

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

---



*“Supernova cancer” de Sarah Zajd  
Tampa (EE.UU).  
Cortesía de la autora.*

**VOL. 8, Nº 1**  
enero / abril 2012  
ISSN 1669-8975 (*Print*); ISSN 1669-8983 (*Online*)  
[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)  
Rosario (Santa Fe), Argentina



# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral propiedad de la

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

**VOL. 8, Nº 1**

**enero / abril 2012**

**ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)**

**[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)**

**Rosario (Santa Fe), Argentina**

**Aparición: cuatrimestral**

**Director: Julio Ariel Sánchez**

**[actualizaciones@aaomm.org.ar](mailto:actualizaciones@aaomm.org.ar)**

Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.

*Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Aceptará para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos de revisión, Artículos originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos, Misceláneas).*

## **Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

9 de Julio 1324, (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina

[www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto:info@aaomm.org.ar)

## **Actualizaciones en Osteología**

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Todos los derechos reservados para AAOMM. Se prohíbe su reproducción total o parcial por cualquier medio sin el consentimiento escrito de la AAOMM. Derechos de autor en trámite.

El contenido y las opiniones expresadas en los manuscritos son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

## ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral propiedad de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

### DIRECTOR

**Julio Ariel Sánchez**

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.  
editor@aaomm.org.ar

### DIRECTOR ASOCIADO

**Lucas R. M. Brun**

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.  
editor@aaomm.org.ar

### SECRETARIA DE REDACCIÓN

**María Lorena Brance**

Servicio de Reumatología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina.  
redaccion@aaomm.org.ar

### COMITÉ EDITORIAL

**Alicia Bagur**

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires.  
Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

**Teresita Bellido**

*Adjunct Professor, Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.*

**Ricardo Boland**

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

**Haralado Claus Hermberg**

Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

**Adriana Dusso**

Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. España.

**José Luis Ferretti**

Director del Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y del CIUNR. Miembro del Committee of Scientific Advisors (CSA) de la International Osteoporosis Foundation (IOF, Lyon).

**Carlos Mautalen**

Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

**José Luis Millán**

*Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.*

**Armando Negri**

Profesor de Fisiología y Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Salvador. Profesor de la cátedra de postgrado en osteología. Escuela de Postgrado Universidad del Salvador. Médico osteólogo y nefrólogo (Academia Nacional de Medicina). Médico de Planta senior. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Editor de la Revista Argentina de Osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología Diálisis y Transplante.



**Beatriz Oliveri**

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires. Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

**Luisa Plantalech**

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Lilian I. Plotkin**

*Assistant Professor, Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA.*

**Rodolfo Puche**

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

**Alfredo Rigalli**

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

**Emilio Roldán**

Departamento de Investigaciones Musculoesqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU) Buenos Aires; Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

**Ana Russo de Boland**

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

**Nori Tolosa de Talamoni**

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

**Helena Salerni**

Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Médica especialista en Osteopatías Médicas. División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Slatopolsky**

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

**José R. Zanchetta**

Director de la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral de la Escuela de Posgrado de la Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Director del Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM). Argentina.



---

**AUTORIDADES DE AAOMM  
COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2013**

**Presidente**

Dra. Ana María Galich

**Vicepresidente**

Dra. Virginia Massheimer

**Secretaria**

Dra. Elisa Isabel Cambiazzo

**Tesorero**

Dra. Marcela Morán

**Vocales**

Dra. Carola Bozal

Dra. María Lorena Brance

Dra. Mirena Buttazzoni

Dra. María Diehl

Dra. Gloria Rovai

Dra. Susana Morelli

Dra. Graciela Santillán

Dra. María Belén Zanchetta

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 8 , N°1, enero / abril 2012

## ÍNDICE

### EDITORIAL / Editorial

---

#### **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

7

### ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

---

#### **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, María Laura Rossi, Constanza Echevarría, Laura Maffei

9

#### **Inflamación en el tejido óseo de ratas inducida por fluoruro de sodio**

*Inflammation in rat bone induced by sodium fluoride*

Lucas R. Brun, Stella M. Roma, Fernando Pérez, Alfredo Rigalli

19

### ACTUALIZACIONES / Reviews

---

#### **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

29



---

**COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments**

---

- Terapia de reemplazo enzimático para la Hipofosfatasa con riesgo de muerte**  
*Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia*  
Hamilton Cassinelli 39

---

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors** 41

---

**ARTÍCULO ESPECIAL / Special Article**

---

- Declaración fundacional de la  
Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB)**  
*Foundational Declaration of the Argentine Association of Biomedical Editors* 44

**EDITORIAL / Editorial**

## **OSTEONECROSIS EN MANDÍBULAS POR ANTIRRESORTIVOS: EN BUSCA DE UN PUNTO RACIONAL**

La osteonecrosis de mandíbula (ONM) es un incidente conocido aunque no muy frecuente. Pero en los últimos años aparecieron casos asociados al consumo de bisfosfonatos y luego al de denosumab, por lo que no es un evento de clase farmacológica sino que se aproxima a una forma de intervención terapéutica. Sucede que la popularización del consumo de los bisfosfonatos ha motivado que la frecuencia aumente llamativamente y con ello la preocupación para el odontólogo práctico, quien con bastante asiduidad debe intervenir a pacientes tratados con agentes antirresortivos. Consecuentemente han surgido opiniones, quizás apresuradas o extremas, de discontinuar tratamientos o negarse a intervenir odontológicamente dejando al paciente en la incertidumbre propia de las opiniones cruzadas. Los expertos internacionales, ya sea de la Academia Americana de Odontología (ADA),<sup>1</sup> o de la Sociedad Americana de Investigación en Hueso y Mineral (ASBMR)<sup>2</sup> coinciden en conductas preventivas y de observación y del seguimiento en los casos más predispuestos y de ese modo evitar las privaciones innecesarias al paciente que requiere tanto de tratamiento médico osteológico como de prestaciones odontológicas.

Investigadores han demostrado estadísticas significativas acerca de que las personas tratadas con bisfosfonatos tienen una mejor calidad de vida global que quienes no los reciben y recientemente se observó una mayor sobrevida también.<sup>3</sup> Otras observaciones en grandes muestras de pacientes odontológicos indican claramente que los pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos tienen menos morbilidad en sus maxilares que quienes no reciben ese tipo de tratamiento, incluyendo la ONM y otras patologías óseas regionales.<sup>4</sup> Los resultados son menos positivos en quienes tienen de base una patología cancerosa, no obstante en ellos la ecuación riesgo/beneficio prioriza a la continuación de los bisfosfonatos sobre la necesidad de una práctica dental.

De modo que el profesional que interviene odontológicamente a un paciente no canceroso tratado con bisfosfonatos tiene las evidencias científicas y el respaldo de organismos internacionales para hacerlo. No así quien por temor o impericia decide obviar la demanda terapéutica.

Más en el terreno de la investigación, quedan otros planteos en esta temática como es el de desarrollar esquemas terapéuticos libres de riesgos, por ejemplo mediante el uso de bisfosfonatos intermitentes que no sean necesariamente altos depresores del metabolismo óseo. En efecto, si bien la ONM no pareciera ser la consecuencia exclusiva del uso de bisfosfonatos de alta potencia, sí es cierto que los casos de afectados se describen cuando

---

\* Correo electrónico: [eroldan@gador.com.ar](mailto:eroldan@gador.com.ar)



se utilizan esquemas muy depresores ya sea para reducir la población de osteoclastos como en los programas de tratamiento de cáncer óseo metastático o del mieloma múltiple; o para intentar intervalos de dosis largos como en los esquemas de administración semanal, mensual o mayores, en los que la depresión del nivel metabólico de base se atenúa por más del 50%, hasta el 85% en promedio con los inyectables anuales. Para que se produzca ONM, además debe coincidir en los afectados la existencia de un metabolismo óseo sobreestimulado por infecciones (comúnmente la enfermedad periodontal), y/o cambios bruscos de cargas mecánicas (extracción dentaria, implantes o prótesis nuevas), más otros factores agregados. Estas intervenciones intermitentes podrían entonces mimetizarse con el uso de compuestos que no sean tan depresores pero que conserven el efecto terapéutico el tiempo deseado. El advenimiento de bisfosfonatos solubles podría ser una alternativa en ese sentido. El retorno al uso de los esquemas menos intermitentes también podría ser reevaluado, al menos en los pacientes con fracturas previas o riesgos severos, en los que el confort terapéutico es un factor secundario. En verdad, con los esquemas de uso diario de bisfosfonatos no se ha reportado una prevalencia elevada de ONM.

Finalmente, los medicamentos no son buenos ni malos; si se comprende su acción se los utiliza ventajosamente y cuando no es factible que aparezcan problemas. El médico y el odontólogo práctico deben tener experiencia en la interacción metabólica de estas sustancias en las diferentes circunstancias metabólicas del hueso humano. La mandíbula no es un hueso típico para el médico osteólogo, quien tampoco suele estar familiarizado con los procedimientos odontológicos, y por ello es necesario que ambos profesionales encuentren vías de diálogo e intercambio de información en busca de un punto racional que no desproteja al paciente en su procura de calidad de vida.

**EMILIO J. A. ROLDÁN**  
*Miembro del Comité Editorial,  
Actualizaciones en Osteología*

## Referencias

1. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1115-9.
2. Khosla S, Burr D, Cauley J, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res* 2007; 22: 1479-91.
3. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, *et al.* Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; DOI:10.1210/jc.2010-2730.
4. Vassiliki MC, Shao Z, Athanasios IZ. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. A medical claims study of 714.217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30.

## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# PÉRDIDA DE TALLA Y FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN MUJERES ADULTAS

María Elena Torresani,<sup>1\*</sup> María Laura Oliva,<sup>1</sup> María Laura Rossi,<sup>1</sup> Constanza Echevarría,<sup>1</sup> Laura Maffei<sup>2</sup>

1) 1ª Cátedra de Dietoterapia del Adulto de la Carrera de Nutrición, Facultad de Medicina, UBA;  
2) Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA).

### Resumen

**Objetivos:** Estimar la pérdida de talla y su asociación con factores de riesgo para osteoporosis en un grupo de mujeres adultas que asistieron a la consulta nutricional de la Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA); Buenos Aires 2005-2007. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un diseño transversal, prospectivo. Muestra consecutiva de 307 mujeres entre 40 y 65 años de edad. **Variable dependiente:** Pérdida de talla determinada por diferencia entre talla habitual referida (TH) y talla actual (en cm y categorizada en  $\leq 3$  cm y  $> 3$  cm) y variables independientes consideradas facto-

res de riesgo de osteoporosis (FR): edad ( $> 55$  años), etapa biológica (postmenopausia), tabaquismo y sedentarismo (actividad física menos de 3 veces por semana). A su vez en las postmenopáusicas se analizó la pérdida de talla según tipo de menopausia (temprana, natural o quirúrgica) y tiempo transcurrido en menopausia ( $\leq 5$  años y  $> 5$  años). Se controló la variable terapia de reemplazo hormonal. El análisis estadístico se realizó con SPSS 11.5, con intervalo de confianza del 95%, utilizando diferencia de proporciones y análisis de regresión logística multivariado con valor  $p < 0,05$ . **Resultados:** El 94,4% (IC=91,7-97,2) de la muestra perdió  $\leq 3$  cm de talla. La pérdida de talla observada fue de  $0,57 \pm 0,87$  cm en las premenopáusicas y de  $1,64 \pm 1,28$  cm en

\* Dirección postal: Carrera de Nutrición UBA, Marcelo T. de Alvear 2202, 4º Piso. (1460) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: [mtorresani@fmed.uba.ar](mailto:mtorresani@fmed.uba.ar)



las postmenopáusicas ( $p=0,000$ ). En el análisis univariado se observó que la edad  $>55$  años ( $p=0,000$ ), el período postmenopáusico ( $p=0,02$ ) y el tiempo transcurrido en menopausia ( $p=0,01$ ) fueron FR que se asociaron con la pérdida de talla. En el modelo final multivariado, sólo la edad ( $OR=3,54$ ,  $IC=1,4-8,8$ ;  $p=0,007$ ) fue el factor predictor independiente de que sucediera una pérdida de talla mayor a 3 cm. No hubo asociación con las demás variables. Conclusiones: Se observó asociación estadística significativa entre la pérdida de talla con la edad  $>55$  años y el período postmenopáusico con más de 5 años en menopausia. La edad se asoció en forma independiente con la pérdida de talla mayor a 3 cm.

**Palabras clave:** pérdida de talla; factores de riesgo; osteoporosis; perimenopausia

### Summary

#### HEIGHT LOSS AND RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS AMONG ADULT WOMEN.

*Aims: To estimate height loss and its association with risk factors (RF) for osteoporosis in a group of adult women who attended a nutritional consultation at the Foundation for Research on Endocrine Metabolic Disease and Applied Clinical Research (FIEEM-ICA); Buenos Aires 2005-2007. Methods: Cross-sectional prospective study. Consecutive sample of 315 women aged between 40 and 65 years. Dependent variable: height loss ( $\leq 3$  cm and  $>3$  cm) calculated as the difference between patient-reported height and the current measured height. Independent variables: age ( $>55$  years), biological stage (postmenopausal), smoking and sedentary lifestyle (physical activity  $<3$  times per week). Among postmenopausal women: type of menopause (early natural or surgical) and time spent in menopause ( $\leq 5$  years and  $>5$  years). Controlled variable: hormone replacement therapy. Statistical*

*analysis was performed with SPSS 11.5, 95% confidence interval, using different proportions and multivariate logistic regression analysis with  $p<0.05$ . Results: 94.4% ( $CI=91.7-97.2$ ) of the sample lost  $\leq 3$  cm in length. Height loss was  $0.57\pm 0.87$  cm among premenopausal women and  $1.64\pm 1.28$  cm among postmenopausal women ( $p=0.000$ ). Univariate analysis showed that age  $>55$  years ( $p=0.000$ ), the postmenopausal period ( $p=0.02$ ) and time spent in menopause ( $p=0.01$ ) were associated with height loss. Multivariate model showed that only age ( $OR=3.54$ ,  $CI=1.4-8.8$ ;  $p=0.007$ ) was an independent predictor of height loss  $>3$  cm. There was no association with other variables. Conclusions: Statistically significant association was observed between height loss and age  $>55$  years and the postmenopausal period with more than 5 years into menopause. Age was independently associated with height loss greater than 3 cm.*

**Key words:** height loss; risk factors; osteoporosis; perimenopause.

### Introducción

El período perimenopáusico conlleva diferentes modificaciones en la composición corporal. Se produce un aumento progresivo de la masa grasa fundamentalmente localizada a nivel abdominovisceral, con el consiguiente aumento de la circunferencia de la cintura, acompañada o no por aumento del peso corporal.<sup>1</sup> Por otro lado, tanto la masa muscular como la estatura tienden a disminuir con la edad,<sup>2,3</sup> pudiendo observarse la aparición de cifosis a nivel dorsal.

Dentro de los cambios osteológicos de las mujeres perimenopáusicas, cabe remarcar la pérdida de talla, por ser irreversible una vez producida, y por ser considerada por organismos locales e internacionales como un signo evidente de deterioro óseo, con el consiguiente riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas asociadas a esta entidad.<sup>4</sup>

Factores como la edad, la etapa biológica de perimenopausia, la edad de la menopausia, el tiempo transcurrido con deficiencia estrogénica, y determinados hábitos de vida tales como el tabaquismo y el sedentarismo, son factores posibles de asociarse con la pérdida de talla producida con los años.

La pérdida de masa ósea producida fundamentalmente a nivel vertebral y la disminución de volumen de los discos intervertebrales, dan como resultado una pérdida de altura que se ve acentuada en las mujeres durante los años que siguen a la menopausia. Se ha demostrado en varios trabajos de investigación, una pérdida promedio de 0,6 cm por década a partir de los 20 años, acentuándose el ritmo después de los 50 años.<sup>5-7</sup>

Dentro de los métodos de tamizaje desarrollados por organismos internacionales se contemplan diferentes factores de riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas osteoporóticas. Entre estas herramientas se cuenta con el Algoritmo de Riesgo Absoluto de Fractura (FRAX) aprobado recientemente por la Organización Mundial de la Salud, para determinar a diez años el riesgo de fracturas, y el Test de riesgo de Osteoporosis de Un Minuto propuesto por la IOF (*International Osteoporosis Foundation*).<sup>9</sup> Este último contempla como variable de riesgo a la pérdida de talla dentro de su sistema de puntaje.

Los objetivos de este trabajo fueron:

- 1.- Evaluar la pérdida normal de talla en un grupo de mujeres adultas que asistieron a la consulta nutricional de la Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA) en la Ciudad de Buenos Aires entre los años 2005 y 2007, con la finalidad de establecer el umbral fisiológico de descenso por lustros, que permita predecir en forma semiológica, posibles pacientes con osteoporosis y fracturas vertebrales asociadas.
- 2.- Asociar factores de riesgo de osteoporosis con la pérdida de talla en el grupo de mujeres estudiadas.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal prospectivo, sobre una muestra constituida por 307 mujeres entre 40 y 65 años, en quienes fuera posible la medición de la talla y concurrieran por primera vez a la consulta nutricional de la Fundación para la Investigación de las Enfermedades Endocrino Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre los años 2005 y 2007.

A los fines de obtener patrones referenciales de normalidad de la pérdida de talla, entre aquellas mujeres que en forma voluntaria decidieron participar del estudio, se excluyeron a las embarazadas o con menopausia precoz, mujeres en tratamiento con fármacos antirresortivos, que sufrieron alguna fractura vertebral o con diagnóstico de osteoporosis documentado en su historia clínica.

Se analizó como variable **dependiente** la pérdida de talla (en cm). Y como variables **independientes**: edad, etapa biológica (pre y postmenopausia), tipo de menopausia, tiempo transcurrido en menopausia, hábito tabáquico y sedentarismo. Como variable **a controlar**: terapia de reemplazo hormonal.

Se efectuó medición estandarizada de talla (en cm) con tallímetro (precisión de 0,01m), encontrándose la paciente de pie, en posición firme, con la cabeza mantenida de manera que el plano de Frankfort se conservase horizontal, sin calzado y en inspiración profunda. La pérdida de talla fue determinada por la diferencia entre la mayor talla habitual recordada por la paciente y su talla actual. Fue expresada en valores de media y desvío estándar para cada etapa biológica. Para estimar su asociación con posibles factores de riesgo de osteoporosis y complicaciones asociadas, la muestra fue categorizada según la pérdida de talla  $\leq 3$  cm y  $> 3$  cm. Este valor fue elegido por haberse observado, desde hace más de una década, que una pérdida de talla  $> 3$  cm se asocia con un riesgo incrementado de sufrir fracturas



osteoporóticas vertebrales<sup>9</sup> y de cadera,<sup>10</sup> siendo a su vez considerado por la IOF como uno de los factores en su Test de Riesgo de Osteoporosis de Un Minuto.

Con la finalidad de estimar la pérdida de talla en mujeres supuestamente sanas, a los efectos de la selección de la muestra, se incluyeron en el presente trabajo mujeres hasta los 65 años. Numerosas instituciones y/o sociedades científicas consideran a esta edad como punto de corte para la indicación de *screening* mediante DMO independientemente de otros factores de riesgo,<sup>11-14</sup> basándose en el aumento de prevalencia de fracturas osteoporóticas en mujeres de 65 a 84 años.<sup>15,16</sup>

A su vez, dentro del grupo etario estudiado, se categorizó a la muestra en  $\leq 55$  años y  $> 55$  años, considerando que el riesgo de fractura de cadera puede multiplicarse por cuatro entre los 55 y 85 años.<sup>17</sup>

Según la etapa biológica, la muestra se clasificó en *premenopáusicas* desde los 40 años de edad hasta el momento de la menopausia, y *postmenopáusicas* al período posterior a la misma. La menopausia fue considerada según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como el cese definitivo de los ciclos menstruales determinado retrospectivamente luego de 12 meses consecutivos de amenorrea que no responda a otra causa fisiológica o patológica.<sup>18</sup>

En las mujeres postmenopáusicas se analizó la pérdida de talla según tipo de menopausia (temprana, natural o quirúrgica) y el tiempo transcurrido en menopausia:  $\leq 5$  años y  $> 5$  años. Se eligió este punto de corte por producirse durante los primeros 5 a 10 años a partir de la menopausia una pérdida acelerada de la masa ósea del orden del 2 a 3% por año, para luego desacelerarse y estabilizarse a razón del 0,25 a 1% anual.<sup>19</sup>

Se definió hábito tabáquico según la OMS, a la práctica de consumir tabaco en el último mes, en sus diferentes formas y posibi-

lidades independientemente de la cantidad consumida, incluso uno.<sup>20</sup> Y sedentarismo a la falta de actividad física regular por lo menos 3 veces por semana una hora cada vez.<sup>21,22</sup>

### Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados con el *software* SPSS versión 11.5 y VCCstat versión 2.0, presentándose estadísticas descriptivas (tendencia central y dispersión) y cálculo de *Odds Ratio* con sus correspondientes intervalos de confianza de 95%. Previo al análisis estadístico se realizaron pruebas para evaluar la normalidad de las variables en estudio (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Para controlar la variable Terapia de Reemplazo Hormonal y la pérdida de talla se aplicó la prueba de significación de Fisher. Para comparar la variable dependiente (pérdida de talla) en los diferentes grupos de edad se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA); cuando el valor del estadístico F indicaba la existencia de diferencias significativas se procedió a realizar comparaciones múltiples mediante la prueba de Scheffé. Posteriormente se realizó análisis de regresión logística multivariado para buscar la asociación entre la variable pérdida de talla agrupada ( $\leq 3$  cm y  $> 3$  cm) y las variables consideradas factores de riesgo de osteoporosis. En todos los casos se consideró como significativo un nivel inferior a  $p < 0,05$ .

### Resultados

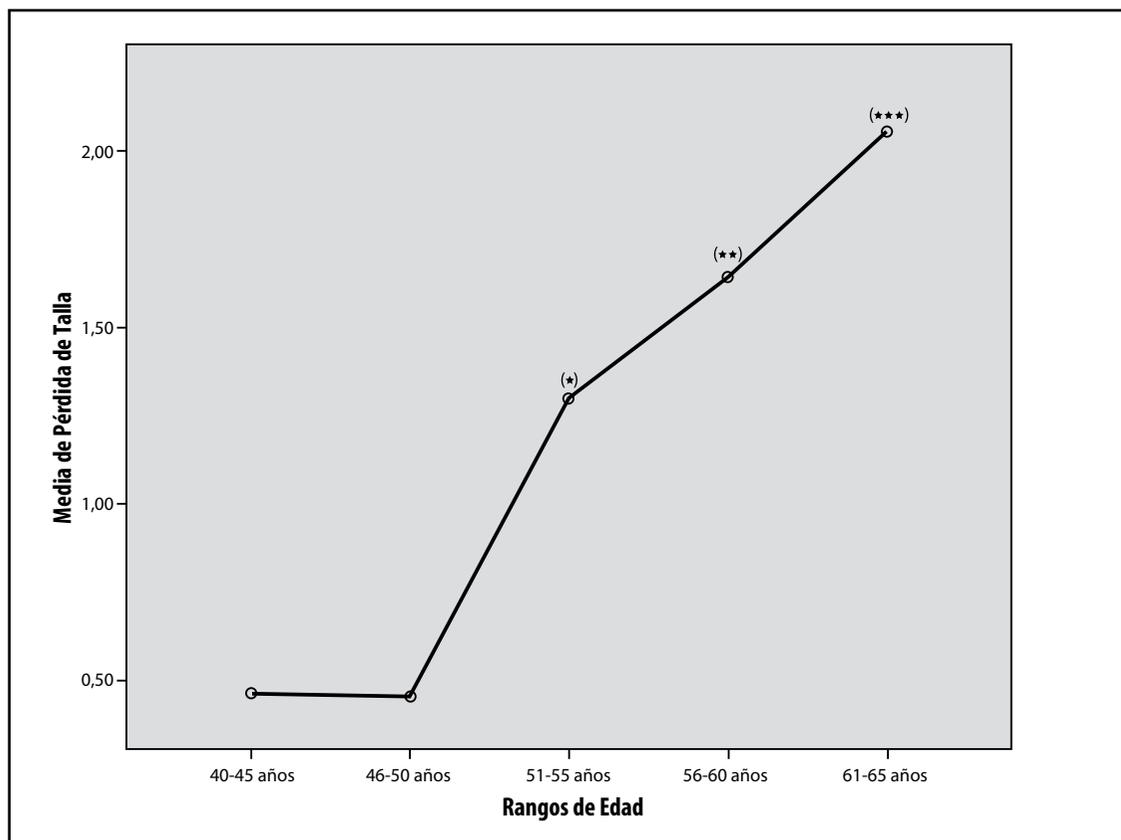
Las características de la muestra estudiada, de acuerdo a los criterios establecidos, se detallan en la Tabla 1. Del total de la muestra, 35,8% fueron premenopáusicas y 64,2% postmenopáusicas. La pérdida de talla observada en las premenopáusicas fue de  $0,57 \pm 0,87$  cm y en las postmenopáusicas fue de  $1,64 \pm 1,28$  cm, encontrándose diferencias de medias significativas en las dos etapas biológicas ( $p = 0,000$ ).

**Tabla 1.** Caracterización de la muestra, con valores medios, DE y rango.

Características de la Muestra (n = 307)	x	DE	Rango
Edad (años)	53,7	6,5	40-65
Edad de la menopausia (años)	49,0	4,2	40-58
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,2	4,8	20,3-45,2
Talla actual (cm)	159,2	5,9	143-180
Pérdida de talla (cm)	1,26	1,25	0,0-6,0
Pérdida de talla premenopáusicas (cm)	0,57	0,87	0,0-4,0
Pérdida de talla postmenopáusicas (cm)	1,64	1,28	0,0-6,0

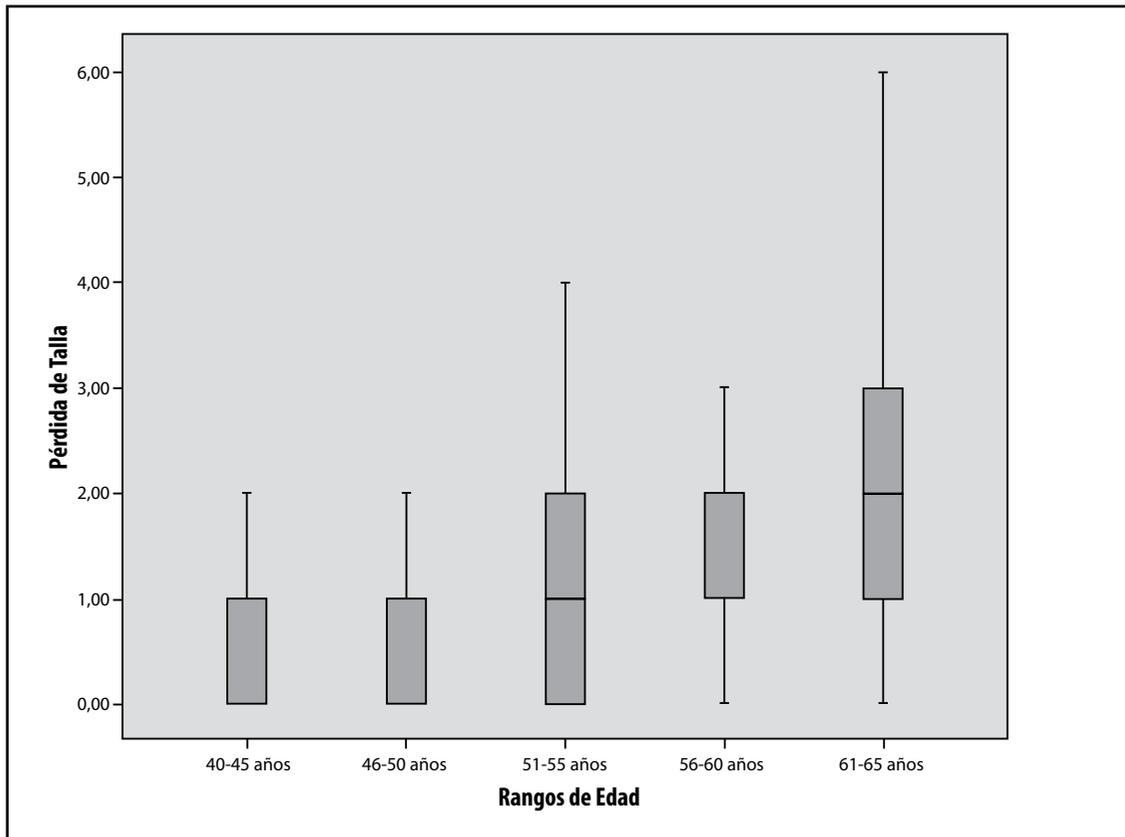
Considerando la edad por lustros, se observó que la pérdida de talla se aproxima a una distribución normal en cada uno de los 5 grupos etarios estudiados. Al realizar la comparación

múltiple mediante ANOVA, se evidenció que la pérdida de talla se mantuvo constante hasta los 50 años, con diferencias significativas a partir de esta edad (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Pérdida de talla en cm por lustros de edad.

Valores medios  $\pm$  DE y análisis de las diferencias entre los grupos de edad. (Nivel de significación: (\*)  $p < 0,005$  (51-55 años vs 61-65 años; (\*\*)  $p < 0,001$  (56-60 años vs 40-45 y 46-50 años; (\*\*\*)  $p < 0,000$  61-65 años vs 40-45 y 46-50 años).



**Figura 2.** Descripción de la tendencia central y dispersión de la pérdida de talla en cm según rangos de edad.

El 94,4% de la muestra (IC=91,7-97,2) perdió  $\leq 3$  cm de talla (98,2% premenopáusicas y 92,4% postmenopáusicas). Dado que la pérdida de talla en mujeres perimenopáusicas podría verse afectada por la presencia de tratamientos adicionales como terapia de reemplazo hormonal, se controló esta variable no observándose asociación significativa cuando la pérdida de talla fue superior a 3 cm ( $p=0,461$ ).

Mediante el análisis univariado se estimó la asociación entre los posibles factores predictores y la pérdida de talla  $> 3$  cm (edad, hábito tabáquico, sedentarismo, etapa biológica, tipo de menopausia y tiempo transcurrido en

esta etapa), observándose asociación significativa con edad mayor a 55 años ( $p=0,000$ ) y con el estadio postmenopáusico ( $p=0,02$ ). A su vez, en el grupo de mujeres postmenopáusicas se encontró asociación con el tiempo transcurrido en menopausia ( $p=0,01$ ).

En el análisis multivariado, el factor independiente asociado con la pérdida de talla mayor a 3 cm fue la edad ( $p=0,007$ ). Permaneciendo constantes las demás variables del modelo, el riesgo de presentar pérdida de talla superior a 3 cm fue 3,5 veces más frecuente en mujeres mayores de 55 años respecto de aquellas con menor edad (IC 95%=1,42-8,82); la diferencia fue significativa (Tabla 2).

**Tabla 2.** Modelo final análisis multivariado.

Variables en la ecuación	B	E.T.	Wald	gl	Sig. (p)	OR	IC 95% para OR	
							Inferior	Superior
Edad (>55)	1,3	0,5	7,4	1	0,007	3,5	1,42	8,82
Constante	-4,0	0,5	59,0	1	0,000			

b: coeficiente de regresión b; ET: error típico; gl: grados de libertad; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; p<0,05

### Discusión

El envejecimiento *per se* produce a nivel general una serie de modificaciones corporales, siendo la pérdida de talla una de las variaciones antropométricas documentadas por la literatura desde varios años atrás.<sup>7,23</sup>

Se considera que esta pérdida obedece principalmente a la fusión parcial de los cuerpos vertebrales, aplastamiento o acuñamiento vertebral, y/o ausencia de un cuerpo vertebral, posiciones anormales de la columna, concretamente cifosis dorsal, más o menos acusada, que aumenta con la edad.

Homero Gac plantea que entre los 30 y los 40 años se alcanza el máximo de altura, comenzando a disminuir a partir de los 50, siendo este cambio más acentuado en las mujeres. Lo explica por cambios posturales (mayor flexión de cadera y rodillas), disminución de la altura de los cuerpos vertebrales y alteración de los discos intervertebrales.<sup>24</sup>

Si bien se ha planteado que estas modificaciones son propias del envejecimiento, la transición a la menopausia con disminución de la producción estrogénica determina cambios importantes en la composición corporal. Así, la edad y las modificaciones hormonales que se producen en esta etapa de la vida de la mujer, representarían los factores de riesgo más claramente relacionados con la pérdida de masa ósea.<sup>25-27</sup>

La disminución de la talla, según Marco y Jiménez alcanza su valor máximo entre los 50-70 años de edad,<sup>28</sup> siendo la pérdida ósea más intensa durante los primeros años pos-

teriores a la menopausia. Mientras estos autores refieren pérdidas de 3,7 cm entre los 41 y 50 años, en nuestro trabajo observamos una pérdida media de 0,57 cm en las mujeres premenopáusicas y 1,64 cm en las postmenopáusicas.

En el trabajo de Taberero y col. sobre composición corporal y envejecimiento, realizado en un grupo de mujeres españolas con edades comprendidas entre 20 y 84 años, la estatura mostró una tendencia media de disminución del 1,1% por década con valores significativos a partir de la cuarta década de vida.<sup>29</sup> Esta disminución también ha sido referida por Campillo y col.<sup>30</sup>

En nuestro estudio, los valores medios de la pérdida de estatura en relación a la edad muestran que la mayoría de las mujeres estudiadas perdió menos de 3 cm, siendo el rango máximo de pérdida los 6 cm. Al analizar la pérdida de talla por lustros, se observó que a partir de los 50 años la pérdida de talla fue significativa. Cuando tuvimos en cuenta como punto de corte una pérdida de 3 cm para asociar con los factores de riesgo de osteoporosis, fueron las mujeres mayores de 55 años las que perdieron significativamente más talla, presentando 3,5 veces más riesgo que las mujeres de menor edad.

En diferentes trabajos se observa variación en los puntos considerados umbrales para la asociación de la pérdida de talla con la presencia de fracturas vertebrales osteoporóticas, siendo el valor más bajo 1,5 cm.<sup>1,32</sup> Así, en un estudio reciente realizado en mu-



jes postmenopáusicas marroquíes, con una edad media de  $58,4 \pm 7,8$  años, se evaluó la relación entre la pérdida de talla y las fracturas vertebrales, observando que las mujeres con fracturas vertebrales habían perdido significativamente más talla que aquéllas que no presentaron fracturas, siendo el umbral de pérdida de talla para la detección de fracturas vertebrales  $> 1,5$  cm, con una sensibilidad del 58% y una especificidad del 61%.<sup>33</sup>

A su vez, el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*)<sup>34</sup> mostró una fuerte relación, estadísticamente significativa, entre el número de deformidades vertebrales y la pérdida de talla, con un valor de al menos 5 cm de pérdida, tanto en hombres como en mujeres, al correlacionar con una o más fracturas.<sup>35</sup>

En nuestra muestra la edad promedio de la menopausia fue de  $48,9 \pm 4,4$  años, siendo las mujeres postmenopáusicas –y dentro de ellas las que transcurrieron más de 5 años en esta etapa–, las que significativamente perdieron más talla. Estos resultados también concuerdan con los hallados anteriormente en una cohorte preliminar de un grupo de mujeres perimenopáusicas, donde se encontró que el 65,4% de las postmenopáusicas presentaron pérdida de talla significativamente mayor que las premenopáusicas.<sup>36</sup>

Otros factores estudiados como el tratamiento de reemplazo hormonal, el tipo de menopausia o determinados hábitos de vida tales como el tabaquismo o el sedentarismo, no resultaron ser factores con significación estadística de variación sobre la talla en nuestro estudio.

Dado que la reducción de la talla y la cifosis aumentan la probabilidad de una fractura vertebral, se recomienda a partir de la menopausia la medición anual de este parámetro antropométrico, y cuando se incremente la pérdida de centímetros, se consensúa una evaluación con radiografía lateral de la columna toracolumbar o la evaluación para fracturas vertebrales con DXA (morfometría verte-

bral) para identificarlas.<sup>37</sup> No obstante, dado que la reducción de la talla y la cifosis pueden ocurrir sin osteoporosis,<sup>38</sup> en nuestro trabajo el muestreo utilizado fue por conveniencia, seleccionando mujeres supuestamente sanas a nivel óseo, y se excluyeron aquéllas con antecedentes de fracturas vertebrales, o con diagnóstico de osteoporosis mediante DXA. Sería prematuro extrapolar los resultados a la población en general. A los fines de poder establecer si el descenso de talla superior a 3 cm forma parte de las variaciones normales, se enfatiza la necesidad de continuar esta línea de investigación, evaluando la relación entre la pérdida de talla, el riesgo de fracturas vertebrales y la densidad mineral ósea en esta población. Estos hallazgos podrían tener fuerte impacto sobre los costos de salud pública, pudiéndose implementar estrategias que impidan, retrasen o al menos mitiguen la morbilidad asociada a esta etapa de la vida.

Como *conclusiones* de nuestra investigación observamos que la edad se presenta como una variable diferencial en relación a la pérdida de talla en las mujeres adultas, perdiendo la mayoría de la muestra estudiada menos de 3 cm. El riesgo de presentar pérdida de talla superior a 3 cm en este grupo de mujeres, fue significativamente más frecuente entre las mayores de 55 años que en las de menor edad. Dado que la pérdida de talla y el incremento de la cifosis pueden ocurrir en ausencia de osteoporosis, y a su vez las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas, la evaluación de parámetros simples y accesibles en una consulta ambulatoria podría ser considerada orientativa para implementar estrategias en la población de riesgo.

### Agradecimientos

Este trabajo es parte del Proyecto UBACYT M441.

(Recibido: agosto de 2011. Aceptado:  
diciembre de 2011)

## Referencias

1. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30: 317-25.
2. Kallman DA, Plato CC, Tobin JD. The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: Cross-sectional and longitudinal perspectives. *J Gerontol: Med Sci* 1990; 45: 82-8.
3. Wilmore JH. El envejecimiento del hueso y del músculo. *Clínicas de Medicina Deportiva II* 1991; pp 245-59.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
5. Trotter M, Gleser GC. The effect of aging on stature. *Am J Phys Anthropol* 1951; 9: 311-24.
6. Chumlea WC, Garry PJ, Hunt WC, Rhyme RL. Distributions of serial changes in stature and weight in a healthy elderly population. *Hum Biol* 1988; 60: 917-25.
7. Chumlea WC, Baumgartner RN. Status of anthropometry and body composition data in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1158S-66S.
8. IOF. El nuevo Test de Riesgo de Osteoporosis de Un Minuto. Disponible en: [www.iofbone-health.org](http://www.iofbone-health.org) (Última consulta: diciembre 2011).
9. Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone* 1996; 19: 407-13.
10. Kantor SM, Ossa KS, Hoshaw-Woodard SL, Lemeshow S. Height loss and osteoporosis of the hip. *J Clin Densitom* 2004; 7: 65-70.
11. Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 suppl): S1-S34.
12. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 526-8.
13. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, 2003; [http://www.nof.org/physguide/inside\\_cover.htm](http://www.nof.org/physguide/inside_cover.htm) (Última consulta: diciembre 2011).
14. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 2002. <http://www.icsi.org> (Última consulta: diciembre 2011).
15. De Laet CE, Pols HA. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 171-9.
16. Wan H, Sengupta M, Velkoff VA, DeBarros KA. U.S. Census Bureau, Current Population Reports. Washington, D.C. (USA): U.S. Government Printing Office; 2005: 23-209. <http://www.census.gov/prod/2006pubs/p23-209.pdf> (Última consulta: diciembre 2011).
17. NAMS continuing medical education activity. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 23-56.
18. World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1996. WHO Technical report Series 866: 1-107. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_866.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_866.pdf). (Última consulta: diciembre 2011).
19. Mosekilde L. Age related changes in vertebral trabecular bone architecture-assessed by a new method. *Bone* 1998, 9: 247-50.
20. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic. The MPOWER package. Ginebra, Suiza, 2008: 6-39. [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_spanish.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_spanish.pdf). (Última consulta: diciembre 2011)
21. Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health* 1999; 89: 862-7.
22. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2008.



- <http://www.health.gov/paguidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>. (Última consulta: diciembre 2011).
23. Dequeker JV, Baeyens JP, Claessens J. The significance of stature as a clinical measurement of aging. *J Am Geriatr Soc* 1969; 17: 169-79.
  24. Homero Gac E. Algunos cambios asociados al envejecimiento. *Boletín de la Escuela de Medicina* 2000; 29 (1-2).
  25. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
  26. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 529-41.
  27. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int* 2009; 15 (3): 127-30.
  28. Marco J, Jiménez J. Envejecimiento del sistema osteoarticular. En Marcos Becerro JF, Frontera WR, Santonja R (eds.). La salud y la actividad física en las personas mayores. Comité Olímpico Español. Madrid 1995; I: 85-93.
  29. Tabernero B, Villa JG, García J, Márquez S. Envejecimiento y Composición Corporal en Mujeres participantes en un Programa Municipal de Ejercicio Físico. *Revista Motricidad* 2001; 7: 19-41.
  30. Campillo JE, Maynar M, Marcos JF, MENA P. Capítulo 16: Envejecimiento y actividad física. En Gonzales Gallego J. Fisiología de la actividad física y del deporte. Madrid; McGraw-Hill-Interamericana, 1992. pp 357-66.
  31. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 403-10.
  32. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 290-6.
  33. Bennani L, Allali F, Rostom S, et al. Relationship between historical height loss and vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1283-9.
  34. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow L, Cooper C, Kanis JA, Silman AL, EVOS Group: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
  35. Ismait AA, Cooper C, Felsenberg D. EVOS Group: Number and type of vertebral deformities: Epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int* 1999; 9: 206-13.
  36. Torresani ME, Oliva ML, Echevarría C, Rossi ML, Maffei L. Perfil Antropométrico de Mujeres Perimenopáusicas. *Spanish J Comm Nutr* 2007; 13: 6-10.
  37. The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 25-54.
  38. Schneider DL, von Muhlen D, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo Study. *J Rheumatol* 2004; 31: 747-52.

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

## INFLAMACIÓN EN EL TEJIDO ÓSEO DE RATAS INDUCIDA POR FLUORURO DE SODIO.

Lucas R. Brun,<sup>1,3\*</sup> Stella M. Roma,<sup>1,2</sup> Fernando Pérez,<sup>2</sup> Alfredo Rigalli<sup>1,3</sup>

1) Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. 2) Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. 3) CONICET

### Resumen

El fluoruro de sodio (NaF) y el monofluorofosfato de sodio (MFP) son compuestos que generan fluoruro, siendo capaces de aumentar la diferenciación y proliferación de precursores osteoblásticos. El NaF ha demostrado incrementar la densidad mineral ósea de la cadera y la columna vertebral, aunque todavía existen controversias en relación con la calidad del hueso neoformado. El objetivo del presente trabajo fue evaluar las modificaciones histopatológicas del hueso neoformado y los cambios morfométricos óseos bajo el tratamiento con NaF y MFP. Se utilizaron ratas hembras de 21 días de edad las que se dividieron en 3 grupos (n=8 por grupo): grupo control = 1 ml agua/día; grupo NaF = 80  $\mu$ mol NaF/día; y grupo MFP = 80  $\mu$ mol MFP/día. Se obtuvieron las

tibias y fémures para los siguientes análisis: 1. Análisis histomorfométrico a nivel del hueso trabecular (volumen óseo trabecular, espesor y ancho trabecular); 2. Análisis morfométrico de hueso cortical (área y ancho cortical, perímetro perióstico y endóstico); 3. Ensayo biomecánico de flexión a tres puntos; 4. Análisis histopatológico. Se halló que a nivel trabecular, tanto el NaF como el MFP mostraron aumento del volumen óseo. A nivel de la diáfisis ningún tratamiento modificó el ancho cortical y la carga de fractura a la flexión en ensayo a tres puntos no evidenció diferencias significativas entre los grupos. El análisis histopatológico de los huesos de ratas tratadas con NaF mostró trabéculas óseas de aspecto predominantemente inmaduro, numerosos osteoblastos activos, osteoclastos con mayor multinucleación y bandas de

\* Dirección postal: Laboratorio de Biología Ósea. Cátedra de Química Biológica. Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: [lbrun@unr.edu.ar](mailto:lbrun@unr.edu.ar)



fibrosis peritrabecular. Los animales tratados con MFP, por su parte, mostraron hueso en formación, de aspecto maduro, con un patrón más organizado. La falta de inflamación fue una característica distintiva respecto de huesos de ratas tratadas con NaF. La presencia de inflamación aguda en hueso de ratas tratadas con NaF podría explicar la falta de éxito en el tratamiento con esta droga.

**Palabras claves:** fluoruro de sodio; monofluorofosfato de sodio; tejido óseo; inflamación.

### Summary

#### **INFLAMMATION IN RAT BONE INDUCED BY SODIUM FLUORIDE.**

*Sodium fluoride (NaF) and sodium monofluorophosphate (MFP) are compounds that generate fluoride, being able to increase differentiation and proliferation of osteoblast. It has been demonstrated that NaF increases bone mineral density at the level of hip and spine, although there are still controversies regarding the quality of bone. The aim of this study was to evaluate the histopathological characteristics of bone tissue and bone morphometric differences under treatment with NaF and MFP. Experiments were carried out in female rats which were divided in 3 groups (n= 8 per group): control group = water 1 ml/day; NaF group = NaF 80 mmol/day, and MFP group = MFP 80 mmol/day. After that, the tibia and femur were obtained for the following analysis: 1. Histomorphometric analysis of trabecular bone (trabecular bone volume, trabecular thickness and trabecular width) 2. Morphometric analysis of cortical bone (cortical area, cortical width, periosteal and endosteal perimeter); 3. Biomechanical three-point bending test; 4. Histopathological analysis. NaF and MFP showed increased trabecular bone volume. At midshaft level the treatment did not modify the cortical*

*width and the fracture load in a three-point bending test showed no significant differences between groups. Histopathological analysis of the bones of rats treated with NaF showed an immature bone net, numerous active osteoblasts, osteoclasts with greater multinucleation and fibrosis peritrabecular. The animals treated with MFP showed bone with mature appearance and a more organized pattern. The lack of inflammation was a distinctive feature compared with bones of rats treated with NaF. The presence of acute inflammation in bone of rats treated with NaF could explain the lack of therapeutic success with this drug.*

**Key words:** sodium fluoride; sodium monofluorophosphate; bone tissue; inflammation.

### Introducción

El fluoruro de sodio (NaF) y el monofluorofosfato de sodio (MFP) son compuestos que generan fluoruro, siendo capaces de aumentar la diferenciación y proliferación de precursores osteoblásticos<sup>1</sup> y por lo tanto útiles para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>2,3</sup> El tratamiento con NaF o MFP produce aumento de la masa ósea; sin embargo, cuando se emplean dosis de flúor equivalentes el contenido de flúor óseo es mayor en animales tratados con MFP respecto de los animales tratados con NaF.<sup>4</sup> Asimismo se comprobó que, utilizando la mitad de la dosis de MFP, se alcanzan resultados similares que con el NaF. Esto indicaría que el MFP tendría el doble de biodisponibilidad de flúor,<sup>4,5</sup> atribuible a la absorción gástrica del MFP sin hidrolizar y, en consecuencia, una mayor cantidad de flúor ligado a proteínas.<sup>6</sup>

El NaF ha demostrado incrementar la densidad mineral ósea de la cadera y la columna vertebral, aunque todavía existen controversias en relación con la calidad del hueso neoformado.<sup>7</sup> El tejido óseo formado en presencia de fluoruro se encuentra escasamen-

te mineralizado y posee una organización histológica inadecuada, con alto contenido de osteoide,<sup>8</sup> con menor deformabilidad y mayor fragilidad.<sup>9</sup> Además el NaF presenta efectos adversos –como la gastritis– que dificultan la adhesión al tratamiento. Esto, junto al advenimiento de nuevas terapéuticas como los bisfosfonatos, provocó la disminución del uso del NaF en el tratamiento para la osteoporosis. Sin embargo, el flúor administrado como MFP a bajas dosis ha demostrado ser efectivo,<sup>10,11,12,13</sup> sin los efectos adversos del NaF.

El efecto del flúor sobre la masa ósea se comenzó a estudiar al detectar que personas que viven en zonas con mayor contenido de fluoruro en el agua de bebida presentan mayor densidad mineral ósea,<sup>14</sup> fenómeno que ha sido observado también en nuestro país.<sup>15</sup> En estos individuos, la ingesta continua de fluoruro no eleva la concentración plasmática de F, como cuando se administra en forma terapéutica.<sup>16,17</sup> En poblaciones donde el agua de bebida contiene 1 ppm de fluoruro, la frecuencia de fracturas femorales fue significativamente menor que en poblaciones con aguas sin fluoruro.<sup>18</sup> Esto sugiere que el fluoruro sería más activo sobre el tejido óseo en etapas tempranas de la vida y no tanto en la adultez, donde la eficacia en el tratamiento de la osteoporosis no ha podido ser confirmada.

El presente trabajo analiza la calidad del hueso formado bajo el tratamiento con NaF o MFP y sus efectos sobre la masa ósea, en ratas jóvenes normales, donde el mecanismo de acción del fluoruro a nivel del tejido óseo se puede estudiar sin la interferencia de una enfermedad.

### Objetivos

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las modificaciones histopatológicas del hueso neoformado y los cambios morfométricos óseos bajo el tratamiento con NaF y MFP.

### Materiales y Métodos

Se utilizaron ratas hembras de línea IIM/FM sublínea “m”<sup>19</sup> de 21 días de edad. Fueron alimentadas con dieta balanceada (calcio 1-1,2%, fosfato 0,5-0,9%, Gepsa, Argentina). Las ratas se mantuvieron con un ciclo de 12 horas luz/12 horas oscuridad y temperatura de 24±1 °C. Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo a las guías de manejo y cuidado de animales.<sup>20</sup>

Los animales se dividieron en 3 grupos: grupo control (n=8) que recibió 1 ml agua/día; grupo NaF (n=8) que recibió 80 µmol NaF/día en 1 ml de agua; y grupo MFP (n=8) que recibió 80 µmol MFP/día en 1 ml de agua. En todos los casos la administración fue por vía orogástrica durante 30 días.

Después de 30 días de tratamiento las ratas fueron sacrificadas a través de una inyección intracardiaca de KCl bajo profunda anestesia general.

Se obtuvieron fémur y tibia derecha para realizar análisis morfométrico de hueso cortical e histomorfométrico a nivel del hueso trabecular. El fémur izquierdo se separó para realizar ensayo biomecánico de flexión a tres puntos para evaluar hueso cortical.

### Determinaciones a nivel del hueso trabecular

La tibia derecha se fijó en el formol *buffer* 10%, se descalcificó en EDTA 10% y se incluyó en parafina. Se obtuvieron secciones longitudinales de 5 µm de espesor con microtomo (Leitz Wetzlab, Alemania) y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E). Todas las determinaciones histomorfométricas<sup>21</sup> se realizaron en el tejido óseo trabecular, en un área de 2 mm<sup>2</sup> y a 1 mm del cartílago de crecimiento. Las observaciones se efectuaron con un microscopio óptico (Olympus, Japón), se obtuvieron imágenes digitales con una cámara fotográfica adaptada (Olympus, China) y se analizaron con el *software* ImageJ 1.40 (National Institute of Health, Maryland, USA). Se determinaron: Volumen total (TV, µm<sup>2</sup>), área



de hueso trabecular (BV,  $\mu\text{m}^2$ ) y superficie de hueso trabecular (BS,  $\mu\text{m}$ ). Con ello se calculó: volumen óseo trabecular (BV/TV, %) [ $\text{BV} \times 100 / \text{TV}$ ], espesor trabecular (Tb.Th,  $\mu\text{m}$ ) [ $2 / (\text{BS} / \text{BV})$ ] y número de trabéculas (Tb.N, 1/mm) [ $(\text{BV} / \text{TV}) / (\text{Tb.Th})$ ].

#### Determinaciones a nivel del hueso cortical

Se realizaron secciones transversales de 500  $\mu\text{m}$  de la diáfisis femoral derecha, con una sierra de baja velocidad (IsoMet, Buehler Ltd, Illinois, USA). Se obtuvo una imagen digital a 4x con una cámara fotográfica (Olympus, China) adaptada a un microscopio óptico (Olympus, Japón) y las determinaciones se efectuaron sobre dicha imagen con el software ImageJ 1.40 (National Institute of Health, Maryland, USA). Se midieron de manera directa las siguientes variables: área de sección transversal (CS.Ar,  $\text{mm}^2$ ), área medular (Me.Ar,  $\text{mm}^2$ ), área cortical (CB.Ar,  $\text{mm}^2$ ), perímetro perióstico (Ps.Pm, mm), perímetro endóstico (Ec.Pm, mm) y ancho cortical (Ct.Wi, mm).<sup>21,22</sup> El área cortical se calculó como la diferencia entre el área de sección transversal y el área medular.

#### Medidas biomecánicas

Se determinó la carga de fractura en ensayo de flexión a tres puntos del fémur izquierdo con un equipo servohidráulico Instron 4411 (Instron Corp, Norwood, MA, USA). La distancia de los puntos de apoyo fue de 11 mm, la fuerza de presión vertical se realizó a una velocidad constante de 0,254 mm/s.

#### Análisis histopatológico

Se utilizó tibia derecha con idéntica preparación a la descrita para las mediciones a nivel del hueso trabecular. El examen de los cortes fue realizado por un médico patólogo, sin conocimiento previo del tratamiento que recibieron los animales. Se realizó un estudio cualitativo considerando la microarquitectura de las trabéculas óseas, distribución y aspecto microscópico de osteoblastos, osteocitos

y osteoclastos, presencia de fibrosis y signos de inflamación.

#### Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  SEM. Se utilizó análisis de varianza (ANOVA) con post test de Newman-Keuls (GraphPad Prism 2.0. GraphPad Software, San Diego, CA USA). Se consideraron diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

#### Resultados

A nivel trabecular, tanto el NaF como el MFP mostraron aumento del volumen óseo trabecular a expensas de un incremento en el ancho y del número de trabéculas (Figura 1).

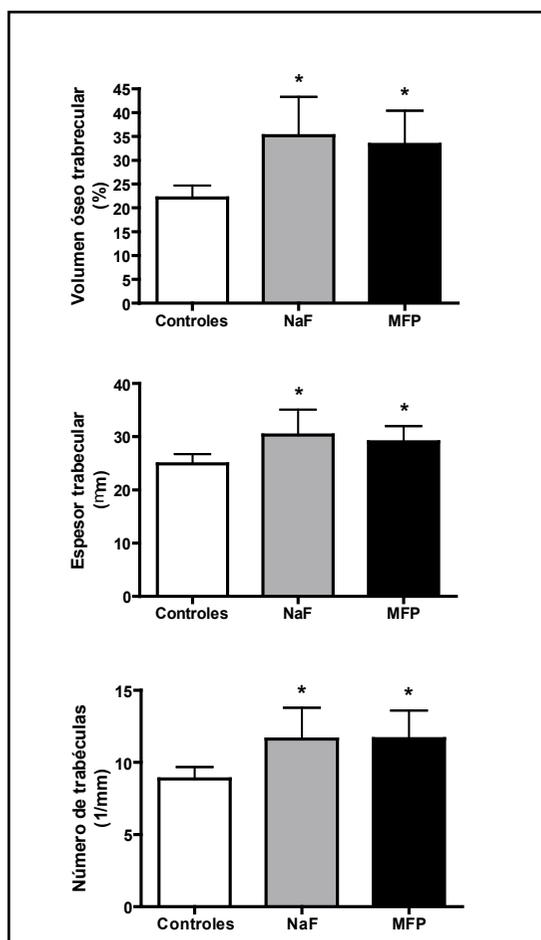
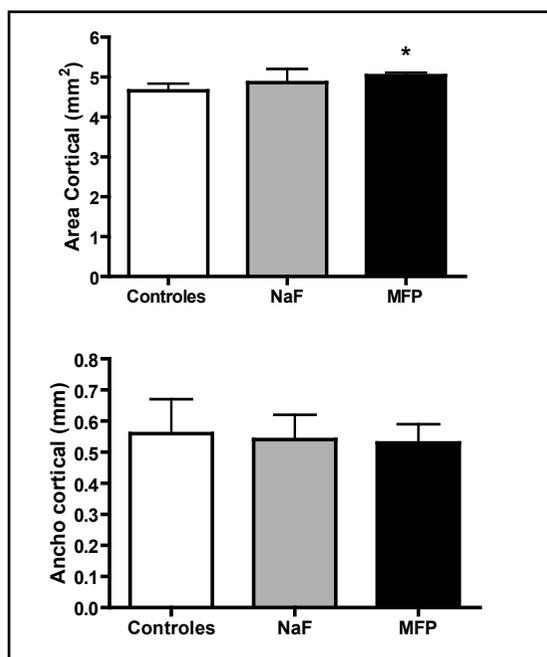


Figura 1. Volumen de hueso trabecular, espesor trabecular y número de trabéculas a nivel de la metafisis de la tibia (\* indica diferencia significativa respecto del grupo control).

A nivel de la diáfisis femoral, si bien ningún tratamiento modificó el ancho cortical, el MFP incrementó el área cortical (Figura 2), a expensas de un mayor perímetro endóstico y perióstico (datos no mostrados). La modificación de las variables mencionadas se reflejaron en un aumento del momento de inercia (C:  $4,58 \pm 0,02 \text{ mm}^4$ , NaF:  $5,34 \pm 0,65 \text{ mm}^4$  y MFP:  $5,92 \pm 0,07 \text{ mm}^4$ ).

La carga de fractura a la flexión en ensayo a tres puntos no evidenció diferencias significativas entre los grupos tratados y control (C:  $89,5 \pm 4,8 \text{ N}$ , NaF:  $82,3 \pm 5,9 \text{ N}$  y MFP:  $85,3 \pm 7,2 \text{ N}$ ).



**Figura 2.** Área y ancho cortical de la diáfisis femoral (\* indica diferencia significativa respecto del grupo control).

El análisis histopatológico de los huesos de ratas tratadas con NaF exhibió trabéculas óseas de aspecto predominantemente inmaduro, con lagunas osteocíticas voluminosas ocupados por osteocitos dispuestos al azar, de manera desalineada. Por fuera de las trabéculas, se observaron numerosos osteoblastos activos (Figura 3A) con citoplasmas abundantes, dispuestos en hileras dobles

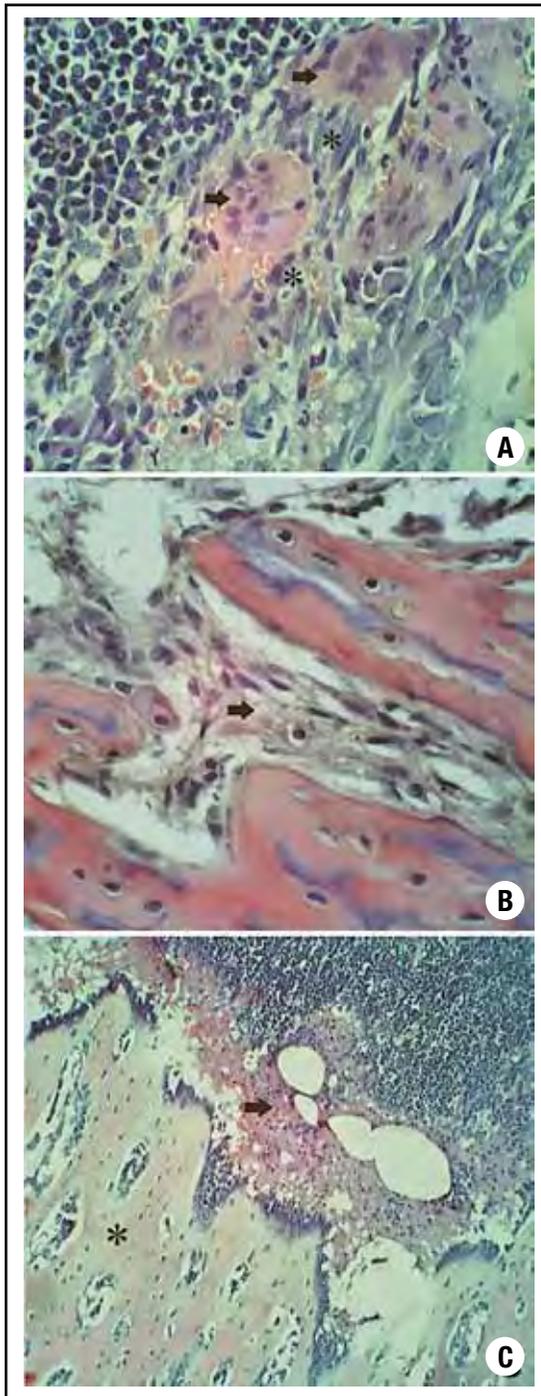
y bandas de fibrosis peritrabecular (Figura 3B). Otro dato de jerarquía, fue la presencia recurrente de osteoclastos, con mayor multinucleación y citoplasmas vacuolados (Figura 3A). Además, como rasgo destacable se evidenció la existencia de múltiples focos de inflamación aguda, con áreas edematosas, necrosis abundante y leucocitos polimorfonucleares en cariorrexis. En algunos animales existía una interfase marcada de inflamación, entre el tejido hemocitopoyético y el hueso neoforado, que adquirió características de hueso ebúrneo (Figura 3C).

Los animales tratados con MFP, por su parte, mostraron hueso en formación, de aspecto maduro, con un patrón más organizado (Figura 4A), y con osteoblastos dispuestos en capas continuas de una célula de espesor (Figura 4B). La falta de inflamación y fibrosis fue una característica distintiva respecto de huesos de ratas tratadas con NaF.

### Discusión

Es conocido que el fluoruro al actuar sobre los osteoblastos aumenta la masa ósea de manera dosis dependiente.<sup>23,24</sup> En este trabajo tanto el NaF como el MFP mostraron un aumento del volumen óseo trabecular a expensas de un incremento en el ancho y del número de trabéculas. El análisis morfométrico del tejido cortical reveló que ningún tratamiento modificó el ancho cortical, mientras que el MFP incrementó el área cortical a expensas de un mayor perímetro endóstico y perióstico. La fuerza de fractura a la flexión realizada al 50% de la diáfisis del fémur no mostró diferencias entre los grupos tratados y control. Estos datos en conjunto sugieren que el fluoruro actuaría predominantemente a nivel del tejido trabecular, sin efectos importantes sobre el tejido cortical.

La calidad del hueso formado por el estímulo del fluoruro es discutida y atribuido a una falta de mineralización adecuada.<sup>25</sup> El análisis histopatológico de los huesos de ratas tra-



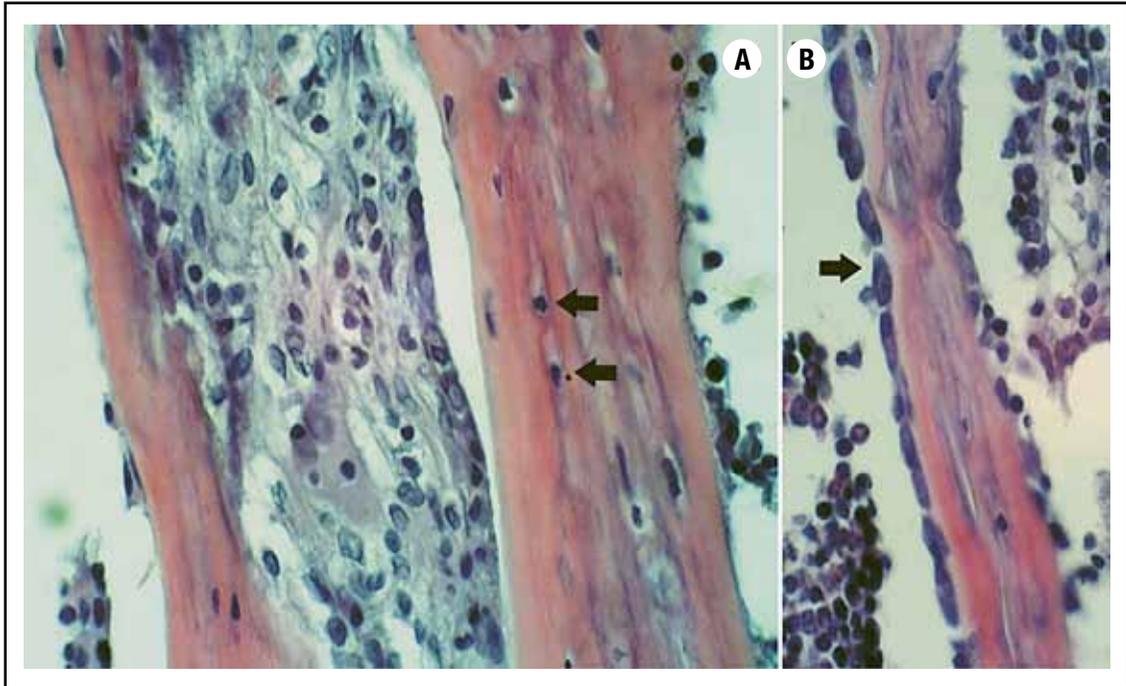
**Figura 3.** Tejido óseo hallado luego del tratamiento con NaF. **A)** Presencia de numerosos osteoclastos multinucleados y con citoplasmas vacuolados (flechas), entremezclados con abundantes células fusiformes (asteriscos). En el sector derecho de la fotografía se observan osteoblastos activos dispuestos en triple hilera; H&E, 450x. **B)** Bandas de fibrosis peritrabecular (flecha); H&E, 450x. **C)** Área de inflamación (flecha) ubicada entre el tejido hemocitopoyético y el hueso de aspecto ebúrneo (asterisco); H&E, 250x.

tadas con NaF evidenció trabéculas óseas de aspecto predominantemente inmaduro, circundadas por bandas de fibrosis y la presencia recurrente de osteoclastos, con mayor multinucleación y citoplasmas vacuolados. Además, como rasgo destacable se evidenció la existencia de múltiples focos de inflamación aguda. Todos estos hallazgos son indicativos de la formación de tejido óseo de menor calidad y podrían dar respuesta a la falta de efectividad del fluoruro, cuando se emplea como terapéutica en la osteoporosis postmenopáusia. Los animales tratados con MFP, por su parte, mostraron hueso en formación de aspecto maduro, con una microarquitectura más organizada. La falta de inflamación y fibrosis en los animales tratados con MFP fue una característica distintiva respecto de ratas tratadas con NaF.

Es conocido que las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoidea, enfermedad celíaca y colitis ulcerosa –entre otras– producen pérdida de masa ósea. Por otra parte, la expresión de RANKL se incrementa por citoquinas proinflamatorias, glucocorticoides, deficiencia de estrógenos y aumento de PTH. Se ha observado que varias citoquinas tienen un efecto estimulatorio de la expresión de RANKL: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11 e IL-17; mientras que existen otras como IFN- $\gamma$ , IL-4 y TGF- $\beta$  que mayoritariamente poseen un efecto inhibitorio de la osteoclastogénesis.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que el fluoruro es citotóxico; sin embargo, los mecanismos celulares por los cuales se induciría este efecto sobre el tejido óseo son todavía desconocidos. En estudios realizados en fibroblastos humanos, el fluoruro aumentó las actividades de las caspasas 3, 8 y 9 y como consecuencia, el nivel de apoptosis de los mismos. Simultáneamente decrecieron los niveles de Bcl-2, involucrado en procesos anti-apoptóticos.<sup>27</sup>

Las respuestas inflamatorias siempre van acompañadas de la generación de estrés oxidativo y viceversa. Las especies reactivas



**Figura 4.** Hueso esponjoso de tibia de rata tratada con MFP. **A)** Trabéculas de aspecto maduro con osteocitos alineados (flechas); H&E, 250x. **B)** Trabéculas revestidas por osteoblastos activos distribuidos en hilera única (flecha); H&E, 400x.

del oxígeno (ROS) se producen, en su gran mayoría, en la cadena respiratoria cuando la cantidad de oxígeno es muy grande y existe un mal funcionamiento de la misma. En la actualidad es abundante y contradictoria la información que existe sobre los efectos del fluoruro sobre la producción de ROS y las enzimas involucradas en el metabolismo de las mismas. En ratas que ingirieron agua con 25 ppm de fluoruro, las actividades de las enzimas catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx), así como las concentraciones de grupos sulfhidrilos y de glutatión decrecieron, mientras que la concentración de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, indicadoras de peroxidación lipídica) aumentaron.<sup>28</sup> En trabajos realizados con hombres que padecían fluorosis, se encontraron niveles elevados de TBARS y una disminución en la actividad de CAT y de la enzima glutatió-

S-transferasa (GST).<sup>29</sup> En pollos alimentados con dietas altas en contenido de fluoruro, las actividades de superóxido dismutasa y GPx disminuyeron marcadamente con un consecuente aumento en los niveles de TBARS.<sup>30</sup> En la mayoría de los trabajos, el fluoruro ejerce su acción en una manera dependiente de la dosis utilizada. Concentraciones de fluoruro 25-105  $\mu\text{mol/l}$  estimulan la actividad mitocondrial de osteoblastos aumentando los niveles de estrés oxidativo y de enzimas antioxidantes; mientras que concentraciones superiores a 600  $\mu\text{mol/l}$ , inhiben la proliferación celular y la actividad de las enzimas.<sup>31,32</sup> Por otra parte se ha demostrado que la administración crónica de MFP puede aumentar los niveles de alfa-macroglobulina, una proteína involucrada en el control de proteinasas y, como consecuencia, en la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado un efecto



beneficioso de la administración de MFP en el progreso de la pancreatitis experimental en ratas.<sup>33,34</sup> El aumento de estructuras químicas con reactividad con anticuerpo anti-alfamacroglobulina ha sido demostrado en ratas tratadas con MFP.<sup>22</sup> El aumento local de esta antiproteinasa podría ser una de las causas de la falta de efecto inflamatorio en ratas tratadas con MFP.

Las diferencias histológicas halladas con los tratamientos con NaF y MFP confirmarían que tienen un mecanismo de acción diferente. La presencia de inflamación aguda en hueso de ratas tratadas con NaF podría explicar la falta de éxito en el tratamiento de la osteoporosis humana con esta droga. Se están realizando

medidas de enzimas antioxidantes, marcadores de estrés oxidativo y consumo de oxígeno en animales intactos, tejidos y mitocondrias con concentraciones de flúor similares a las halladas *in vivo* durante el tratamiento con NaF.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por CONICET (PIP 462). Agradecemos a Lorena Brance y Brenda Fina por la revisión del manuscrito y a laboratorios Gador S.A. por la utilización del Instron 4411.

(Recibido: diciembre de 2011. Aceptado: enero de 2012)

#### Referencias

- 1 Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983; 222: 330-2.
- 2 Briançon D, Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. *Orthop Clin North Am* 1981; 12: 629-48.
- 3 Resch H, Libanati C, Talbot J, et al. Pharmacokinetic profile of a new fluoride preparation: sustained-release monofluorophosphate. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 7-11.
- 4 Rigalli A, Ballina JC, Beinlich AD, Alloatti R, Puche RC. Pharmacokinetic differences between sodium fluoride and sodium monofluorophosphate and comparative bone mass increasing activity of both compounds in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 762-6.
- 5 Rigalli A, Morosano M, Puche RC. Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human volunteers. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 531-3.
- 6 Rigalli A, Cabrerizo MA, Beinlich AD, Puche RC. Gastric and intestinal absorption of monofluorophosphate and fluoride in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 651-5.
- 7 Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9.
- 8 Vigorita VJ, Suda MK. The microscopic morphology of fluoride induced bone. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 177: 274-82.
- 9 Stein JD, Granik G. Human vertebral bone: relation of strength, porosity and mineralization to fluoride content. *Calcif Tissue Int* 1980; 32: 189-94.
- 10 Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS. Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2325-33.
- 11 Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, et al. The effect of sodium monofluorophosphate

- plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1-8.
- 12 Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 257-68.
- 13 Ringe JD, Setnikar I. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporosis. An open-label pilot efficacy and safety study. *Rheumatol Int* 2002; 22: 27-32.
- 14 Bernstein DS, Sadowsky N. Prevalence of osteoporosis in high and low fluoride areas in North Dakota. *JAMA* 1966; 198: 499-504.
- 15 De la Sota M, Puche RC, Rigalli A, Fernández LM, Benassati S, Boland R. Modificaciones en la masa ósea y en la homeostasis de la glucosa en residentes de la zona de Bahía Blanca con alta ingesta espontánea de flúor. *Medicina* 1997; 57: 417-20.
- 16 Waterhouse C, Taves D, Munzer A. Serum inorganic fluoride: changes related to previous fluoride intake, renal function and bone resorption. *Clin Science* 1980; 58: 145-52.
- 17 Rigalli A, Ballina JC, Beinlich A, Alloatti R, Puche RC. Pharmacokinetics differences between sodium fluoride and sodium monofluorophosphate and comparative mass increasing activity of both compounds in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 762-6.
- 18 Simonen O, Laitinen O. Does fluoridation of drinking water prevent bone fragility and osteoporosis? *Lancet* 1985; 2: 432-3.
- 19 Font MT, Garroq O, Martínez SM, et al. The imbred IIM/Fm stock. *Rat Newslett* 1991; 25: 28-9.
- 20 Canadian Council on Animal Care Guidelines. Guide to the care and use of experimental animal. www.ccac.ca
- 21 Parfitt AM, Drezner AK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units. *JBMR* 1987; 2: 595-609.
- 22 Brun LR, Pera L, Rigalli A. Bone morphometry and differences in bone fluorine containing compounds in rats treated with NaF and MFP. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 1-6.
- 23 Rich C, Ensink J. Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. *Nature* 1961; 191: 184-5.
- 24 Balena R, Kleerekoper M, Foldes JA, et al. Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteoporos Int* 1998; 8: 428-35.
- 25 Carter DR, Beaupré GS. Effects of fluoride treatment on bone strength. *J Bone Miner Res* 1990; 5: S177-84.
- 26 Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009; 201: 309-20.
- 27 Lee JH, Jung JY, Jeong YJ, et al. Involvement of both mitochondrial- and death receptor-dependent apoptotic pathways regulated by Bcl-2 family in sodium fluoride-induced apoptosis of the human gingival fibroblasts. *Toxicol* 2008; 243: 340-7.
- 28 Inkielewicz I, Rogowska M, Krechniak J. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in rats exposed to fluoride and ethanol. *Fluoride* 2006; 39: 53-9.
- 29 Kalyanalakshmi P, Vijayabhaskar M, Dhananjaya Naidu M. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status of adult males with skeletal fluorosis in Andhra Pradesh, India. *Fluoride* 2007; 40: 42-5.
- 30 Chen T, Cui H, Cui Y, Bai C, Gong T. Decreased antioxidant activities and oxidative stress in the spleen of chickens fed on high-fluorine diets. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 1282-6.
- 31 Jin XQ, Xu H, Shi HY, Zhang JM, Zhang HQ. Fluoride-induced oxidative stress of osteoblasts and protective effects of baicalein against fluoride toxicity. *Biol Trace Elem Res* 2007; 116: 81-9.
- 32 Xu H, Wang CH, Zhao ZT, Zhang WB, Li GS. Role of oxidative stress in osteoblasts exposed to sodium fluoride. *Biol Trace Elem* 2008; 123: 109-15.



- 33 Di Loreto VE, Roma SM, Menoyo I, Rigalli A. Effect of the administration of monofluorophosphate on alpha-macroglobulin levels and the clinical course of pancreatitis in rats. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 136-40.
- 34 Roma SM, Di Loreto VE, Rigalli A. Effect of the treatment with monofluorophosphate on survival and tissular damage in rats with pancreatitis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40: 130-5.
- 

*La Argentina no tendrá un destino nacional si acepta ser un país mediocre.*

FELIPE DE LA BALZE

*Todavía es múltiple e inmediata la adhesión a lo que detestamos, a la vez que dispersa y morosa la adhesión a lo que buscamos (...) Uno podría pensar que en pocos sitios como en la Argentina es más aplicable aquella observación de Foucault de que, así como para Aristóteles el hombre era un animal viviente con capacidad para la política, el hombre moderno es un animal cuya política amenaza a su modalidad como ser viviente.*

ENRIQUE VALIENTE NOAILLES

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

## EVALUACIÓN DE LA MICROARQUITECTURA ÓSEA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTADA PERIFÉRICA DE ALTA RESOLUCIÓN (HR-pQCT). APLICACIONES CLÍNICAS.

**María Belén Zanchetta**

*IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas.  
Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, USAL, Buenos Aires, Argentina.*

### Resumen

La pérdida de resistencia ósea que caracteriza a la osteoporosis depende de varios factores como la masa ósea, la distribución de esta masa en el espacio y la calidad del material. La tomografía computada periférica de alta resolución es un nuevo método de imagen que permite evaluar *in vivo* la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia con una resolución de 82  $\mu\text{m}$ . Los parámetros obtenidos son volumétricos y estructurales. La principal limitación es que accede sólo al esqueleto periférico. En la actualidad se ha utilizado este método para el estudio de la microarquitectura ósea en varias situaciones clínicas diferentes: fracturas osteoporóticas, insuficiencia renal crónica, diabetes, baja masa ósea premenopáusica, evaluación de tratamientos anabólicos y anti-resortivos, entre otras. Es un método muy promisorio para la mejor predicción del riesgo de fracturas.

**Palabras claves:** tomografía computada periférica de alta resolución; HRpQCT; microarquitectura ósea.

### Summary

*Decreased bone strength is a key risk factor for osteoporotic fracture. Bone mass is an important determinant of bone strength but bone microarchitecture and material properties are also important contributors. High resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT) is a new noninvasive imaging technique to assess bone microarchitecture in vivo, with its voxel size of 82  $\mu\text{m}$ , it can separately quantify cortical and trabecular volumetric bone mineral density. Its principal limitation is its peripheral use only in radius and tibia. It has been recently used to assess bone microarchitecture in several clinical situations as osteoporotic fractures, idiopathic osteoporosis in premenopausal women and chronic*

---

\* Dirección postal: Instituto de Investigaciones Metabólicas. Libertad 836 1er piso, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: [mbzanchetta@idim.com.ar](mailto:mbzanchetta@idim.com.ar)



*kidney disease. These noninvasive imaging techniques have the potential to provide important information on the microarchitectural changes that predispose to fractures in postmenopausal women, elderly men and many other situations.*

**Key words:** bone microarchitecture, HR-pQCT.

### Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura con una consecuente disminución de la resistencia ósea. La densitometría (DXA) es el método

de elección para realizar el diagnóstico de osteoporosis, evaluar la eficacia del tratamiento y estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, muchas fracturas ocurren en mujeres con masa ósea densitométrica normal.

Además, las mejoras densitométricas explican solo una pequeña parte de la eficacia antifractura de los tratamientos para la osteoporosis.<sup>1</sup> Parte de las limitaciones de la técnica pueden adjudicarse a la medición planar y no volumétrica y a su imposibilidad de diferenciar entre el compartimento cortical y trabecular (Tabla 1).

**Tabla 1.** Diferencias entre el hueso trabecular y el cortical

- Los sitios con alto contenido de hueso trabecular como la cadera, las vertebrae y la muñeca son los que presentan mayor riesgo de fractura por osteoporosis. Este sector sufre un remodelado mucho más rápido que el sector cortical y por lo tanto ha sido el principal objetivo de los enfoques terapéuticos.
- El hueso cortical es muy denso (el espesor cortical varía entre 1–5 mm) y se encuentra primariamente en las diáfisis de los huesos largos como el fémur, la tibia y el radio. Constituye casi el 80% del esqueleto.
- Considerando el ratio entre el trabecular y cortical, el cuerpo vertebral es primariamente trabecular (hasta el 90%), la región intertrocantérica del fémur proximal es aproximadamente 50% trabecular y el cuello de fémur es sólo 25% trabecular.

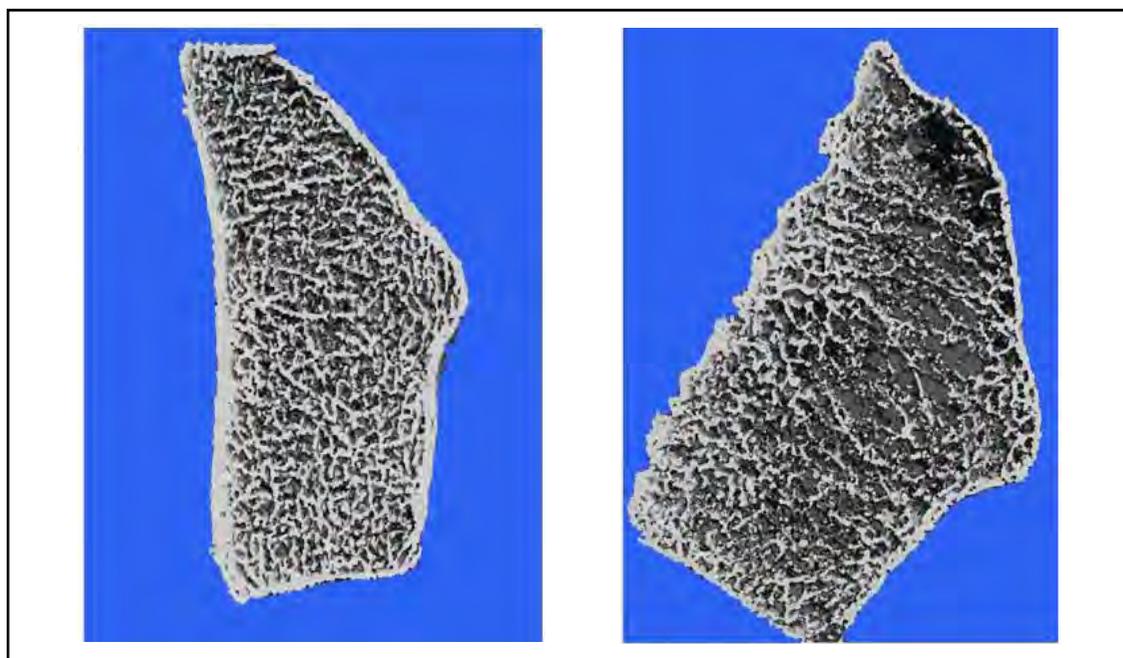
Para poder estimar con mayor precisión el riesgo de fractura, se debe incorporar el concepto de **calidad ósea**. Este nuevo concepto abarca la microarquitectura ósea, las propiedades de los materiales y por supuesto también la masa ósea. La microarquitectura ósea es la distribución del volumen óseo en el espacio tridimensional. Está determinada por las variaciones y estímulos mecánicos. Esta adaptabilidad de la microarquitectura ósea permite un considerable ahorro en la cantidad de material óseo necesario para soportar el peso de un individuo.

Distintas patologías del metabolismo óseo y mineral y los estados de alto recambio o de desequilibrio entre resorción y formación ósea ocasionan deterioro de la microarquitectura y pérdida de resistencia esquelé-

tica.<sup>2</sup> Estos procesos desfavorables conducen al afinamiento trabecular, el cambio de morfología de las trabéculas pasando de *plates a rods* (de una forma de viga rectangular a una forma de varilla cilíndrica) y eventualmente a la desconexión del tramado trabecular (Figura 1). El aumento de la porosidad cortical y el afinamiento de la cortical también contribuyen marcadamente al incremento de la fragilidad ósea.<sup>3</sup> Actualmente el gold standard para la evaluación del tramado trabecular es el estudio tridimensional por microtomografía del material obtenido de biopsias de cresta iliaca (resolución menor a 8  $\mu$ m).<sup>4</sup> La desventaja sigue siendo su invasividad, por lo cual hubo mucho interés en desarrollar nuevas técnicas de imagen que pueden evaluar de manera segura, precisa

y no invasiva la microarquitectura ósea. Las más avanzadas hasta el momento utilizan la resonancia magnética o la tomografía computada con altas resoluciones. Mientras, que la tomografía computada periférica de

alta resolución (HR-pQCT) solo puede evaluar regiones periféricas como la muñeca y el tobillo, la RMN puede evaluar otros sitios como el fémur proximal aunque con menor resolución espacial.



**Figura 1.** Imagen de radio obtenida mediante HR-pQCT. Izquierda: Mujer de 60 años sana. Derecha: Mujer 60 años con osteoporosis severa. Se observa afinamiento y aumento de porosidad en el hueso cortical, afinamiento, aumento de la separación y pérdida de trabéculas.

### **Breves datos técnicos sobre la Tomografía computada periférica de alta resolución**

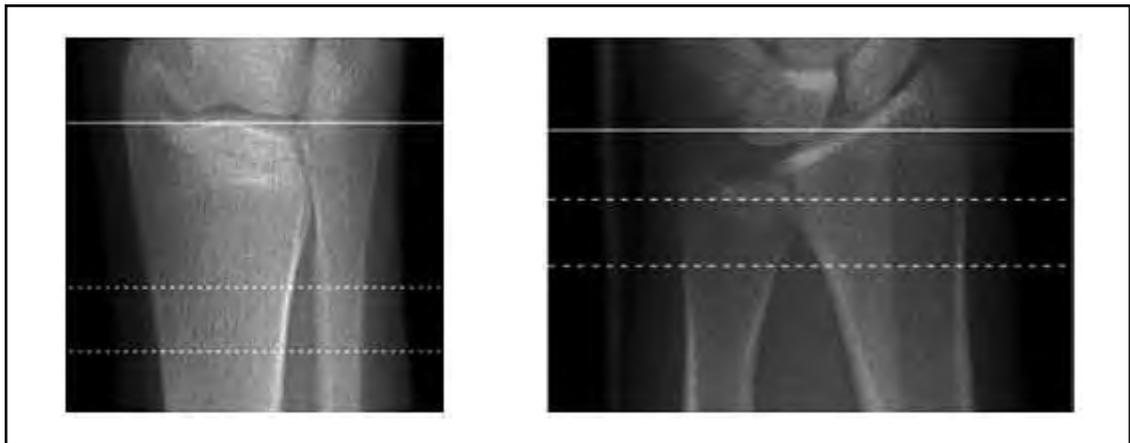
La tomografía computada periférica de alta resolución realiza imágenes en el radio y en la tibia. La adquisición no requiere preparación previa del paciente, el estudio se completa generalmente en 3 minutos por región y las dosis de radiación son inferiores a los estudios convencionales de tomografía, siendo menores a 3  $\mu$ Sv TC, similar a una densitometría. La región de interés se define mediante un pre-scan antero-posterior luego de que el paciente coloque su brazo o pierna no dominante en el scanner. Luego de la adquisición se inicia el proceso de re-cons-

trucción de las imágenes La zona a evaluar es definida por medio del posicionamiento manual de una línea de referencia colocada por el operador (Figura 2). En la tibia la zona escaneada empieza 22,5 mm proximal a la línea de referencia. En el radio la zona escaneada empieza 9,5 mm en dirección proximal a la línea de referencia, incluye una zona de hueso mayormente trabecular, localizada distalmente al radio 1/3 medido por DXA. La región escaneada en radio incluye el sitio donde habitualmente ocurren las fracturas de muñeca y por lo tanto el sitio de consecuencias biomecánicas más significativas. Una vez definida esta zona, el sistema realiza

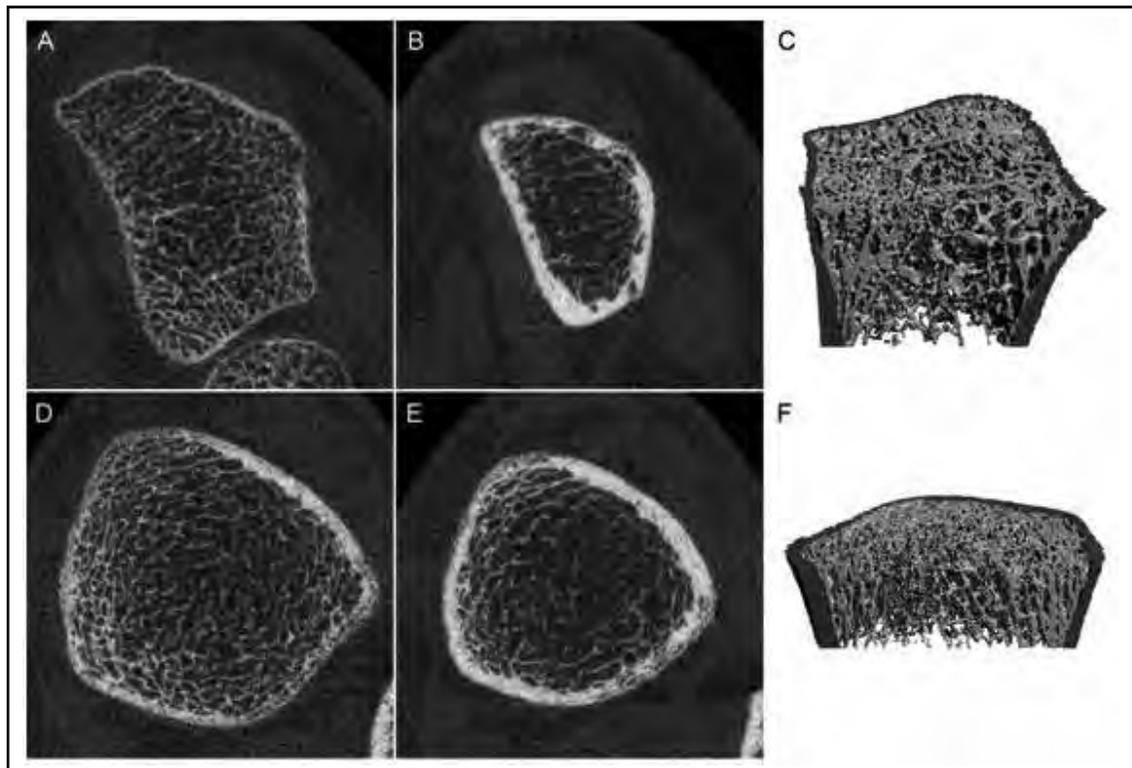


110 cortes paralelos con una resolución de 82  $\mu\text{m}$ , permitiendo una representación tridimensional de aproximadamente 9 mm en dirección axial (Figura 3). Antes de cada ad-

quisición se realiza una pre calibración, que se suma a las diarias y semanales que están recomendadas para un correcto control de calidad.



**Figura 2.** Adquisición de radio y tibia. La línea entera representa el posicionamiento manual. Las líneas punteadas demarcan la región de 9 mm a ser estudiada mediante 110 cortes. A. Tibia. B. Radio



**Figura3.** Imágenes obtenidas mediante HR-pQCT. Imágenes obtenidas mediante HR-pQCT del radio (A-C) y la tibia (D-F). Las imágenes A y D corresponden a los cortes mas distales, mientras que las imágenes B y E corresponden a los cortes mas proximales. C y F son reconstrucciones en tres dimensiones, en gris más oscuro se resalta el hueso cortical.

El *software* del equipo identifica automáticamente la región cortical y trabecular usando un algoritmo basado en un tercio de la densidad cortical aparente. Los parámetros obtenidos son densitométricos y estructurales (Tabla 2). Los parámetros densitométricos, a diferencia de la densitometría, evalúan 3 dimensiones, se expresan en mgHA/cm<sup>3</sup> (miligramos de hidroxapatita sobre centímetros cúbicos) y son: densidad volumétrica Total o integral (D100), densidad cortical (D Cort) y densidad trabecular (D trab). Estos parámetros son medidos directamente y muestran un alto nivel de correlación con los densitométricos convencionales ( $R^2 > 0,8$ ). Los parámetros estructurales son: el volumen óseo sobre volumen total (BV/TV), el número (Tb N), espaciamiento (Tb Sp) y espesor trabecular (Tb Th), la distribución intra-individual de la separación trabecular (indica cuán heterogéneo es el tramado trabecular) y el espesor de la cortical. La fracción de volumen trabecular (BV/TV) se calcula en base a la densidad trabecular medida en forma directa. Asumiendo que el hueso completamente

mineralizado tiene una densidad de 1200 mg HA/ cm<sup>3</sup>, por ejemplo para una densidad trabecular calculada de 63,5 mgHA/cm<sup>3</sup>, el cálculo sería  $63,5 \cdot 100 / 1200 = 5,29 \%$ . El número de trabéculas es medido directamente. El grosor trabecular, la separación entre las trabéculas y su heterogeneidad son calculados usando el volumen trabecular y el número de trabéculas según los métodos histomorfométricos estándares. (Tb Th: BV/TV/ Tb N, Tb Sp:  $1 - BV/TV/Tb N$ , Tb.SpSD: desvío standard de la separación trabecular). La densidad cortical es medida directamente mientras que el grosor de la misma es definido como el volumen cortical promedio dividido la superficie ósea periférica.

Tantos los parámetros corticales como los trabeculares correlacionaron muy bien con los mismos parámetros medidos con micro tomografía computada ex vivo, considerado el método *gold standard* (Resolución de 10 micrones vs los 82 del XtremeCT).<sup>4</sup> La reproducibilidad de las medidas densitométricas es muy alta (CV < 1%),<sup>5</sup> mientras que los índices biomecánicos y estructurales tienen una coeficiente de variación del 4-5%.

**Tabla 2.** Parámetros obtenidos mediante HR-pQCT

<b>Tamaño óseo</b>	Área total, cortical y trabecular
<b>Densidad volumétrica</b>	Densidad total, trabecular y cortical
<b>Microarquitectura</b>	Medidos: número de trabéculas y heterogeneidad del tramado trabecular Derivados: Grosor trabecular, separación inter trabecular, grosor cortical Porosidad cortical: número, tamaño y heterogeneidad de los poros (mediante software adicional)

### **Análisis Biomecánico, Finite element analysis, FEA**

El análisis por elementos finitos (FEA por sus siglas en inglés para: *Finite Element Analysis*) es una técnica de simulación por computador usada comúnmente en el campo de la ingeniería para el diseño de estructuras. El concepto básico que utiliza es que el comportamiento de un sistema complicado o complejo ante una condición simulada de

carga puede ser determinado a través de la subdivisión en elementos más pequeños cuyo comportamiento es sencillo de definir. Mediante la aplicación del FEA se pueden obtener estimaciones directas de la Resistencia ósea, aplicando una carga simulada a la estructura ósea y observando con que carga la estructura es vencida y en este caso fracturada. Las imágenes de alta resolución obtenidas mediante HRp-QCT son dividi-



das en elementos cúbicos pequeños (voxels) para construir un modelo de elementos finitos.<sup>6</sup> Esta técnica se ha validado contra microtomografía y otras medidas empíricas de resistencia ósea. El FEA obtiene parámetros biomecánicos y puede determinar la distribución de la carga entre el compartimento trabecular y cortical.

### **Aplicaciones clínicas de la tomografía computada periférica de alta resolución**

Las publicaciones científicas que utilizan el xtremeCT para evaluar la calidad ósea han crecido de manera exponencial en los últimos años y abarcan principalmente la estimación del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas pero también aspectos cada vez más variados de la fisiopatología ósea.

### **Estimación del riesgo de fractura**

Uno de los primeros trabajos en evaluar la tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) a nivel clínico fue publicado por el grupo francés liderado por el Dr. Pierre Delmas en 2005 demostrando que entre las mujeres sanas premenopáusicas, las postmenopáusicas osteopénicas y las postmenopáusicas osteoporóticas, todos los parámetros evaluados eran significativamente distintos.<sup>7</sup> Un estudio reciente incluyó 169 mujeres mayores de 60 años de las cuales 68 tenían el antecedente de una fractura por fragilidad. No encontraron diferencias significativas en la edad, raza, IMC, factores de riesgo para osteoporosis, antecedentes de tratamiento ni masa ósea por DXA en columna, cadera o radio. Sin embargo, las mujeres con antecedente de fractura tenían menor densidad volumétrica total y trabecular, menor grosor cortical, menor grosor trabecular y menor rigidez en ambas regiones evaluadas.<sup>8</sup> Nuestro grupo también ha reportado que en un grupo de 250 pacientes postmenopáusicas con baja masa ósea la densitometría no pudo discriminar entre las 29 pacientes con fracturas osteoporóticas (21 fracturas vertebrales y 8 fracturas de muñeca)

y las no fracturadas. Sin embargo, la mayoría de los parámetros evaluados mediante HR-pQCT fueron significativamente menores en las pacientes fracturadas. Las pacientes con fracturas presentaron menores densidades volumétricas totales, trabeculares y corticales en ambas regiones (14 % menor densidad trabecular y 4 % menor densidad cortical) y mayor deterioro de la microarquitectura (menor grosor trabecular y cortical en el radio y mayor heterogeneidad y separación trabecular en la tibia.<sup>9</sup>

En la actualidad varios trabajos de corte transversal han demostrado que esta técnica puede evidenciar el deterioro de la microarquitectura ósea en mujeres postmenopáusicas que hayan sufrido una fractura tanto de vértebra como de cadera, tobillo o húmero.<sup>10,11</sup> Sin embargo, todavía están pendientes estudios longitudinales prospectivos que confirmen que la evaluación de la microarquitectura ósea puede ayudar a mejor estimar el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas.

### **Mujeres premenopáusicas con osteoporosis idiopática**

Estas mujeres se caracterizan por tener función gonadal adecuada, ser sanas y no presentar causas secundarias de osteoporosis. Se realiza el diagnóstico por un hallazgo densitométrico o por la aparición de fracturas por fragilidad. El significado clínico del hallazgo de baja masa ósea densitométrica en mujeres premenopáusicas sanas sin fracturas es poco claro y controversial. El grupo de Elizabeth Shane de la Universidad de Columbia ha realizado estudios con HR-pQCT en una cohorte con estas características junto con biopsia ósea y QCT central.<sup>12</sup> Encontraron menor densidad trabecular, menor número de trabéculas y menor rigidez en ambas regiones y menor grosor y densidad cortical solo en tibia. Estos déficits fueron similares entre el grupo con fracturas y el grupo solo con baja masa ósea densitométrica. También evaluaron con esta técnica el uso de teriparatide en esta población.

### **Pacientes con Insuficiencia renal crónica**

Los pacientes con IRC tienen muy incrementado el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas y la densitometría no es de gran utilidad en esta población para estimar este riesgo. Se cree que el hiperparatiroidismo característico de este grupo de pacientes altera principalmente el sector cortical. Thomas Nickolas y colaboradores estudiaron 91 sujetos con estadios 3 y 4 de IRC, edad media de 70 años, de los cuales 32 tenían antecedentes de fracturas. No encontraron diferencias de edad, sexo, IMC, tabaco o alcohol entre los grupos fracturados y no fracturados. El grupo con fracturas presentaban menor DMO por DXA en columna y cadera y alteraciones significativas en la microarquitectura ósea del compartimento cortical (menor área, densidad y grosor cortical) de radio y tibia y también del sector trabecular en el radio evaluados por XtremeCT<sup>13</sup>. Nuestro grupo evaluó 48 pacientes con IRC en diálisis comparando los resultados con un grupo de sujetos sanos de similar edad y género. Se examinaron 20 varones (58,6±11,1 años) y 28 mujeres (53,5±9,8 años), el tiempo medio en diálisis era de 54,7 meses y los niveles de PTHi: 699 pg/ml (rango: 79-2453 pg/ml). Tanto los hombres como las mujeres con IRC mostraron una significativa alteración trabecular además de las importantes alteraciones en los parámetros corticales ya descritas.<sup>14</sup>

### **Otras aplicaciones clínicas**

- Evaluación de los efectos de distintos tra-

tamientos como teriparatide,<sup>15</sup> ranelato de estroncio<sup>16</sup> y denosumab<sup>17</sup> en la microestructura ósea.

- Diferencias raciales en la estructura ósea. Aunque los asiáticos presentan menor masa ósea densitométrica que los caucásicos, tienen menor tasa de fracturas. La medición por DXA se encuentra sesgada por el tamaño del hueso al solo poder evaluar dos dimensiones e infraestima la masa ósea en aquellos con esqueleto más pequeño. Mediante HRpQCT el grupo de John Bilezikian ha descrito las bases microestructurales para las diferencias étnicas en la resistencia ósea observadas entre las mujeres asiáticas y las caucásicas. Estas tienen menor área total pero mayor grosor cortical, mejor tramado trabecular y mayores niveles de rigidez por FEA.<sup>18,19</sup>
- Diabetes. Burghardt et al han reportado que el aumento del riesgo de fracturas descrito en esta población, a pesar de valores normales u altos de DMO puede ser atribuido a defectos ultraestructurales en el hueso cortical que pueden ser detectados mediante HRpQCT.<sup>20</sup>
- Estudio de la microarquitectura ósea en distintas patologías que afectan el hueso como en pacientes con HIV, trasplantados, celíacos, entre otros.
- Cambios ultraestructurales fisiológicos como en la lactancia y en el desarrollo puberal.

**Tabla 3.** Situaciones clínicas hipotéticas donde la medición de la microarquitectura ósea podría ser de utilidad.

- 
- Para discriminar en la población de mujeres con osteopenia quienes tienen su arquitectura comprometida y consiguientemente mayor riesgo de fractura.
  - Para la elección de un tratamiento específico según se requiera mayor acción sobre el sector trabecular o cortical.
  - En mujeres sanas premenopáusicas con baja masa ósea densitométrica para decidir conducta terapéutica.
  - En pacientes que se fracturan donde la magnitud del traumatismo es difícil de establecer y presentan densidad ósea normal. El conocimiento de la arquitectura ayudaría a discriminar si la fractura se debió solo al impacto o a las condiciones óseas y guiar el tratamiento.
-



### Limitaciones

Como ya se ha mencionado, esta técnica solo evalúa esqueleto periférico con lo cual puede aportar información indirecta sobre la calidad ósea de la columna o de la cadera, los sitios donde se producen las fracturas osteoporóticas más importantes. Para evaluar las relaciones entre el esqueleto central y periférico, Liu XS y colaboradores de la Universidad de Columbia realizaron un estudio en 77 mujeres premenopáusicas en quienes se evaluó la masa ósea medida por DXA, HR-pQCT, y QCT central en radio, tibia, cadera y columna.<sup>21</sup> Las correlaciones entre análisis de elemento finitos (FEA) del cuerpo vertebral obtenido por tomografía y HR-pQCT del radio y entre FEA del fémur proximal y HR-pQCT de la tibia fueron altamente significativas ( $r^2$ , 0,49;  $p < 0,0001$ ). Estos autores concluyen que la HR-pQCT de radio y tibia también puede ser útil para dar información sobre sitios centrales como cadera y columna.

Otra importante limitación es su alto costo y los pocos equipos disponibles destinados primariamente para investigación clínica. Por otro lado, en algunos pacientes no se logra la inmovilización completa durante el tiempo que dura el scan. Esta dificultad es más asidua en el radio y si se producen artefactos por el movimiento el estudio no puede lograr la calidad de imagen nece-

saria. Finalmente, este método no tiene en cuenta diferencias en la longitud del hueso y puede ser un factor confundidor en estudios prospectivos.

### Conclusión

Está bien establecida la correlación significativa entre masa ósea y resistencia a la fractura. Sin embargo, la DMO es solo uno de los factores que determinan dicha resistencia. Otros factores como la distribución de la masa ósea (microarquitectura) juegan un rol fundamental. La tomografía computada periférica de alta resolución es un nuevo método de imagen que permite evaluar in vivo la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia de manera precisa y no invasiva con una resolución de 82  $\mu\text{m}$ . Los parámetros obtenidos son volumétricos y estructurales. La principal limitación es que accede solo al esqueleto periférico, si bien parece tener buena correlación con el esqueleto central. Es un método muy promisorio para la mejor predicción del riesgo de fracturas y la medición de la eficacia de los tratamientos anti osteoporóticos, entre otras potenciales aplicaciones clínicas.

(Recibido: diciembre de 2011. Aceptado: enero de 2012)

## Referencias

1. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118.
2. Hildebrand T, Laib A, Müller R, et al. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1167.
3. Bousson V, Peyrin F, Bergot C, et al. Cortical bone in the human femoral neck: three-dimensional appearance and porosity using synchrotron radiation. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 794.
4. Cohen A, Dempster DW, Müller R, et al. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int* 2010; 21(2): 263-73.
5. Silveira F, Monteverde C, Ripero V, Zanchetta MB, Massari F, Zanchetta JR, Bogado C. Reproducibility of high-resolution Peripheral quantitative computed Tomography measurements in women with normal BMD and postmenopausal women with osteoporosis. 1st IOF-ESCEO Pre-Clinical Symposium; ECCEO11-IOF. Poster. 23-26 marzo 2011. Valencia, España. *Osteoporos Int* 2011 22 (suppl1):S43-44; S254-5. [Abstract]
6. Macneil JA, Boyd SK. Bone strength at the distal radius can be estimated from High-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. *Bone* 2008 42(6):1203-13.
7. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6508-15.
8. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25(12): 2296-305.
9. Zanchetta MB, Sesta M, Silveira F, Bogado C, Massari F, Zanchetta JR. High-resolution Peripheral Quantitative Computerized (HR-pQCT) but not DXA discriminates between postmenopausal women with and without fragility fractures. 31st Annual Meeting ASBMR. 1-13 sept 2009. Denver, Colorado. USA. *J Bone Miner Res* 2009 24 (Suppl 1). [Abstract]
10. Boutroy S, Khosla S, Sornay-Rendu E, et al. Microarchitecture Is Impaired In Postmenopausal Caucasian Women With Fracture Independently Of Total Hip T-score - The MultiXCT Study. (SA0047) 33st Annual Meeting ASBMR. 16-20 Sep. San Diego, California, USA. *J Bone Miner Res* 2011. [Abstract]
11. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal Microarchitecture and Stiffness in Postmenopausal Women with Ankle Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2041-8.
12. Cohen A, Liu XS, Stein EM, et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11): 4351-60.
13. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al. Bone Mass and Microarchitecture in CKD Patients with Fracture. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1371-1380.
14. Zanchetta MB, Negri A, del Valle E, Silveira F, Sesta M, Bogado C, Zanchetta JR. Assessment of Bone Microarchitecture in Chronic Kidney Disease Patients Using High Resolution Peripheral Computerized Tomography. 32st Annual Meeting ASBMR. 15-19 Oct. Toronto, Ontario. Canadá. *J Bone Miner Res* 2010 25 (Suppl 1):s446. [Abstract]
15. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(1): 357-62.
16. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Stron-



- tium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30 (10): 1341-8.
17. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25(8): 1886-94.
  18. Walker MD, Liu XS, Stein E, et al. Differences in bone microarchitecture between postmenopausal Chinese-American and white women. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1392-8.
  19. Walker MD, McMahon DJ, Udesky J, Liu G, Bilezikian JP. Application of high resolution skeletal imaging to measurements of volumetric BMD and skeletal microarchitecture in Chinese-American and white women: explanation of a paradox. *J Bone Miner Res* 2009; 24(12): 1953-9.
  20. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomographic Imaging of Cortical and Trabecular Bone Microarchitecture in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5045-55.
  21. Liu XS, Cohen A, Shane E, et al. Bone density, geometry, microstructure and stiffness: relationships between peripheral and central skeletal sites assessed by DXA, HR-pQCT, and cQCT in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010; 25(10): 2229-38.

---

## Fe de Errata

En la Carta al Editor publicada en Actualizaciones en Osteología 2011, 7(2):93-5, titulada Paleopatología: Paget óseo en un resto prehispánico. Microscopía y datación (de los autores Kozameh LF y Brunás O) se deslizó un error numérico.

En el punto 6. Edad estimada de la pág. 94, donde dice 950 AP debe decir 590±60 AP.

---

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

### Hamilton Cassinelli

*División de Endocrinología, Htal de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.*

#### **Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia (Terapia de reemplazo enzimático para la Hipofosfatasa con riesgo de muerte)**

Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:904-13.

La Hipofosfatasa es un error congénito del metabolismo, caracterizado por bajos niveles séricos de la actividad de la fosfatasa alcalina, producto de una mutación con pérdida de sentido, dentro del gen que codifica para la isoenzima de la fosfatasa alcalina no tejido-específica (TNSALP).<sup>1</sup>

Los sustratos naturales de la TNSALP que se acumulan en la hipofosfatasa incluyen a un inhibidor de la mineralización: el pirofosfato inorgánico, y al piridoxal 5'fosfato (PLP), la principal forma circulante de la vitamina B<sub>6</sub>. Niveles elevados extracelulares del pirofosfato inorgánico bloquean el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita y causan raquitismo y osteomalacia. Hipercalcemia e hipofosfatemia pueden aparecer en pacientes severamente afectados. El metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub> afectado, muestra que la TNSALP funciona como una enzima de la superficie celular, y explica por qué las convulsiones en respuesta a la piridoxina pueden ocurrir cuando la deficiencia de TNSALP es severa.

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatasa varían desde la muerte neonatal, la mayoría sin mineralización esquelética, hasta

problemas dentales sin ninguna manifestación clínica a nivel óseo. Tales diferencias son explicadas parcialmente, por los patrones de herencia autosómico recesivo u autosómico dominante.

Desde el punto de vista clínico, basado en la edad del paciente cuando comienza a manifestarse la enfermedad ósea, la forma autosómica recesiva explica todos los casos perinatales y casi todos los casos infantiles de hipofosfatasa. La hipofosfatasa perinatal se caracteriza por una severa hipomineralización, y la sobrevida es rara. La hipofosfatasa infantil se desarrolla antes de los 6 meses de edad con raquitismo, retraso en el desarrollo, hipotonía, miopatía y a menudo se complica con hipercalcemia, nefrocalcinosis, epilepsia, y craneosinostosis.

Se han intentado, sin éxito, varias clases de tratamiento en pacientes con hipofosfatasa infantil, como por ejemplo la administración de infusiones intravenosas de plasma enriquecido con fosfatasa alcalina soluble de pacientes con enfermedad de Paget, o fosfatasa alcalina purificada de placenta humana, sugiriendo esto que la mineralización esquelética

---

\* División de Endocrinología, Htal de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: [hcassinelli@cedie.org.ar](mailto:hcassinelli@cedie.org.ar)



requiere de la presencia de TNSALP en osteoblastos, condrocitos, y vesículas del matriz. No hay un tratamiento médico aprobado para esta enfermedad.

Los autores realizaron un ensayo clínico de tratamiento con ENB-0040 (asfotase alfa; Enobia Pharma), al menos durante un año, en once pacientes (7 niñas y 4 niños) con hipofosfatasa con riesgo de vida (5 forma perinatal y 6 forma infantil), cuyas edades oscilaron entre 2 semanas y 3 años de edad.

ENB-0040 está en fase de investigación; es una proteína de fusión recombinante humana, que comprende el ectodominio de TNSALP, la región constante del dominio de la IgG1 Fc humana, y unida a deca-aspartato terminal que motiva su afinidad por el hueso. Evaluaron la seguridad, tolerabilidad, viabilidad, farmacocinética, farmacodinamia, y eficacia luego de la administración por vía intravenosa seguida de inyecciones subcutáneas tres veces a la semana con ENB-0040. Los autores señalan que solo 10 pacientes completaron seis meses de tratamiento, y que luego 9 continuaron con el estudio, que se extendió a 18 meses.

Inmediatamente luego de la infusión intravenosa, los niveles séricos de ENB-0040 llegaron a 14,200 U por litro (considerándose rangos normales de TNSALP aproximadamente 100 a 400). Después que los pacientes recibieron la dosis subcutánea, la actividad promedio llegó a 580 U por litro. El modelo alométrico (por tamaño corporal) mostró el mejor ajuste de los datos, observándose una biodisponibilidad del ENB-0040 del 72% y estimándose una vida media de aproximadamente 5 días. Las mejoras en la calidad del esqueleto incluyen un aumento difuso del contenido mineral, corrección o mejoría endocondral y la formación de hueso membrano, la reparación de fracturas, reducción de las deformidades, la resolución de imágenes radiolúcidas y la esclerosis, y extensión del modelado y remodelado. Mayormente todos

los pacientes que respondieron presentaron una mejoría del ensanchamiento fiseal, en el desflecamiento metafisario, en la irregularidad en la zona provisoria de calcificación, y las zonas radiolúcidas metafisarias. Se constató una franca mejoría en la función respiratoria en todos los pacientes, junto con una mejor mineralización de la parrilla costal. También se observó un progreso en la motricidad fina, gruesa, y del desarrollo cognitivo. Los niveles plasmáticos de PLP estaban elevados (media: 262 ng/ml) en todos los pacientes al inicio del tratamiento. Se redujeron a 46 ng/ml a las 24 semanas, y a 23 ng/ml a las 48 semanas. Los niveles de pirofosfato inorgánico fueron medidos antes y después del tratamiento; el nivel medio disminuyó de 5,2 nM al inicio a 1,1 y 1,9 nM a las semanas 24 y 48 respectivamente. El efecto adverso más comúnmente relacionado al tratamiento fue una reacción subcutánea en el sitio de aplicación, consistente en un eritema leve y transitorio. No hubo evidencia de calcificación ectópica, la nefrocalcinosis no progresó luego de los 6 meses iniciales de tratamiento, e incluso mejoró en algunos pacientes.

Por lo tanto, el tratamiento se asoció con una curación de las manifestaciones esqueléticas de la hipofosfatasa, así como también una mejoría en la función respiratoria y motora. Esta mejoría se sigue observando en algunos pacientes que continúan con más de 3 años de tratamiento con ENB-0040. El ENB-0040 parece ser un potencial tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con hipofosfatasa, una enfermedad metabólica ósea severa, que tiene riesgo de vida.

## Referencias

1. Whyte MP. Hypophosphatasia. En: Glorieux FH, Jueppner H, Pettifor J, eds. Pediatric bone: biology and diseases. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego, CA: Academic Press, 2012. Pp 771-94.

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

### ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

#### **Presentación de manuscritos**

Los manuscritos serán enviados por correo electrónico a [editor@aaomm.org.ar](mailto:editor@aaomm.org.ar) y/o [actualizaciones@aaomm.org.ar](mailto:actualizaciones@aaomm.org.ar). En la primera página debe figurar: (a) el título, informativo aunque conciso; (b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Para las **Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos** deberá usarse el castellano o el inglés.

Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), en hoja A4, con márgenes de al menos 25 mm, a doble espacio, en letra de tipo *Times New Roman* 12 o *Arial* 10. Las páginas deben numerarse en forma consecutiva comenzando con la del título.

**Abreviaturas, siglas y símbolos:** Sólo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

**Unidades de medida.** Se emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando puntos para los decimales.

Los **Trabajos Originales** estarán divididos en **Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión**, además de un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título.

Ambos **Resúmenes** se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no deberá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El Resumen es independiente del texto del artículo. Al final del mismo se requieren de 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano, recurriendo para su elección a los términos incluidos en la lista del Index Medicus (**Medical Subject Headings, MeSH**).

Las **Comunicaciones Breves**, los **Artículos Especiales** y las **Casuísticas** incluirán resúmenes en castellano y en inglés (no más de 150 palabras) y lista de palabras clave.



La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, sólo aceptables en la sección **Actualizaciones**. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las menciona en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión *et al.* (et alia: y otros) Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus* (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en *bastardilla*.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas *deben presentarse* de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1805-7.
2. Capowski JJ. Computer techniques in neuroanatomy. New York: Plenum Press, 1989.
3. Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995, p 465-78.
4. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R. eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.
5. World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. No deben emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo, en general, tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

Todas las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. En las **microfotografías** se debe indicar la escala (marcador). Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. Emplee tamaños de letra y grosor de líneas que se reproduzcan con claridad en la publicación. Deben presentarse en formato de imágenes (.jpg o .tif) con una resolución no menor a 300 dpi.

Las **Comunicaciones Breves** corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras.

Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las tres páginas, pudiendo incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

Todos los artículos que publica "Actualizaciones en Osteología" son enviados a **revisión por pares (peer-review)**. La revisión está a cargo del Editor y por lo menos dos revisores con amplia experiencia y prestigio en el tema. La identidad de los autores y de los revisores se mantiene en forma confidencial. El Editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje, aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos y orientación de "Actualizaciones en Osteología". El tiempo de evaluación durará entre 30 y 60 días. Luego de que el Comité de Redacción haya completado el proceso de evaluación se notificará por correo electrónico al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones) o el rechazo del manuscrito. La decisión será inapelable. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Los trabajos aceptados con modificaciones serán devueltos a sus autores para eventuales correcciones y se les otorgará para la devolución un plazo no mayor a 30 días.

Seguiremos los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, <http://www.icmje.org>) sobre otros aspectos no mencionados aquí, y también en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas médicas y los medios populares de difusión.

La revista **Actualizaciones en Osteología** apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS y el ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

### **Transferencia de Derechos de Autor**

Una vez aceptado el manuscrito y previo a la publicación del mismo, se debe enviar al editor una carta de concesión de los derechos de autor y consentimiento de publicación, firmada por todos los autores. En el caso de que los autores certifiquen que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado excepto en forma de resumen, y sea aceptado para publicación en Actualizaciones en Osteología, los derechos de autor serán transferidos a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

ARTÍCULO ESPECIAL / *Special Article*

## DECLARACIÓN FUNDACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE EDITORES BIOMÉDICOS (AAEB)

Los editores responsables de publicaciones periódicas biomédicas de la Argentina evaluamos en diversas reuniones la situación que enfrenta nuestra actividad profesional con el fin de aportar soluciones que contribuyan a la recuperación de la producción editorial-científica de nuestro país. Para ello:

**- Consideramos indispensable la valorización de las revistas científicas argentinas por parte de las instituciones y organismos públicos o privados relacionados con la ciencia y la tecnología.**

La existencia de publicaciones locales refuerza la necesidad de soberanía científica, entendiendo por tal nuestra independencia de criterios para estudiar, investigar y editar lo que consideremos adecuado a los intereses de la ciencia y el pueblo de la Nación, representado en sus instituciones, empresas y organismos especializados. Consideramos necesario que las publicaciones argentinas expresen la producción científica nacional en los medios de difusión que transmitan, local e internacionalmente, los avances del país en sus respectivas especialidades. Los países que carecen de medios de comunicación propios para dar a conocer sus estudios, debates y acontecimientos, dependen en ciertos casos de la buena voluntad que dispensan las publicaciones del norte cuando aceptan los trabajos aquellos que supieron adaptarse a sus criterios editoriales en ocasiones influidos por prejuicios científicos o discriminaciones determinadas por el origen geográfico de los trabajos que reciben.

Observamos con preocupación la promoción ilimitada de las revistas y editoriales del exterior, en contraste con la descalificación generalizada de las publicaciones biomédicas argentinas. Esta conducta atentatoria de la producción editorial argentina la practican sin ambages sectores académicos y científicos del país y en ocasiones los organismos encargados de proteger la industria editorial nacional en abierta contradicción con los postulados que justifican su existencia. Las evaluaciones a posiciones becarias, docentes y, en general, aspirantes a reconocimientos académicos y curriculares llevadas a cabo por instituciones educativas o de investigación, públicas y privadas adjudica elevados puntajes a la edición de documentos en publicaciones de los Estados Unidos o Europa (preferencia impuesta como si fuera tan justa como natural), en contraposición a la mayoría de los editados en el país y América Latina, que suelen restar. Esta conducta discriminatoria hacia las publicaciones científicas nacionales promueve que los autores argentinos eviten editar en revistas locales cuyas citas en los *curriculum vitae* serán parámetros de rechazo o des-

valorización por inconsistentes. Los argumentos que fomentan la edición de trabajos en el exterior atentan contra las ediciones locales hecho éste que genera diversos perjuicios, entre los que destacamos: a) retraso de la visibilidad científica del país por carecer de la cantidad apropiada de medios de comunicación científicos que lo representen, b) pérdidas de fuentes de trabajo vinculadas a los innumerables procesos intelectuales, editoriales e industriales que abarcan las publicaciones, c) deterioro de las obras producidas por las instituciones, empresas y profesionales relacionados con las ediciones científicas, d) búsquedas de patrocinios económicos por parte de los autores (la mayoría de las veces determinantes del tema o rumbo del estudio) para solventar los pagos de sus trabajos en revistas especializadas europeas o norteamericanas, e) subordinación de la capacidad nacional a los veredictos de editoriales, instituciones y revisores extranjeros, habitualmente prejuiciosos o desconocedores por demás de las problemáticas médicas y sanitarias que nos aquejan. Brasil representa un ejemplo que acompaña nuestras inquietudes. El incentivo para que los científicos nativos publiquen en revistas del país determinó que éstas sean reconocidas tanto local como internacionalmente, elevándose sus índices de consulta como así también la participación de autores de otras latitudes.

En vista de las razones expuestas, acordamos impulsar las siguientes medidas para beneficio de la ciencia argentina y latinoamericana y de todos los actores que participan en la producción nacional de revistas científicas:

***- Consideramos necesaria la pronta creación de nuevos sistemas de calificación para las revistas y trabajos científicos de la Argentina.***

Para establecer normas acordes con la perentoria necesidad de contar con medios de comunicación biomédicos propios proponemos que los organismos y especialistas evaluadores valoren la edición de trabajos en publicaciones periódicas calificadas de la Argentina y América Latina, poniendo especial énfasis en aquellas registradas en las bases de datos LILACS, Latindex, Catálogo Latindex, Núcleo Básico de Revistas Argentinas y Scielo. Como es preciso reemplazar el prejuicioso concepto de la exclusión de las revistas argentinas por la saludable pretensión de incluirlas, los organismos responsables de la calificación técnica de las revistas científicas de la Argentina tendrán por objetivo, con la colaboración de los editores científicos designados al efecto, incrementar progresivamente la cantidad de publicaciones en las bases de datos arriba citadas. Las revistas que superen las exigencias de Latindex y Catálogo Latindex serán incorporadas al Núcleo de Revistas Científicas Argentinas desde donde se las respaldará económica y técnicamente para su ingreso y permanencia en Scielo. La inclusión en esta base promediará los puntos propios de cada etapa anterior de calificación. Las bases de datos extra-regionales que se califiquen como trascendentales dentro de las áreas especializadas que les correspondan, aumentarán la calificación de las revistas dentro de los límites que se establezcan. En otro orden, pero relacionados con los procesos de evaluación de las revistas, los artículos publicados en fuentes del país serán juzgados por consejos de especialistas que los valorizarán según sus calidades, con independencia de la cantidad de citas que obtengan. Esta evaluación de los trabajos se promediará con los índices alcanzados por las revistas para que autores y editores sean también valorados por la calidad de sus respectivos trabajos. Se habrá alcanzado el éxito del programa de inclusión sintetizado en las líneas anteriores cuando se hayan integrado a Scielo la mayor cantidad



posible de revistas científicas argentinas, producto de la formación editorial que se impartirá durante dos años.

**- Es preciso aumentar la difusión local e internacional de las publicaciones biomédicas argentinas.**

La recuperación cualitativa y social de los técnicos y científicos argentinos debe acompañarse con la expansión de los medios que contendrán sus trabajos. Las ciencias de la Argentina serán visibles en la medida que nos reconozcamos capaces de producirla y exponerla con autonomía a los ojos de nuestros compatriotas y del mundo entero. El resurgimiento especializado y público de las revistas científicas argentinas será una pronta realidad si a nuestra intención se sumaran empresas, instituciones, organismos de estado de la Argentina, el Mercosur y Unasur.

**- Valoraremos el acompañamiento oficial para las presentaciones formales ante bancos de datos renombrados del extranjero.**

La inclusión de las revistas en las bases de datos locales y regionales antes citadas implicará que las universidades nacionales, asociaciones profesionales y los correspondientes organismos de estado ofrecerán su aval académico, respaldo logístico y técnico para que sean aceptadas en bases prestigiosas extranjeras.

**- Aspiramos a las subvenciones que facilitan y fortalecen la traducción del castellano al portugués, inglés, y a otras lenguas, de resúmenes o artículos completos de autores locales publicados en ediciones argentinas.**

Este respaldo permitirá incluir en bases de datos extranjeras los trabajos argentinos editados en revistas locales, como así también facilitar sus lecturas en países de otras lenguas. Proponemos que nuestra iniciativa sea comprendida por el programa Sur creado en 2009 para la traducción de obras literarias de autores argentinos “cuyas temáticas sean representativas de la identidad nacional.” Los fundamentos del programa Sur remarcan el “compromiso asumido por el Gobierno argentino de promover la traducción de obras de autores argentinos para facilitar su edición en lenguas extranjeras y difundir nuestro imaginario, ideas y valores, en el exterior.”

**- Ofrecemos nuestra participación para el dictado de materias de grado y posgrado que contribuyan a las calificaciones técnicas de las diversas disciplinas que intervienen en la producción especializada de publicaciones biomédicas.**

Las particularidades de las ediciones científicas sometidas a un sinnúmero de controles deben reflejarse en materias específicas de las carreras afines a la edición hoy casi únicamente orientadas hacia la producción, distribución y comercialización de libros. Además de los aspectos técnicos nos corresponde atender las calidades literarias de los trabajos generalmente desatendidas por considerárselas ajenas a la comunicación científica. Las ciencias de la salud deberían proporcionar en sus currículos de grado la información esencial para que los estudiantes avanzados comprendan las normas que reglamentan la redacción de documentos

científicos en los diversos estilos posibles. La inclusión de posgrados en redacción y edición científicas permitirá la capacitación especializada de quienes se inclinen por la delicada misión de comunicar a pares.

**- Promovemos la comunicación científica en castellano.**

La publicación de textos científicos en castellano significa un desafío tanto para autores como para editores. Buena parte de los ambientes académicos de nuestro país descuidan la actualización científica en castellano pese a la importante cantidad de ediciones científicas editadas en nuestro idioma, el cuarto más hablado del planeta, después del chino, el inglés y el conjunto de lenguas derivadas del hindú.

Quienes constituimos esta naciente asociación trabajaremos para conseguir la calidad, calidad, periodicidad y repercusión que merecen las revistas científicas de la Argentina, y aunaremos esfuerzos para aportar soluciones profesionales a los condicionamientos que limitan la producción científico-editorial del país.

Buenos Aires, 26 de octubre de 2011.

---

*Aquí, donde todo dura casi nada, se siente el paso atronador del tiempo.*

BORGES

*He perdido la fe en la modernidad. Hoy las grandes obras literarias son sucedidas por best sellers de psicoanalistas que corrompen el lenguaje; los filósofos se divierten con programas radiales y ven fútbol por TV; los artistas plásticos justifican su pereza con originales discursos; el cine se encierra bajo clichés para no quedar fuera del sistema. A diferencia de la ciencia, el arte y el pensamiento parecen involucionar aceleradamente.*

ANDRÉS ONNA