoclastos inducida por bifosfonatos.***Osteoclast apoptosis induced by bisphosphonates*

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

*Actual Osteol 2014; 10(3)***Tomografía axial computarizada de cráneo: diferencias entre enfermedad ósea de Paget y displasia fibrosa.***Computed tomography of the skull: differences between Paget's disease and fibrous dysplasia.*

Osvaldo Velán, Matías Borensztein

*Actual Osteol 2014; 10(3)***Efecto protector de la leche fermentada con kéfir sobre la desmineralización in vitro del esmalte dental.***Protective effect of kéfir fermented milk on in vitro dental enamel demineralization*

Karina E. Koch, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2015; 11(1)***Osteomalacia inducida por tumor mesenquimático.***Mesenchymal tumor induced osteomalacia*

Luisa Plantalech, Teresa Canteros

*Actual Osteol 2015; 11(1)***17β-estradiol disminuye las conexiones intercelulares inducidas por peróxido de hidrógeno en cultivos de células de músculo esquelético.***17β-estradiol decreases hydrogen peroxide-induced intercellular connections in cultured skeletal muscle cells*

Anabella La Colla, Lucía Prosanto, Lorena Milanesi, Andrea Vasconsuelo

*Actual Osteol 2015; 11(2)***Osteoclastos de tibias de rata.***Osteoclasts from rat tibiae.*

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

Actual Osteol 2015; 11(3)[Volver a índice](#)

Artículo de Opinión / Opinion Article

Enfermedades raras en osteología: Función del profesional asistencial, del investigador y del decisor de políticas sanitarias.

Rare diseases in osteology: roles of the treating physician, the reasearcher, and the designer of public health policy

Virginia A. Llera

Actual Osteol 2008; 4(1)

Crítica a los trabajos de los investigadores neocelandeses, contrarios al aporte de calcio en el tratamiento de la osteoporosis.

Point of view about the articles from New Zeland against calcium intake in treatment of osteoporosis

José Luis Mansur

Actual Osteol 2015; 11(3)

Artículos especiales / Special Articles

Fan Beam - Pencil Beam: Diferencias entre ambos sistemas.

Ana Maria Galich

Actual Osteol 2006; 2(1)

Tomografía computada y resonancia nuclear magnética. su capacidad para medir estructura y función trabecular. Competencia ósea y micro-arquitectura. biopsia ósea virtual, la medición incruenta del futuro: μ CT y μ MR.

Ricardo Capiglion

Actual Osteol 2006; 2(1)

pOCT, μ CT, y medición de la micro arquitectura ósea. Alcances y utilidad clínica.

José Luis Ferretti

Actual Osteol 2006; 2(1)

Remodelación ósea.

Patricia Mandalunis

Actual Osteol 2006; 2(1)

Biología del osteocito.

Carola B. Bozal

Actual Osteol 2006; 2(1)

Calidad ósea: propiedades materiales y arquitectónicas de los huesos.

José Luis Ferretti

Actual Osteol 2006; 2(1)

Densitometría ósea en pediatría.

Cristina Tau

Actual Osteol 2006; 2(1)

Osteoporosis del varón.

Osvaldo Daniel Messina, Silvina Edith Suárez

Actual Osteol 2006; 2(1)

Estudio óseo en la mujer joven: utilidad de la densitometría ósea, criterios del informe. Baja masa ósea. ¿Qué hacer?

Alicia Bagur

Actual Osteol 2006; 2(1)

La densitometría ósea en los muy ancianos. ¿T-score? ¿Z-score?

Rodolfo Guelman

Actual Osteol 2006; 2(1)

Influencia de las bases de datos incorporadas a los densitómetros. Validez de la comparación de los estudios realizados con equipos de distinta generación o de distintos fabricantes.

Ana María Galich

Actual Osteol 2006; 2(1)

Variaciones anatómicas e interferencias de las mediciones del raquis.

Gabriel Aguilar

Actual Osteol 2006; 2(1)

Utilidad de la densitometría de uno o ambos fémures. Nuevos aportes en la medición del fémur.

José Luis Mansur

Actual Osteol 2006; 2(1)

Estudio de cuerpo entero por DXA.

Diana C. González

Actual Osteol 2006; 2(1)

Uso de bifosfonatos en la mujer fértil: indicaciones y contraindicaciones.

Use of bisphosphonates in the fertile woman

Alicia Bagur

Actual Osteol 2006; 2(2)

Consenso de la FASEN sobre hiperparatiroidismo primario.

Argentine Federation of Endocrine Societies: consensus on primary hyperparathyroidism

Mónica Ercolano, José Luis Mansur, Adriana Frigeri, José Luis Novelli, Luisa Plantalech, María Josefina Pozzo, Irene Rosillo, Helena Salerni, Ariel Sanchez, Marcelo Sarli, Claudia Sedlinsky, Rodolfo Spivacow

Actual Osteol 2006; 2(3)

El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis.

The problem of compliance with treatments for osteoporosis

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2006; 2(3)

Metabolismo del flúor.

Metabolism of fluorine

Alfredo Rigalli, Rodolfo C. Puche

Actual Osteol 2007; 3(1)

El flúor alrededor nuestro*The fluoride around us*

Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Acumulación de flúor en el esqueleto y fluoración del agua de bebida.***Accumulation of fluoride in the skeleton and water fluoridation*

Rodolfo C. Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Determinación de la concentración de flúor en muestras biológicas.***Assay of fluoride concentration in biological samples*

Rodolfo C. Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Hipótesis sobre el mecanismo molecular que explica la actividad mitogénica del flúor sobre las células óseas.***Hypothesis about the molecular mechanism underlying the mitogenic activity of fluoride in bone cells*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C. Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Administración de fluoruro de sodio y calidad del tejido óseo. Estudios experimentales.***Administration of sodium fluoride and quality of bone tissue. Experimental studies*

Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Efecto del tratamiento con fluoruro de sodio sobre la densidad mineral.***Effects of treatment with sodium fluoride on bone mineral density*

Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Asociación entre la fluoración del agua de bebida y la fractura de cadera.***Association between intake of fluorinated water and incidence of hip fractures*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Asociación entre la ocurrencia de fracturas óseas y el tratamiento con fluoruro de sodio.***Association between the incidence of bone fractures and treatment with sodium fluoride*

Rodolfo C Puche, Alfredo Rigalli

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Farmacocinética de diferentes compuestos con flúor y preparaciones farmacéuticas.***Pharmacokinetics of different fluorinated substances and pharmaceutical preparations*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Impacto de la enfermedad renal sobre el metabolismo del flúor.***Impact of renal insufficiency on fluoride metabolism*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

Actual Osteol 2007; 3(1)

Fluorosis del esqueleto.*Skeletal fluorosis*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Dolores artríticos y acumulación de fluoruro.***Arthritic pains and fluoride accumulation*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Efectos no sospechados de la administración de fluoruro.***Unsuspected effects of fluoride administration*

Alfredo Rigalli, Rodolfo C Puche

*Actual Osteol 2007; 3(1)***Necesidades de calcio y recomendaciones de ingesta.***Review and bases of the new dietary reference intakes (RDI) for calcium*

María Luz Pita Martín de Portella

*Actual Osteol 2007; 3(2)***Enfoque nutricional en la prevención de la osteoporosis.***Nutritional approach in the prevention of osteoporosis*

María Elena Torresani

*Actual Osteol 2007; 3(2)***Consumo de lácteos en Argentina: Evolución y panorama actual.***Intake of dairy products in Argentina: Evolution and present situation*

Patricia A. Ronayne de Ferrer

*Actual Osteol 2007; 3(2)***Alimentos funcionales y metabolismo óseo.***Functional foods and bone metabolism*

Susana Zeni

*Actual Osteol 2007; 3(2)***Epidemiología y costos financieros de la osteoporosis en Argentina, 2009.***Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009*

Rodolfo Spivacow, Ariel Sanchez

*Actual Osteol 2010; 6(3)***Iniciativa de Fractura Vertebral. Documento oficial de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF).***Vertebral Fracture Initiative. Official position paper of the International Osteoporosis Foundation.*

Osvaldo Daniel Messina, HK Genant, ML Bouxsein, A Diez-Pérez, IOF Grupo de Trabajo sobre Imágenes Óseas del Comité Científico Asesor (CCA)

*Actual Osteol 2011; 7(2)***Breve historia del tratamiento de las fracturas.***Brief history of fracture treatment.*

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2011; 7(2)

Declaración fundacional de la Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB).

Foundational Declaration of the Argentine Association of Biomedical Editors
Actual Osteol 2012; 8(1)

Importancia del entorno mecánico en la determinación biológica de la estructura ósea. Actualización del tema y análisis piloto de datos de individuos sedentarios y corredores.

Importance of the mechanical environment in the biological determination of bone structure. Update on the matter and preliminary analysis of data from sedentary individuals and runners.
 Iván Yelin, Pablo Mortarino, Ricardo F. Capozza, Gustavo R. Cointry, Sara Feldman, Paola Reina, Laura M. Nocciolino, José Luis Ferretti
Actual Osteol 2012; 8(2)

Posición de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) frente a un estudio que relaciona los suplementos de calcio con mayor riesgo de ataques cardíacos.

Reid IR, Bolland MJ.
Actual Osteol 2012; 8(2)

[Volver a índice](#)

Cartas al Comité de Redacción / Letters to the Editor

Evolución de las fracturas de cadera en ancianos.

Evolution of hip fractures in elderly subjects.
 Rodolfo C. Puche, Roberto Bocanera
Actual Osteol 2011; 7(2)

Paleopatología: Paget óseo en un resto prehispánico. Microscopía y datación.

Paleopathology: Paget's bone disease in a pre-hispanic remain. Microscopy and datation.
 Livia Kozameh, Oscar M. Brunás
Actual Osteol 2011; 7(2)

Respuesta a la carta: "¿El mecanostato, un sistema autorregulado?"

Haraldo Claus-Hermberg
Actual Osteol 2014; 10(2)

Efectos de la carencia materna de vitamina D sobre la salud de los hijos a largo plazo.

Long-term effects of maternal vitamin D deficiency on the health of the offspring
 Ariel Sanchez
Actual Osteol 2015; 11(1)

Medicina basada en la evidencia y las enfermedades raras.

Evidence-based medicine and rare diseases
 Emilio J. A. Roldán
Actual Osteol 2015; 11(2)

El manejo de la osteoporosis en pacientes tratados con bifosfonatos a largo plazo.

The management of osteoporosis in patients with long term bisphosphonates treatment.

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2016; 12(2)

[Volver a índice](#)

Sección Cultural / Cultural Section

Modificaciones culturales en los dientes.

Cultural changes in the teeth

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2013; 9(1)

Deformaciones culturales en los huesos.

Cultural changes in the bones

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2013; 9(2)

El lenguaje de los huesos. Los restos de Sor Juana Inés de la Cruz .

The language of bones. The remains of Sister Juana Inés de la Cruz

Osvaldo F. Sánchez

Actual Osteol 2013; 9(3)

El colmillo del narval.

Narwhal's tusks

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2014; 10(1)

Scrimshaw.

Scrimshaw

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2014; 10(2)

Un pez con escamas óseas.

A fish with bony scales

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2014; 10(3)

Olav Bijvoet. El descubridor de los bifosfonatos.

Olav Bijvoet. The discoverer of bisphosphonates

Emilio J. A. Roldán

Actual Osteol 2014; 10(3)

Reliquias óseas.

Bone relics

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2015; 11(1)

La bandera de los piratas.*Pirates' flag*

Ariel Sanchez

*Actual Osteol 2015; 11(2)***Ocarinas de hueso.***Bone flutes*

Ariel Sanchez

Actual Osteol 2015; 11(3)[Volver a índice](#) **In Memoriam / In Memoriam****A la memoria de Zulema Man***In memory of Zulema Man*

María Silvia Larroude

*Actual Osteol 2013; 9(1)***En memoria del Dr. Ricardo Boland.***In memory of Dr. Ricardo Boland*

Virginia Laura Massheimer

*Actual Osteol 2014; 10(3)***La contribución del Dr. Ricardo Boland en la creación y crecimiento de AAOMM.***The contribution of Dr. Ricardo Boland on the creation and growth of AAOMM*

Rodolfo C. Puche

Actual Osteol 2014; 10(3)[Volver a índice](#) **Misceláneas / Miscellaneous****Análisis del concepto de riesgo aplicado al riesgo de fracturas por osteoporosis.***Analysis of the concept of risk applied to the risk of osteoporotic fractures*

Roberto Bocanera, Rodolfo C. Puche

*Actual Osteol 2006; 2(3)***¿Los huesos son estructuras genéticas, metabólicas, biomecánicas, o todo a la vez?**

Gustavo R. Cointy, Ricardo F. Capozza, Sara Feldman, Paola Reina, Irene Grappiolo, Sebastian E. Ferretti, Pablo Mortarino, María A. Chiappe, José Luis Ferretti

*Actual Osteol 2009; 5(3)***Curiosidades sobre los dientes.**

Osvaldo Félix Sánchez

Actual Osteol 2011; 7(3)[Volver a índice](#)



La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) es una sociedad científica compuesta por profesionales de diversas áreas, dedicados al estudio de los procesos biológicos relacionados al metabolismo del tejido óseo y de los órganos con los cuales tiene relación. AAOMM fue fundada en la ciudad de Rosario en el año 1983 y desde entonces ha mantenido anualmente reuniones científicas en las que se han presentado y discutido trabajos de investigación, con la participación de reconocidos oradores nacionales e internacionales. Sus asociados han estado siempre a la vanguardia de los conocimientos del metabolismo fosfocálcico y de los tratamientos aplicados a las patologías asociadas al mismo. Este segundo volumen contiene una recopilación de los resúmenes de trabajos presentados en los congresos desde los años 2006 al 2016, así como las actividades académicas complementarias realizadas durante el período. La presente obra continúa a la anterior de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, que comprende la tarea científica desde la creación de la asociación hasta el año 2005.

Se incluye en este volumen la producción de Actualizaciones en Osteología desde su fundación en 2005. El material se encuentra ordenado por temas y por años, permitiendo observar el progreso y la continuidad del estudio de los contenidos como así también la capacidad docente de los asociados, reflejada en la formación de sus discípulos.

