

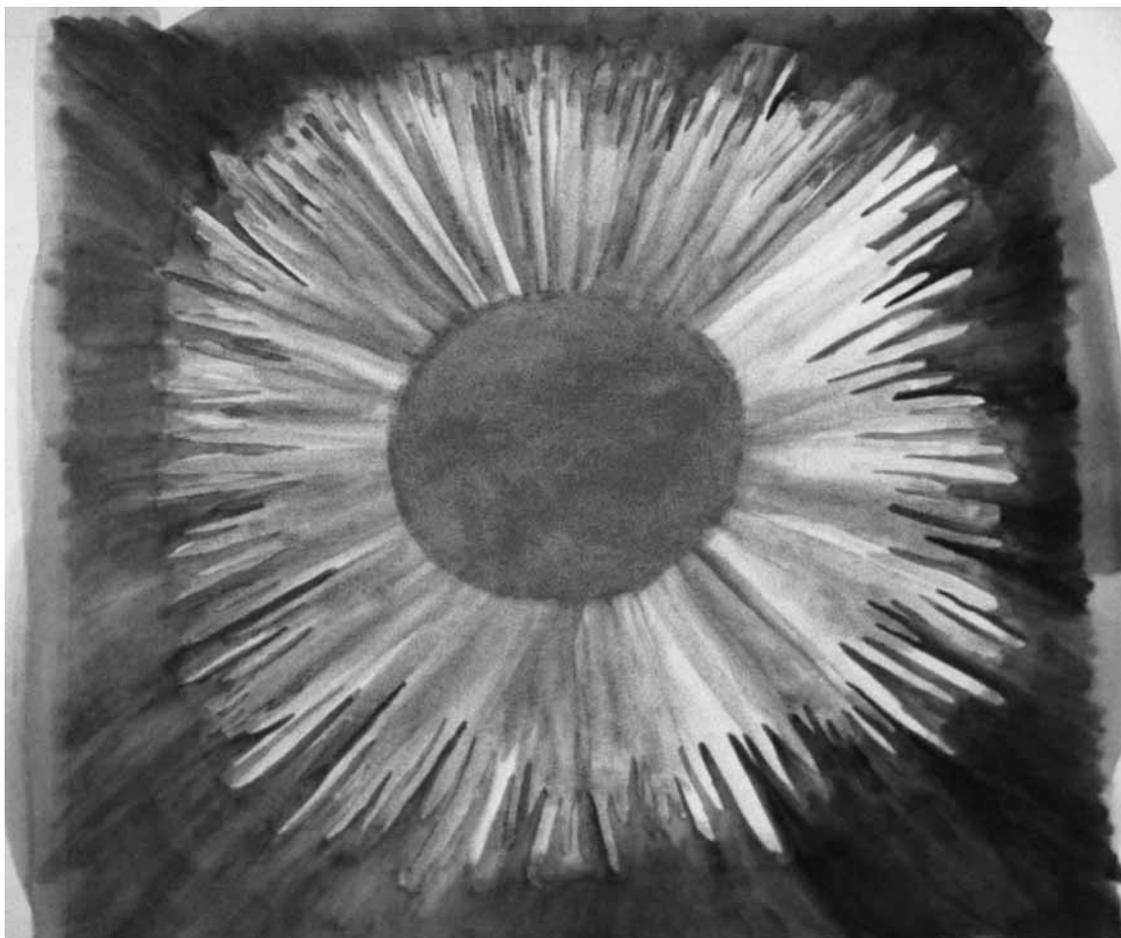
# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

---

## XXIX REUNIÓN ANUAL

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



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

**VOL. 8, Nº 2**

mayo / agosto 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 2**

mayo / agosto 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).

Edición: 1000 ejemplares.

Se imprimió en Graphic Team. Cullen 1340, Rosario (SF), Argentina.

## 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).

**Haraldo 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 Musculoqueléticas, 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.

**XXIX Reunión Anual  
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

**23-25 de agosto de 2012  
Salguero Plaza, sito en Salguero 2686  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina**



**COMISIÓN DIRECTIVA**

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

***Presidente***

Dra. Ana María Galich

***Vicepresidente***

Dra. Virginia Massheimer

***Secretaria***

Dra. Elisa Isabel Cambiazzo

***Tesorera***

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

**Comisiones Especiales**

***Revista AAOMM***

Dr. Ariel Sánchez

***Densitometría***

Dra. Mirena Buttazzoni

***Maestría en Osteología y homologación***

Dra. Luisa Plantalech

***Página web***

Dr. Lucas Brun

***Subsidios y Premios***

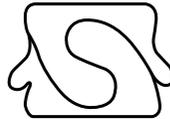
Dra. María Lorena Brance



## AAOMM es miembro de



*International  
Osteoporosis  
Foundation*



**Sociedad Iberoamericana  
de Osteología y  
Metabolismo Mineral**



*International  
Bone and  
Mineral Society*



*European Calcified  
Tissue Society*

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

---

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	57
<b>COMITÉ EVALUADOR</b>	58
<b>INVITADOS EXTRANJEROS</b>	59
<b>INVITADOS NACIONALES</b>	59
<b>AUSPICIOS</b>	60
<b>EDITORIAL / Editorial</b>	
<hr/>	
<b>Palabras de bienvenida</b> <i>Welcome message</i> Ana María Galich	61
<b>PROGRAMA CIENTÍFICO XXIX REUNIÓN ANUAL AAOMM</b>	63
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals</b>	
<hr/>	
<b>Modificaciones densitométricas, geométricas y de redistribución de la masa ósea del cuello femoral asociadas a la edad evaluadas por DXA.</b> <i>DXA evaluating different modifications of the femoral neck related to age: Densitometric and geometric changes, and redistribution of bone mass.</i> Haraldo Claus-Hermberg, María P. Lozano, Magdalena Rey, María P. Martínez, María J. Pozzo	72
<b>ACTUALIZACIONES / Reviews</b>	
<hr/>	
<b>Serotonina: un mensajero entre el cerebro, el intestino y el hueso.</b> <i>Serotonin: a messenger between the brain, the gut, and bone.</i> Ariel Sánchez	79



**ARTÍCULOS ESPECIALES / Special Articles**

---

**Importancia del entorno mecánico en la determinación biológica de la estructura ósea. Actualización del tema y análisis piloto de datos de individuos sedentarios y corredores.**

*Importance of the mechanical environment in the biological determination of bone structure. Update on the matter and preliminary analysis of data from sedentary individuals and runners.*

**Iván Yelin, Pablo Mortarino, Ricardo F. Capozza, Gustavo R. Cointry, Sara Feldman, Paola S. Reina, Laura M. Nocciolino, José L. Ferretti.**

86

**Posición de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) frente a un estudio que relaciona los suplementos de calcio con mayor riesgo de ataques cardíacos.**

101

**COMUNICACIONES LIBRES**

103

**RESÚMENES DE CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS**

127

**ÍNDICE DE AUTORES**

137

## **AGRADECIMIENTOS**

***BAGÓ***

***BIOSIDUS***

***DANONE S.A.***

***ELEA S.A.***

***ELI LILLY***

***GADOR S.A.***

***GlaxoSmithKline***

***MONTPELLIER***

***PABLO CASSARÁ***

***RAFFO***

***ROEMMERS***

***SERVIER***

***SPEDROG-CAILLON***



## COMITÉ EVALUADOR

Bagur Alicia (Argentina)	Millán José Luis (USA)
Bellido Teresita (USA)	Morelli Susana (Argentina)
Campusano Claudia (Chile)	Morosano Mario (Argentina)
Claus-Hermberg Haraldo (Argentina)	Negri Armando (Argentina)
Cointry Gustavo (Argentina)	Oliveri Beatriz (Argentina)
del Rio Luis (España)	Picotto Gabriela (Argentina)
Drnovsek Mónica (Argentina)	Plantalech Luisa (Argentina)
Dusso Adriana (España)	Plotkin Lilian (USA)
Ercolano Mónica (Argentina)	Pozzo María Josefina (Argentina)
Feldman Sara (Argentina)	Puche Rodolfo (Argentina)
Ferretti José Luis (Argentina)	Rey Paula (Argentina)
Frigeri Adriana (Argentina)	Rigalli Alfredo (Argentina)
Galich Ana María (Argentina)	Roldán Emilio (Argentina)
Guañabens Nuria (España)	Russo de Boland Ana (Argentina)
Guelman Rodolfo (Argentina)	Sánchez Ariel (Argentina)
Guglielmotti María B. (Argentina)	Santillán Graciela (Argentina)
Man Zulema (Argentina)	Sarli Marcelo (Argentina)
Mandalunis Patricia (Argentina)	Tolosa Nori (Argentina)
Mansur José Luis (Argentina)	Vega Eduardo (Argentina)
Massheimer Virginia (Argentina)	Weisinger José (Venezuela)
Messina Osvaldo (Argentina)	Zanchetta José (Argentina)

## INVITADOS EXTRANJEROS

Dr. Jorge B. Cannata-Andía  
Hospital Universitario Central de Asturias. España

## INVITADOS NACIONALES

Bagur Alicia	Martínez Marcela A.
Brance María Lorena	Massheimer Virginia
Britos Graciela	Morelli Susana
Buttazoni Mirena	Oliveri Beatriz
Cambiazzo Elisa I.	Olmedo Daniel
Cortelezzi Marta	Plantalech Luisa
Criscuolo Marcelo	Pozzo Josefina
del Valle Elisa	Reina Paola Soledad
Diehl María	Rigalli Alfredo
Drnovsek Mónica	Rodríguez Valeria Andrea
Ercolano Mónica	Rosa Diez Guillermo
Escudero Natalia	Salerni Helena
Ferretti José	Sánchez Ariel
Frigeri Adriana	Sandoval Marisa
Galich Ana María	Schurman León
Garzón Daniel E.	Sesta Mariela
Garzón Irene S.	Soto Carolina E.
González Diana	Tau Cristina
Goy Pascual Dante	Tolosa de Talamoni Nori
Guelman Rodolfo	Troiano Marina
Guglielmotti Beatriz	Vega Eduardo
Izbizky Gustavo	Zanchetta José
Krauss Juan	Zanchetta María Belen
López Emilio	Zeni Susana
Mandalunis Patricia	



## AUSPICIAN

Asociación Bioquímica Argentina (ABA)  
Asociación de Endocrinología y Metabolismo del Sur (ADEMS)  
Asociación Médica Argentina (AMA)  
Asociación Pampeana de Endocrinología y Metabolismo (APEM)  
Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FOEMO)  
Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)  
Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria (SAGG)  
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)  
Sociedad Argentina de Nefrología  
Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil  
Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)  
Sociedad Argentina de Radiología (SAR)  
Sociedad de Endocrinología de Neuquén y Río Negro  
Sociedad Platense de Endocrinología (SOPEN)  
Sociedad Uruguaya de Endocrinología y Metabolismo (SUEM)

## **EDITORIAL / Editorial**

# **PALABRAS DE BIENVENIDA**

Estimados colegas:

Tenemos el placer de darles la bienvenida a la XXIX Reunión Anual de AAOMM cumpliendo con los objetivos fundacionales de la sociedad: promover el desarrollo y el intercambio de los conocimientos de la investigación básica y clínica dedicados al metabolismo mineral y óseo desplegado en nuestro país.

El avance de la ciencia a ritmo vertiginoso nos obliga a abordar múltiples temas de interés en un escaso tiempo. En esta ocasión revisaremos la relación entre el aparato cardiovascular y el sistema óseo. Abordaremos nuevos conceptos en la fisiopatología de la enfermedad ósea relacionada con el envejecimiento y la alteración de la función renal. Contaremos con la presencia del Dr. Jorge Cannata Andía (Hospital Central de Asturias, España).

Igualmente tendremos 4 simposios multidisciplinarios con la participación de destacados especialistas de nuestro medio. Uno, relacionado con las calcificaciones vasculares y la enfermedad ósea. Otro, sobre marcadores de remodelado óseo con un enfoque bioquímico y clínico muy actualizado. En otro, considerando la importancia de la vitamina D, abordaremos su uso en la embarazada y en el recién nacido.

Continuaremos manteniendo el simposio de jóvenes investigadores argentinos, donde se presentarán trabajos destacados de grupos integrantes de AAOMM desde sus orígenes.

Como novedad, actualizaremos en una mesa redonda diferentes estrategias de tratamiento para osteoporosis en base a un caso clínico. Para ello se han convocado prestigiosos expertos argentinos. El objetivo es brindar un marco práctico, de alto nivel y motivar a la discusión, principalmente a los jóvenes profesionales asistentes.

Como es nuestra costumbre, seguiremos con el trabajo interdisciplinario, particularmente con odontólogos interesados en el tema óseo, con una conferencia sobre mecanismos de oseointegración y biomateriales.

Asimismo en esta reunión presentaremos las Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2012, resultante del trabajo mancomunado de representantes de nuestra sociedad (AAOMM) y de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO). El objetivo es contar con una herramienta práctica para el clínico y el especialista de ayuda en el momento de tomar decisiones.

Tendremos 5 sesiones para las comunicaciones orales de trabajos de investigación clínica



y básica. La última sesión está destinada exclusivamente a los trabajos seleccionados para premio. Destacamos la calidad y la cantidad productiva de AAOMM abarcando la biología celular, la genética, la biomecánica, la clínica, la bioquímica, el diagnóstico y la terapéutica de diferentes enfermedades óseas.

Realizaremos, además, el Curso de Densitometría Ósea con la participación de excelentes docentes. Como es costumbre de los últimos años, se presentarán casos clínicos de interés en densitometría para motivar la participación del público, enriqueciendo de esa manera el aporte práctico de dicho curso.

Finalmente contaremos con 3 simposios de la industria destinados a la revisión de los tratamientos actuales para la osteoporosis a cargo de expertos argentinos.

Destacamos que esta reunión es posible gracias a la colaboración económica de la industria a quienes agradecemos enormemente y a la participación desinteresada de los disertantes.

Agradezco profundamente a todos los integrantes de la CD por el esfuerzo, el apoyo y la ayuda recibidos durante todo este período de ardua labor.

**DRA. ANA MARÍA GALICH**  
*Presidente de AAOMM*  
*Buenos Aires, Agosto de 2012*

**XXIX Reunión Anual  
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

**23-25 de agosto de 2012  
Salguero Plaza, sito en Salguero 2686  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina**



JUEVES 23 de AGOSTO	
07.30 - 08.30 hs	Acreditación
08.30 - 10.00 hs	<b>Comunicaciones Libres</b>
10.00 - 10.15 hs	Intervalo
10.15 - 11.15 hs	<b>Conferencia: Conexiones entre el sistema cardiovascular y la salud ósea</b>
11.15 - 11.35 hs	Intervalo
11.35 - 13.05 hs	<b>Simposio: Calcificaciones vasculares y enfermedad ósea.</b>
13.05 - 14.00 hs	<b>Simposio Glaxo: La evidencia de denosumab según el perfil del paciente con osteoporosis postmenopáusica</b>
14.00 - 14.30 hs	Receso
14.30 - 15.45 hs	<b>Comunicaciones Libres</b>
15.45 - 16.30 hs	<b>Conferencia: Mecanismo de oseointegración y biomateriales en odontología.</b>
16.30 - 16.45 hs	Intervalo
16.45 - 18.00 hs	<b>Simposio: Marcadores óseos de formación y resorción: Utilidad clínica actual.</b>
18.00 - 18.15 hs	Intervalo
18.15 - 19.00 hs	<b>Posición oficial: Presentación de las guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2012.</b>
19.00 - 19.45 hs	<b>Simposio Biosidus: Teriparatida: terapia osteoanabólica, cuándo y por qué utilizarla.</b>
19.45 - 21.00 hs	<b>Asamblea AAOMM</b>
21.00 hs	Cóctel de bienvenida



VIERNES 24 de AGOSTO	
08.30 - 10.00 hs	<b>Comunicaciones Libres</b>
10.00 - 10.15 hs	Intervalo
10.15 - 11.15 hs	<b>Conferencia: Avances en la etiopatogenia y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral: papel de la edad y de la disminución de función renal.</b>
11.15 - 11.30 hs	Intervalo
11.30 - 13.00 hs	<b>Simposio de investigadores jóvenes</b>
13.00 - 14.00 hs	<b>Simposio Servier: Ranelato de Estroncio. Estrategias terapéuticas en pacientes con osteoporosis y comorbilidades.</b>
14.00 - 14.15 hs	Receso
14.15 - 15.00 hs	<b>Comunicaciones Libres</b>
15.00 - 16.15 hs	<b>Mesa redonda: Actualizaciones del tratamiento de osteoporosis: Enfoque práctico.</b>
16.15 - 16.30 hs	Intervalo
16.30 - 17.30 hs	<b>Simposio: Vitamina D en el embarazo y la infancia.</b>
17.30 - 17.45 hs	Intervalo
17.45 - 18.45 hs	<b>Comunicaciones Libres: Presentación de Trabajos a Premio</b>
19.00 hs	Entrega de Premios

SÁBADO 25 de AGOSTO Curso de Densitometría 2012	
08.00 - 08.50 hs	Acreditación
08.50 - 09.00 hs	Palabras de apertura.
09.00 - 10.00 hs	<b>DMO: Fundamentos de las Diferentes Técnicas Disponibles</b>
10.00 - 10.45 hs	<b>Control de Calidad en DXA. Implicancia en la práctica clínica</b>
10.45 - 11.15 hs	Intervalo
11.15 - 11.45 hs	<b>Densitometría Planar (DXA): Consideraciones Técnicas. Diferentes sitios a estudiar. La adquisición y el análisis posterior. Importancia del técnico en cada paso</b>
11.45 - 12.15 hs	<b>Microtomografía de alta resolución (microTAC). Consideraciones Técnicas. Sitios a estudiar, análisis. Aplicación clínica</b>
12.15 -13.00 hs	<b>Casos clínicos</b>
13.00 hs	<b>Cierre de la jornada. Conclusiones.</b>

**XXIX Reunión Anual  
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

**23-25 de agosto de 2012  
Salguero Plaza, sito en Salguero 2686  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina**



**JUEVES 23 DE AGOSTO**



07.30-08.30 hs: **Acreditación**

08.30-10.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

*Presidente:* Dra. Susana Zeni

*Secretaria:* Dra. María Lorena Brance

**CL1. Asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportados por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas.**  
Botticella F, Cámpora MV, Ferro J, Scibona F, Villalba J, Torresani ME.

**CL2. Efecto de la acción de prebióticos sobre la biodisponibilidad de calcio en un modelo de osteopenia establecida.**  
Bryk G, Gonzales-Chaves MMS, Rio ME, Somoza J, Orzuza R, Portela Pita ML, Zeni SN.

**CL3. Relación entre masa ósea, esteroides sexuales y parámetros antropométricos en población masculina.**  
Costanzo PR, Suárez SM, De Benito A, Garay K, Lapidés L, Tamborenea MI, Galich AM, Knoblovits P.

**CL4. Recuperación rápida de la masa ósea postparatiroidectomía en un adolescente de 15 años de edad con adenomas de paratiroides.**  
Viterbo G, Tau C, Ayarzabal V, Felipe L, Belgorosky A.

**CL5. Dieta aterogénica: su impacto sobre la tibia de rata.**  
Nuñez F, Gubert MJ, Gómez Echarren MP, Rodríguez P, Friedman SM, Gamba CA.

**CL6. Bioequivalencia y diferencias entre formulaciones sólidas y líquidas de un bisfosfonato.**  
Gómez Acotto C, Antonelli C, Flynn D, Mc Daid D, Roldán EJA.

**CL7. Efecto de la yerba mate sobre el tejido óseo en ratas.**  
Brun LR, Lombarte M, Brance ML, Moreno H, Maher C, Retamozo C, Rigalli A.

**CL8. Relación entre pérdida de talla y densidad mineral ósea de mujeres adultas.**  
Squillace C, Oliva ML, Alorda B, Belén L, Maffei L, Rossi ML, Torresani ME.



**CL9. Efectos positivos de altas dosis de olpadronato sobre el diseño, la tenacidad y la resistencia del fémur de rata, independientes de la mineralización y la rigidez del tejido.**

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

10.00-10.15 hs: **INTERVALO**

10.15-11.15 hs: **CONFERENCIA: Conexiones entre el sistema cardiovascular y la salud ósea.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía (Hospital Universitario Central de Asturias, España)

*Presidente:* Dr. Guillermo Rosa Díez

11.15-11.35 hs: **INTERVALO**

11.35-13.05 hs: **SIMPOSIO: Calcificaciones vasculares y enfermedad ósea.**

*Presidente:* Dra. Elisa del Valle

*Secretaria:* Dra. Josefina Pozzo

11.35-12.00 hs: Calcificaciones vasculares y enfermedad renal. Dr. Jorge B. Cannata Andía.

12.00-12.25 hs: Calcificaciones vasculares y su nexa con el hueso. Dr. Juan Krauss

12.25-12.50 hs: Osteoporosis como predictor de enfermedad cardiovascular. Dra. Diana González.

12.50-13.05 hs: Preguntas

13.05-14.00 hs: **SIMPOSIO Glaxo: La evidencia de denosumab según el perfil del paciente con osteoporosis postmenopáusica**

Aplicación clínica en la postmenopausia.

Dra. Alicia Bagur

Aplicación clínica en la paciente añosa.

Dra. Beatriz Oliveri

13.00-14.30 hs: **ALMUERZO**

14.30-15.45 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

*Presidente:* Susana Morelli

*Secretaria:* Mirena Buttazoni

**CL10. Mineralización ósea en niños con trastornos motores: la determinación de la densidad mineral ósea en las piernas por DXA, puede ser una herramienta útil.**

Cassinelli HR, Troiano M, Rey R, Bergadá I.

**CL11. Evaluación de la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses del uso de ranelato de estroncio (RS) en pacientes previamente tratadas con bisfosfonatos (BP).**

Premrou MV, Pelegrin C, Torrecilla I, Maffei L.

**CL12. Receptores P2 modulan la migración y diferenciación celular en cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata.**

Ayala Peña VB, Laiuppa JA, Santillán GE.

**CL13. La disminución de la absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus transcurre con alteración del sistema antioxidante.**

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

**CL14. Evaluación de la micro arquitectura ósea por tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos.**

Longobardi VC, Zanchetta MB, Silveira F, Del Valle E, Spivacow R, Bogado C, Zanchetta JR.

**CL15. Análisis biomecánico de hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con monofluorofosfato y zoledronato.**

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

**CL16. Osteomalacia hipofosfatemica inducida por tumor mesenquimático.**

Canteros TM, Aponte LA, Ayerza MA, Morandi AA, Roitman P, Plantalech L.

15.45-16.30 hs: **CONFERENCIA: Mecanismo de oseointegración y biomateriales en odontología.**

Dra. Beatriz Guglielmotti y Dr. Daniel Olmedo

*Presidente:* Dra. Patricia Mandalunis

16.30-16.45 hs: **INTERVALO**

16.45-18.00 hs: **SIMPOSIO: Marcadores óseos de formación y resorción: Utilidad clínica actual.**

*Presidente:* Dra. Elisa I. Cambiazzo

*Secretaria:* Dra. Nori Tolosa de Talamoni

16.45-17.05 hs: Marcadores óseos: 60 años de evolución. Dra. Susana Zeni

17.05-17.25 hs: Importancia clínica de los marcadores. Periodicidad de los controles.  
Dra. Josefina Pozzo

17.25-17.45 hs: Osteocalcina: Resurgimiento de una molécula. Dra. Marta Cortelezzi

17.45-18.00 hs: Preguntas

18.00-18.15 hs: **INTERVALO**

18.15-19.00 hs: **POSICIÓN OFICIAL**

**Presentación de las Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la Osteoporosis 2012.**

Dr. Ariel Sánchez - Dra. Alicia Bagur

*Presidente:* Dra. Luisa Plantalech

*Secretaria:* Dra. Mónica Ercolano

19.00-19.45 hs: **SIMPOSIO Biosidus: Teriparatida: terapia osteoanabólica, cuándo y por qué utilizarla.**

Hormona paratiroidea: un biofármaco que tiene desarrollo nacional.

Dr. Marcelo Criscuolo

PTH: indicaciones en el tratamiento de la osteoporosis y otros usos no convencionales.

Dr. Rodolfo Guelman.

19.45-21.00 hs: **Asamblea AAOMM**

21.00 hs: **Cóctel de Bienvenida**



VIERNES 24 DE AGOSTO



8.30-10.00 hs:

**COMUNICACIONES LIBRES**

*Presidente:* Dra. Virginia Massheimer

*Secretaria:* Dra. Adriana Frigeri

**CL17. Encuesta de satisfacción sobre el uso de carbonato de calcio en forma de emulsión (Pluscal Mousse®) en pacientes pediátricos.**

Cassinelli HR, Troiano M, Lombardo M, Garrido R.

**CL18. Evaluación de la porosidad intracortical y la resistencia óseas en mujeres postmenopáusicas con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.**

Zanchetta MB, Silveira F, Diehl M, Buttazzoni M, Galich AM, Zanchetta JR.

**CL19. Osteoporosis inducida por corticoides: tratamiento preventivo en la población de un sistema cerrado de salud.**

Carrizo C, Vidal G, Plantalech L.

**CL20. ¿La hipercolesterolemia nutricional agrava la enfermedad periodontal?**

Costa OR, Antona ME, Martínez Reinoso J, Ferreira Monteiro AG, Zeni SN, Zago V, Friedman SM, Macri EV.

**CL21. Estado dentario y su relación con el estado nutricional de calcio y vitamina D.**

Antonenko O, Sánchez GA, Brito G, Losino G, Somoza J, Suárez CG, Zeni SN.

**CL22. Implantes de matrices híbridas promueven la regeneración tisular en lesiones óseas femorales de conejo.**

Goy DP, Gorosito E, Coletta DJ, Costa HS, Mortarino P, Acosta Pedemonte N, Toledo J, Abranson D, Zingoni N, Mansur HS, Jamin A, Pereira MM, Battaglino R, Feldman S.

**CL23. Adherencia a SIBOMM (2009) para DXA en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años.**

Saraví FD.

**CL24. Alteraciones de la reabsorción ósea en un modelo de intoxicación con plomo y periodontitis experimental. Estudio histomorfométrico.**

Mitre PI, Meheris HE, Garat JA.

10.00-10.15 hs:

**INTERVALO**

10.15-11.15 hs:

**CONFERENCIA: Avances en la etiopatogenia y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral: papel de la edad y de la disminución de función renal.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía (Hospital Universitario Central de Asturias, España).

*Presidente:* Dra. Beatriz Oliveri

11.15-11.30 hs:

**INTERVALO**

11.30-13.00 hs:

**SIMPÓSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES**

*Presidente:* Dra. Cristina Tau

*Secretaria:* Dra. María Diehl

Resultados de una terapéutica anabólica y antiresortiva secuencial sobre el tejido y resistencia ósea. Dra. María Lorena Brance

Matrices sintéticas en la ingeniería de tejido óseo. Dr. Pascual Dante Goy

Transformación ósea de lesiones vasculares: rol del fitoestrógeno genisteína. Dra. Marisa Sandoval

Efectos del ácido ursodeoxicólico sobre la absorción intestinal de calcio. Dra. Valeria A. Rodríguez

Influencia muscular sobre la distribución del tejido cortical humano en función de su disponibilidad y su calidad mecánica. Dra. Paola Soledad Reina

Drogas antiosteoporóticas: efecto sobre tejido óseo y médula ósea. Dra. Natalia Escudero

Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para estimar la ingesta en mayores de 65 años. Lic. Graciela Britos

13.00-14.00 hs: **SIMPÓSIO Servier: Ranelato de Estroncio. Estrategias terapéuticas en pacientes con osteoporosis y comorbilidades.**

*Presidente:* Dr. León Schurman

13:00-13:05 hs: Introducción. Dr León Schurman.

13:05-13:20 hs: Caso Clínico 1: Osteoporosis. Dr. Ariel Sánchez.

13:20-13:35 hs: Caso Clínico 2: Consolidación de fracturas. Dra. María Diehl.

13:35-13:50 hs: Caso Clínico 3: Tratamiento post bisfosfonatos. Dra. Helena Salerni.

13:50-14:00 hs: Discusión y conclusiones. Dr. León Schurman.

13.00-14.15 hs: **ALMUERZO**

14.15-15.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

*Presidente:* Dr. José Ferretti

*Secretaria:* Dra. Mónica Drnovsek

**CL25. Resultados a tres años del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas con ranelato de estroncio.**

Sarli M, Rey P, Spivacow R, Negri A.

**CL26. Evaluación de la masa ósea y niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea.**

Brance ML, Brun LR, Chiarpenello J, Sánchez A, Abdala M, Oliveri B.

**CL27. Interfase óseo-vascular: rol de los andrógenos.**

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

**CL28. El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) estimula las vías mitogénicas de MAP quinasa en células de cáncer de colon humano.**

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

15.00-16.15 hs: **MESA REDONDA**

**Actualizaciones del tratamiento de osteoporosis: Enfoque práctico.**

*Presidente:* Dr. José Zanchetta

*Secretaria:* Dra. Ana María Galich

15.00-15.15 hs: PTH recombinante. Dra. Luisa Plantalech

15.15-15.30 hs: Denosumab. Dra. Beatriz Oliveri

15.30-15.45 hs: Ácido zoledrónico. Dra. Helena Salerni

15.45-16.00 hs: Ranelato de estroncio. Dr. Ariel Sánchez

16.00-16.15 hs: Discusión y preguntas

16.15-16.30 hs: **INTERVALO**



16.30-17.30 hs: **SIMPOSIO: Vitamina D en el embarazo y la infancia.**

*Presidente:* Dra. Diana González

*Secretario:* Dr. Eduardo Vega

16.30-16.42 hs: Importancia de la vitamina D en la infancia. Dra. Cristina Tau

16.42-16.54 hs: Repercusión de la hipovitaminosis materna en el recién nacido. Dra. Marina Troiano

16.54-17.06 hs: ¿Correlacionan la Vitamina D en el embarazo y en recién nacido? Dra. Beatriz Oliveri

17.06-17.18 hs: ¿Es seguro el aporte de vitamina D y calcio durante el embarazo? Dr. Gustavo Izbizky

17.18-17.30 hs: Discusión y preguntas.

17.30-17.45 hs: **INTERVALO**

17.45-18.45 hs: **COMUNICACIONES LIBRES: Presentación de Trabajos a Premio**

*Presidente:* Dr. Alfredo Rigalli

*Secretario:* Dr. Rodolfo Guelman

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**CL29. Z-scorización original de curvas de referencia de “distribución/masa” y de “distribución/calidad” obtenidas por pQCT en la tibia humana para evaluar la eficiencia del mecanostato óseo en la clínica.**

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

**CL30. Diferencias en los parámetros de micro arquitectura de calidad ósea en osteodistrofia renal de bajo y alto recambio valorados por HR-pQCT.**

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Silveira F, Bogado CE, Zanchetta JR.

**CL31. Asociación de la densidad mineral ósea con los polimorfismos de los genes de VDR e IGF-1 en pacientes con hiperplasia adrenal congénita tratados con glucocorticoides.**

Díaz de Barboza G, Pérez A, Martín S, Miras M, Picotto G, Muñoz L, Carpentieri A, Sobrero G, Ochetti M, Silvano L, Signorino M, Rupérez C, Bertolotto P, Pellizas C, Montesinos M, Tolosa de Talamoni N.

**INVESTIGACIÓN BÁSICA**

**CL32. Glutamina previene la inhibición de la absorción intestinal de calcio desencadenada por menadiona mediante bloqueo del estrés oxidativo y la apoptosis de enterocitos.**

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

**CL33. Efecto del alendronato sobre los procesos celulares involucrados en calcificaciones ateroscleróticas.**

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

**CL34. Butionina-S,R-sulfoximina aumenta el efecto inhibitorio del 1,25(OH)2D3 sobre el crecimiento de células de cáncer de mama con diferentes fenotipos.**

Marchionatti A, Bohl L, Liaudat A, Picotto G, Rodríguez V, Narváez C, Welsh J, Tolosa de Talamoni N.

19.00 hs: **ENTREGA DE PREMIOS**

SÁBADO 25 DE AGOSTO



## VII° CURSO DE DENSITOMETRÍA PARA MÉDICOS Y TÉCNICOS EN DENSITOMETRIA

Coordinación General: *Dr. Daniel E. Garzón y Dra. Mirena Buttazzoni*

- 08:00-08:50 hs: Acreditación
- 08:50-09:00 hs: Palabras de apertura
- 09:00-10:00 hs: **DMO: Fundamentos de las Diferentes Técnicas Disponibles.**  
*Dr. Daniel E. Garzón - Dra. Irene S. Garzón - Lic. Emilio López*
- 10:00-10:45 hs: **Control de Calidad en DXA. Implicancia en la práctica clínica.**  
*Dr. Daniel E. Garzón*
- 10:45-11:15 hs: **INTERVALO**
- 11:15-11:45 hs: **Densitometría Planar (DXA): Consideraciones Técnicas. Diferentes sitios a estudiar. La adquisición y el análisis posterior. Importancia del técnico en cada paso.**  
*Técnicas: Srta. Marcela A. Martínez (H. Italiano) - Sra. Carolina E. Soto (CERIM)*
- 11:45-12:15 hs: **Microtomografía de alta resolución (microTAC). Consideraciones Técnicas. Sitios a estudiar, análisis. Aplicación clínica**  
*Dra. María Belén Zanchetta (IDIM) - Técnica: Mariela Sesta (IDIM)*
- 12:15-13:00 hs: **Casos clínicos.**  
*Dra. Mirena Buttazzoni - Dra. María Diehl - Dra. María Belén Zanchetta.*
- 13:00-13:05 hs: **Cierre de la jornada. Conclusiones.**



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# MODIFICACIONES DENSITOMÉTRICAS, GEOMÉTRICAS Y DE REDISTRIBUCIÓN DE LA MASA ÓSEA DEL CUELLO FEMORAL ASOCIADAS A LA EDAD EVALUADAS POR DXA

Haraldo Claus-Hermsberg,\* María P. Lozano, Magdalena Rey, María P. Martínez, María J. Pozzo

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

### Resumen

El espesor del hueso cortical del cuello femoral (CF) en mujeres adultas no es uniforme en todo su perímetro. En el sector superior el espesor es menor que en el sector inferior. Estas diferencias se observan ya en adultos jóvenes y se van incrementando con la edad. El objetivo del presente estudio fue examinar si DXA puede captar algunas de las transformaciones del CF mencionadas y descritas con métodos de imágenes en 3D más sofisticados. Métodos: se evaluaron en un estudio observacional y transversal 224 mujeres entre 34 y 88 años a las que se les realizó una densitometría ósea (DMO) de la cadera izquierda con un equipo Lunar Prodigy. Se midieron DMO, contenido mineral óseo (CMO) y área

(A) del CF y CMO del sector superior (CMO<sub>sup</sub>) e inferior (CMO<sub>inf</sub>) del mismo. La relación entre estos dos últimos se expresó como el índice CMO<sub>sup</sub>/inf. Resultados: el índice CMO<sub>sup</sub>/inf fue menor a 1 en toda la población. El CMO del CF disminuyó con la edad en forma asimétrica. El CMO<sub>sup</sub> fue un 17% menor en el grupo correspondiente al cuartilo de mayor edad con respecto al de menor edad, mientras que esa diferencia fue solo 8% en el CMO<sub>inf</sub>. Como consecuencia de ello el índice CMO<sub>sup</sub>/inf disminuyó al avanzar la edad. El peso se correlacionó positivamente con el CMO<sub>inf</sub> y con el CMO<sub>sup</sub>, pero con pendientes distintas (coeficiente de regresión 0,015 y 0,006 respectivamente), por lo que su relación con el índice CMO<sub>sup</sub>/inf resultó inversa. El peso y el A –y por lo tanto el ancho

\* Correo electrónico: [hclaus@fibertel.com.ar](mailto:hclaus@fibertel.com.ar)

del CF– correlacionaron positivamente. El A también lo hizo con el CMOinf y el CMOsup individualmente, pero a semejanza del peso, con pendientes diferentes (0,48 y 0,21 respectivamente), por lo que también resulta inversa su relación con el índice CMOsup/inf. Edad, CMO, A y peso resultaron predictores independientes significativos de CMOsup/inf en análisis multivariado:  $R^2$  ajustado = 0,35,  $p < 0,001$ . Conclusión: el CMO del CF disminuye con la edad, siendo esta pérdida de masa ósea mayor en su sector superior. El peso, posiblemente mediante un efecto anticatabólico y estímulo de la aposición subperióstica (que se manifiesta por un aumento del ancho del CF) mitiga la pérdida de masa ósea del CF, siendo este efecto más marcado en su sector inferior. Cualitativamente, estos resultados obtenidos por DXA son coherentes con observaciones basadas en otros métodos de estudio.

**Palabras clave:** osteoporosis; DXA; cuello femoral; hueso cortical; grosor

### Summary

#### **DXA EVALUATING DIFFERENT MODIFICATIONS OF THE FEMORAL NECK RELATED TO AGE: DENSITOMETRIC AND GEOMETRIC CHANGES, AND REDISTRIBUTION OF BONE MASS**

*Thickness of the femoral neck (FN) in adult women is not even all around its perimeter. The upper thickness is smaller than the lower one. Some studies have shown that such difference is already seen in young adults and increases with aging. The purpose of this study was to evaluate the capacity of DXA in capturing some of these modifications of the FN shown by sophisticated 3D methodologies. Methods: we designed an observational and transversal study including 224 women (34-88 years). Bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC), femoral neck area (A) and*

*BMC of upper (BMCu) and lower neck (BMCl) were assessed by Dual X-ray Absorptiometry (DXA, Lunar Prodigy) in every women. The relation upper/lower BMC was expressed as an index BMCu/l. Results: BMCu/l was  $< 1$  in all patients. BMC of femoral neck was reduced asymmetrically along life. BMCu was 17% smaller in the group belonging to the oldest quartile of age comparing to the youngest, meanwhile such difference was only 8% in the BMCl. Consequently the BMCu/l was reduced with aging. Weight correlated positively with BMC of the lower and upper neck but with different slopes (regression coefficient 0.015 and 0.006, respectively), showing an inverse correlation between weight and BMCu/l index. Weight and A –and consequently FN width– correlated positively, and so did A, with BMCl and BMCu individually, but similarly to weight with different slopes (0.48 and 0.21, respectively), also showing an inverse correlation between A and BMCu/l index. Age, BMC, area and weight resulted independent predictors of BMCu/l in multivariate analysis:  $R^2$  adjusted = 0.35;  $p < 0.001$ . Conclusions: BMC of femoral neck is reduced during aging, bone loss being higher in the upper portion of the FN. Weight mitigates bone loss of the femoral neck probably by an anticatabolic effect, and stimulating subperiostic apposition. This effect is more pronounced in the lower femoral neck. These findings, evaluated by DXA, are similar to those using other sophisticated methodologies.*

**Key words:** osteoporosis; DXA; femoral neck; cortical bone; thickness

### Introducción

El espesor del hueso cortical del cuello femoral (CF) en mujeres adultas no es uniforme en todo su perímetro. En el sector superior el espesor es menor que en el sector inferior. Los estudios dedicados a estudiar este aspecto de la estructura de la cadera encontraron que esta diferencia ya se observa en adultos



jóvenes y se va incrementando a lo largo de la vida. Estas observaciones resultaron de estudios *ex vivo* en fémures de cadáveres y del análisis de imágenes 3D de tomografía computada de alta resolución.<sup>1-4</sup> Es conocido que la remodelación ósea a nivel del cuello femoral, conduce a una disminución de su densidad mineral, más acelerada luego de la menopausia. A nivel tisular, esta evolución se caracteriza por una disminución y deterioro de la textura trabecular, tunelización y reabsorción endocortical y aumento de la porosidad cortical, proceso que es en parte compensado por un simultáneo depósito y expansión de hueso subperióstico con aumento de su diámetro.<sup>3,5-7</sup> La creciente asimetría de la estructura interna del cuello femoral sería la consecuencia de una disparidad cuantitativa en la asociación de estos dos procesos, catabólico y anabólico, en sus respectivos sectores superior e inferior. Desde un punto de vista biomecánico estas observaciones representarían una adaptación a las mayores cargas compresivas sobre el sector inferior en relación a las tensiles en el sector superior provocadas durante la bipedestación y la marcha.<sup>8,9</sup> Aún reconociendo que DXA, la metodología disponible en la clínica diaria, tiene una limitada capacidad para evaluar características geométricas y estructurales, el objetivo del presente estudio fue examinar si la misma puede captar algunas de las transformaciones del CF mencionadas y descritas con métodos de imágenes en 3D más sofisticados.<sup>3,4</sup> En particular nos propusimos examinar los cambios de la DMO, el área y el CMO de todo el cuello femoral y el de su mitad superior e inferior en forma diferenciada asociados al avance de la edad, analizar sus interrelaciones y el efecto de características antropométricas básicas como la talla y el peso, en un grupo de mujeres comprendidas en un amplio rango de edad.

### Material y Métodos

En un estudio observacional y transversal, se

incluyeron 224 mujeres entre 34 y 88 años de edad a las que se les realizó una DMO de la cadera izquierda con un equipo Lunar Prodigy.

Se midieron densitometría ósea (DMO), contenido mineral óseo (CMO) y área (A) del cuello femoral y CMO del sector superior e inferior del mismo (CMOsup y CMOinf respectivamente). El programa del equipo determina un área de interés para la obtención de los datos de la región "cuello femoral" que se corresponde a un rectángulo cuyos lados paralelos al eje del cuello miden por defecto 1,5 cm, por lo que las diferencias de área están dadas por el ancho del cuello. El eje es trazado en forma casi equidistante del periostio superior e inferior a lo largo del cuello, siendo la media de la razón Área sup/Área inf  $0,97 \pm 0,02$  (coeficiente de variación 2%). También se registraron talla y peso.

**Análisis y estadística:** el CMOsup y CMOinf se relacionaron como un parámetro por la razón CMOsup/inf (*índice CMOsup/inf*). Estadística descriptiva. Test de regresión de Pearson para analizar la relación entre variables continuas. Las diferencias del descenso relativo (porcentuales) del CMOsup comparado con el del CMOinf entre las mujeres categorizadas en el cuartilo etario inferior y el cuartilo etario superior se expresan con sus correspondientes intervalos de confianza (IC). Análisis multivariado con el índice CMOsup/inf como variable dependiente de todas las covariables significativas en los análisis univariados.

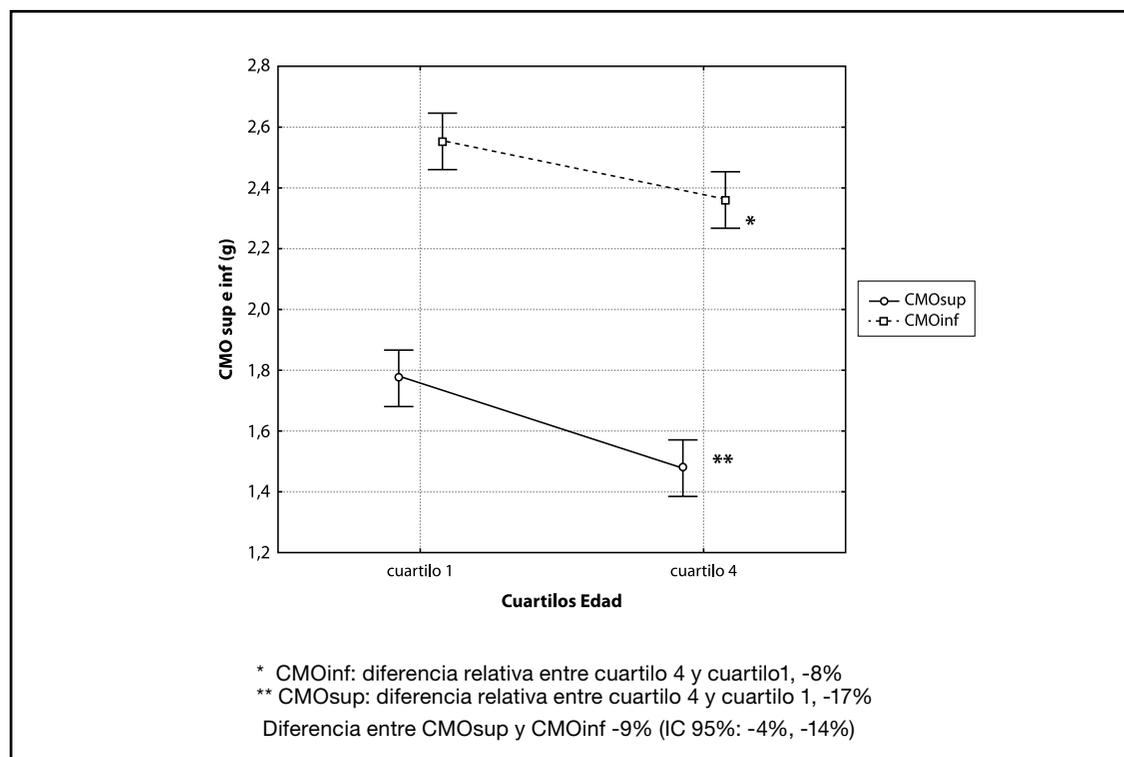
### Resultados

La edad media  $\pm$  DS de las 244 mujeres estudiadas fue de  $62,8 \pm 12$  años, abarcando un amplio rango de edad: (34 -88 años). La distribución de la DMO edad específica del CF se corresponde con la de la población femenina general: Z-score:  $0,07 \pm 0,86$  (rango: -1,9 a 2,4). El índice CMOsup/inf fue menor de 1 en todas las mujeres (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y de las variables del cuello femoral de la población estudiada. n=224 (media±DS)

Edad (años)	62,8±12
Talla (cm)	158±7
Peso (kg)	65±10
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,845±0,12
Z-score [rango]	0,07±0,86 [-1,9/2,4]
CMO (g)	4,03±0,63
Área (cm <sup>2</sup> )	4,78±0,35
CMOsup (g)	1,6±0,3
CMOinf (g)	2,43±0,35
Índice CMOsup/inf	0,65±0,069

DMO, CMO, CMOsup y CMOinf descendieron mientras que el área (A) aumentó con la edad (Tabla 2). El CMOsup y CMOinf descendieron en forma asimétrica, por cuanto, mientras el CMOsup resultó un 17% menor en el cuartilo de edad mayor que en el menor, el CMOinf descendió sólo un 8% entre ambos grupos de edad (diferencia: -9%, IC 95%: -4%; -14%) (Figura 1). Consecuentemente CMOsup/inf correlacionó negativamente con la edad (Tabla 2). DMO, CMO, A, CMOsup y CMOinf correlacionaron positivamente con el peso, pero el índice CMOsup/inf correlacionó negativamente debido a los diferentes coeficientes de regresión individuales: 0,015 y 0,006 para el CMOinf y CMOsup, respectivamente. CMOsup/inf correlacionó positivamente con DMO y CMO e inversamente con A, esto último debido a que –a semejanza del peso– el coeficiente de regresión (positivo para ambos) es mayor para el CMOinf (0,48) que para el CMOsup (0,21) (Tabla 3).



**Figura 1.** CMOsup y CMOinf en mujeres correspondientes al primer y cuarto cuartil de edad.



**Tabla 2.** Coeficientes de correlación (r) entre variables densitométricas y edad, peso y talla. \* p<0,001

	Edad	Peso	Talla
DMO	-0,5*	0,24*	0,32*
CMO	-0,32*	0,37*	0,45*
Área	0,29*	0,3*	0,29*
CMOsup	-0,42*	0,22*	0,37*
CMOinf	-0,22*	0,45*	0,45*
Índice CMOsup/inf	-0,43*	-0,23*	0,02 (ns)

**Tabla 3.** Coeficientes de correlación entre CMOsup, CMOinf y CMOsup/inf y mediciones densitométricas del cuello femoral. \* p<0,001

	DMO	CMO	Área
CMOsup	0,87*	0,93*	0,25*
CMOinf	0,79*	0,96*	0,48*
Índice CMOsup/inf	0,45*	0,3*	-0,24*

**Tabla 4.** Análisis de regresión multivariado de CMOsup/CMOinf

	$\beta$	p
Edad	-0,18	<0,001
Peso	-0,31	<0,001
CMO	0,46	<0,001
Área	-0,28	<0,001

R<sup>2</sup> ajustado: 0,35; p < 0,001

Edad, CMO, A y peso resultaron predictores independientes significativos de CMOsup/inf en el análisis multivariado: R<sup>2</sup> ajustado= 0,35; p<0,001 (Tabla 4).

#### Discusión

El presente estudio muestra que el CMO del CF disminuye con la edad, mientras que el peso, posiblemente mediante un efecto anti-

catabólico y estimulando la aposición subperióstica –que se manifiesta por un aumento del ancho del CF– tiende a frenar la pérdida de masa ósea del CF.

En concordancia con otras publicaciones, además del descenso del CMO, en el presente trabajo se observa que con el avance de la edad aumenta el A y como consecuencia de la relación que vincula a estas dos magnitudes, desciende la DMO del CF.<sup>5,6</sup> En todas las mujeres, el índice CMOsup/inf es menor a uno. La edad se asocia a una pérdida de CMO tanto en el sector superior como en el inferior, que en términos absolutos es similar en ambos pero significativamente mayor en términos relativos en el sector superior, en el intervalo de 21 años que separa al grupo del cuartil de menor edad con el de mayor edad. Estos hechos explican la disminución del índice con la edad. Mediciones realizadas con QCT en caderas de mujeres entre 25 y 85 años encontraron que el espesor cortical del CF disminuye con la edad en forma mucho más significativa en su perímetro superior que en el inferior.<sup>4</sup> Mediciones similares en caderas de cadáveres de individuos fallecidos entre los 29 y 90 años observaron que la asimetría en los cambios del espesor cortical del sector superior comparado con el inferior era incluso de distinto signo, pues mientras disminuía en el sector superior ocurría un aumento en el inferior en el transcurso del aumento de la edad.<sup>3</sup> En el presente estudio, a semejanza de otros, el peso se relacionó con un efecto anticatabólico de la masa ósea del CF que es más marcado en su sector inferior, por lo que el índice CMOsup/inf correlaciona inversamente con el peso.<sup>4,5</sup> En concordancia con otros autores y comunicaciones previas de nuestro grupo el peso también influyó positivamente el A en el sentido de que a mayor peso mayor A.<sup>5,6</sup> El CMO del CF a una determinada edad adulta es el resultado de una ecuación que incluye el pico de masa ósea alcanzado y el balance (neutro o negativo)

del proceso de remodelación y la aposición subperióstica experimentada a partir del pico de masa ósea.<sup>10-13</sup> Este último proceso implica al mismo tiempo una expansión de su perímetro y por lo tanto del A.<sup>10,11</sup> Tanto el CMO como el A del CF fueron capaces de explicar parcialmente el índice CMOsup/inf. El coeficiente de correlación del índice CMOsup/inf *versus* DMO del CF resultó más determinante que la de cada uno de sus componentes, lo que permite inferir que el CMO y A son determinantes independientes del índice. Los cambios del CMO y del A observables en asociación a la edad y el peso no serían el único mecanismo mediante el cual la edad y el peso influyeron en el índice. El análisis multivariado que incluye las cuatro variables (edad, peso, CMO y A) indica que todas son explicativas y contribuyen en forma independiente y significativa a la variabilidad del índice CMOsup/inf con un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,35$ .

La interpretación de los resultados y el análisis de los datos del presente estudio deben hacerse a luz de las limitaciones propias de la metodología DXA en su capacidad de aportar información estructural de cualquier región esquelética. Entre otras cosas no diferencia entre tejido óseo trabecular y compacto cortical, por lo que no sería apropiado equiparar estos resultados con los obtenidos por imágenes 3D, para interpretar que el índice CMOsup/inf es una representación específica de la relación del espesor cortical entre el sector superior e inferior del CF. Tampoco lo consideramos una contribución a consideraciones teóricas tendientes a entender procesos biomecánicos relacionados con la génesis de las fracturas del CF como lo propone el análisis estructural de imágenes 3D obtenidas por QCT de alta resolución del cuello femoral.<sup>1-4,13,14</sup> No obstante, los datos son cualitativamente similares y podemos concluir que no están en conflicto con los estudios referidos anteriormente y que inspiraron el presente.



Desde el punto de vista clínico, como corolario del presente estudio, es inevitable especular sobre el potencial aporte que el índice CMOsup/inf, fácilmente calculable con los datos que informan los equipos DXA de última generación, puede ofrecer para la estimación del riesgo de fractura del CF. En caso de confirmarse su utilidad para este fin se

justificaría investigar si factores hereditarios, metabólicos, estilo de vida –sedentarismo, profesión, actividad física, etc.– influyen en su determinación.

(Recibido: febrero de 2012.

Aceptado: marzo de 2012)

## Referencias

1. Boyce TM, Bloebaum RD. Cortical aging differences and fracture implications for the human femoral neck. *Bone* 1993; 14: 769-78.
2. Crabtree N, Lunt M, Holt G, et al. Hip geometry, bone mineral distribution, and bone strength in European men and women: the EPOS study. *Bone* 2000; 27: 151-9.
3. Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, et al. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005; 366: 129-35.
4. Poole KES, Mayhew PM, Rose CM, et al. Changing structure of the femoral neck across the adult female lifespan. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 482-91.
5. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, et al. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the third national health and nutrition examination survey dual-energy x-ray absorptiometry data. *J Bone Min Res* 2000; 15: 2297-304.
6. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Rey M, et al. Importancia relativa de las modificaciones del contenido mineral óseo y del área en la determinación del descenso de la densidad mineral ósea del cuello femoral en la posmenopausia. *Actual Osteol* 2010; 6: 9-15.
7. Thomas CD, Mayhew PM, Power J, et al. Femoral neck trabecular bone: loss with aging and role in preventing fracture. *J Bone Min Res* 2009; 24: 1808-18.
8. Lovejoy CO. Evolution of human walking. *Sci Am* 1988; 259: 118-25.
9. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distribution within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 252-61.
10. Seeman E. Periosteal bone formation: A neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003; 394: 320-3.
11. Orwoll ES, Orwoll S, Kohama S, et al. Periosteal bone formation and resorption are both active at the femoral neck: Mechanisms for change in bone size. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 1): S300.
12. Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 949-54.
13. Bell KL, Loveridge N, Power J, et al. Structure of the femoral neck in hip fracture: cortical bone loss in the inferoanterior to superoposterior axis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 111-9.
14. Crabtree N, Loveridge N, Parker M, et al. Intracapsular hip fracture and the region-specific loss of cortical bone analysis by peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1318-28.

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

## SEROTONINA: UN MENSAJERO ENTRE EL CEREBRO, EL INTESTINO Y EL HUESO

Ariel Sánchez\*

Centro de Endocrinología, Rosario

### Resumen

En los últimos años ha crecido el conocimiento sobre el papel de la serotonina en el recambio óseo. Parece haber un efecto dual, con la serotonina cerebral ejerciendo un efecto anabólico sobre el hueso y la serotonina intestinal frenando la función osteoblástica, pero han surgido controversias recientes al respecto. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ampliamente usados para tratar desórdenes afectivos, inducen osteopenia y aumentan el riesgo de fracturas. Se abre la posibilidad de intervenir farmacológicamente para modular la producción de serotonina intestinal como eventual tratamiento de la osteoporosis, pero falta todavía recorrer un largo camino para trasladar los hallazgos básicos a la clínica.

**Palabras clave:** serotonina; antidepresivos; osteoporosis; fracturas

### Summary

#### **SEROTONIN: A MESSENGER BETWEEN THE BRAIN, THE GUT, AND BONE**

*In the last few years there has been an accumulation of knowledge about the role of serotonin on bone turnover. There seems to be a dual effect, with brain serotonin having an anabolic influence on bone, and gut serotonin inhibiting osteoblastic function, although there is a recent controversy about this. Selective serotonin reuptake inhibitors, widely used to treat mood disorders, induce osteopenia and increase fracture risk. Approaches are being studied to modulate the production of gut serotonin as a possible treatment against osteoporosis. However, there is a long road ahead before translating basic findings to clinical practice.*

**Key words:** serotonin; antidepressants; osteoporosis; fractures

---

\* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina.  
Correo electrónico: [asanchez@cimero.org.ar](mailto:asanchez@cimero.org.ar)



## Introducción

La serotonina (5-hidroxitriptamina, ST) es una monoamina neurotransmisora, importante en el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular y el aparato digestivo. En el tubo digestivo la producen las células entero-cromafines, y regula la peristalsis.

Actúa vía receptores específicos (5-HTR) y entra a las células mediante transportadores ubicados en la membrana citoplasmática (5-HTT), dependientes de NaCl.<sup>1</sup>

## Origen de la serotonina

La ST proviene del metabolismo del aminoácido esencial triptofano, por acción de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH), de la cual hay 2 isoformas: Tph2, en SNC, y Tph1 en la periferia. La ST periférica representa el 95% del total, y no atraviesa la barrera hematoencefálica.<sup>2</sup>

## Papel de la serotonina en el SNC

Este neurotransmisor integra la modulación del balance energético y participa en la determinación del "tono" afectivo. Como ya se mencionó, la ST cerebral debe ser sintetizada por la Tph2, y alteraciones en esta enzima o en los transportadores o receptores de ST parecen ser responsables de diversos trastornos depresivos.<sup>3</sup> Ratones nulos para Tph2 no tienen ST cerebral, y desarrollan una osteoporosis severa. Yadav y col. concluyeron que la ST cerebral promueve la formación de hueso.<sup>4</sup>

En el SNC las vías serotoninérgicas suponen la liberación de ST en la parte terminal de los axones (mecanismo que requiere de los 5-HTT); la parte postsináptica de la unión nerviosa debe tener receptores específicos para recibir el mensaje químico. Parte de la ST liberada es recaptada por la parte presináptica de la unión interneuronal. Existen drogas que inhiben parcialmente la recaptación de ST. Estos inhibidores selectivos de la recaptación de ST son conocidos genéricamente como SSRIs, por su sigla en inglés.

## Rol de la serotonina en el hueso

Existen datos experimentales y observaciones clínicas que brindan apoyo a la noción de un rol fisiopatológico importante de la ST en la regulación de la masa ósea en animales y seres humanos.<sup>5</sup>

Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos expresan receptores funcionales de ST y 5-HTT (descubiertos independientemente en 2001 por Blizotes y col.<sup>6</sup> y Westbroek y col.<sup>7a</sup>). Los SSRIs actúan en el hueso de la misma manera que en el SNC.<sup>2</sup>

En osteoblastos, los agonistas del receptor de ST influyen la proliferación celular, potencian el activador proteico-1 inducido por PTH, y modulan la respuesta celular al estímulo mecánico. En osteocitos, la ST aumenta los niveles de AMPc y prostaglandina E<sub>2</sub>, que también participan en la transducción de estímulos mecánicos.<sup>1</sup> Hay 5 receptores de ST: solo el 1A, el 2<sup>a</sup>, el 1B y el 2B se expresan en osteoblastos, y durante la diferenciación de los osteoblastos únicamente aumenta la expresión de 5-HT<sub>2B</sub>R.

Los ratones deficientes en 5-HT<sub>2B</sub>R tienen osteopenia que se agrava con la edad, debido a menor formación ósea. Al contrario, los ratones deficientes en 5-HT<sub>1B</sub>R tienen una mayor masa ósea, gracias al aumento -en número y función- de los osteoblastos.<sup>1</sup>

Hay transportadores de ST en osteoclastos, pero solo en osteoclastos estimulados por el RANKL.<sup>3</sup> Ratones *knock out* para Tph1 a las 6 semanas de vida tienen mayor densidad mineral en esqueleto total que los testigos, debido a menor osteoclastogénesis. Experimentos *in vitro* mostraron que las células Tph1<sup>-/-</sup> cultivadas en presencia de potentes estimuladores osteoclastóticos (RANKL y M-CSF) generaban menos osteoclastos que las líneas salvajes, y este defecto podía ser subsanado mediante el agregado de ST al medio de cultivo.<sup>7b</sup>

## ¿Cuál es el origen de la serotonina en el hueso?

La ST podría ser sintetizada en hueso y actuar por mecanismos autocrinos y paracri-

nos. En células óseas se ha identificado el ARNm de la hidroxilasa-1 del triptofano, pero su nivel funcional es 1.000 veces menor que en el intestino. El origen de la ST ósea sería la ST libre que circula en plasma, o la transportada por las plaquetas.<sup>8</sup>

Algunas experiencias en roedores pueden ayudarnos a comprender el papel que juega la ST en el hueso. Pero antes es preciso recordar el papel de LRP5, proteína homóloga en mamíferos de Wnt -*wingless*- en *Drosophila*. Esta proteína modula el sistema Wnt/ beta-catenina en osteoblastos. LRP5 inhibe la expresión de la Tph1 en el duodeno; ésta –como ya dijimos– es una enzima clave en la biosíntesis de ST. Los ratones *Lrp5*<sup>-/-</sup> tienen alta expresión de Tph1 en las células enterocromafines intestinales y son severamente osteoporóticos. Cuando el gen de la beta-catenina se eliminó solo en el intestino, la masa ósea de estos ratones se restauró completamente.<sup>8</sup> Los autores de este trabajo proponen que la ST de origen duodenal es la mediadora de todos los efectos óseos de LRP5.

Pero en mayo de este año aparecieron dos artículos contradictorios: el del grupo de Gerard Karsenty (Universidad de Columbia) mostró que un inhibidor de la ST intestinal podía prevenir la osteopenia por castración en ratonas, y que además podía revertir la osteoporosis en ratonas castradas viejas. También pudo corregir la osteoporosis de ratones deficientes en LRP5.<sup>9</sup>

El grupo de Matthew Warman (Universidad de Harvard), también trabajando con ratones en los que se había inactivado el gen del LRP5, comprobó la baja masa ósea pero no pudo comprobar niveles elevados de ST circulante. Y en ratones con sobreexpresión del gene LRP5, había alta DMO pero sin cambios en la ST sérica. Además, ratones incapaces de sintetizar ST intestinal no mostraron anomalías óseas.<sup>10</sup>

Los más famosos osteólogos están perplejos ante estas discordancias. Sundeep Khosla

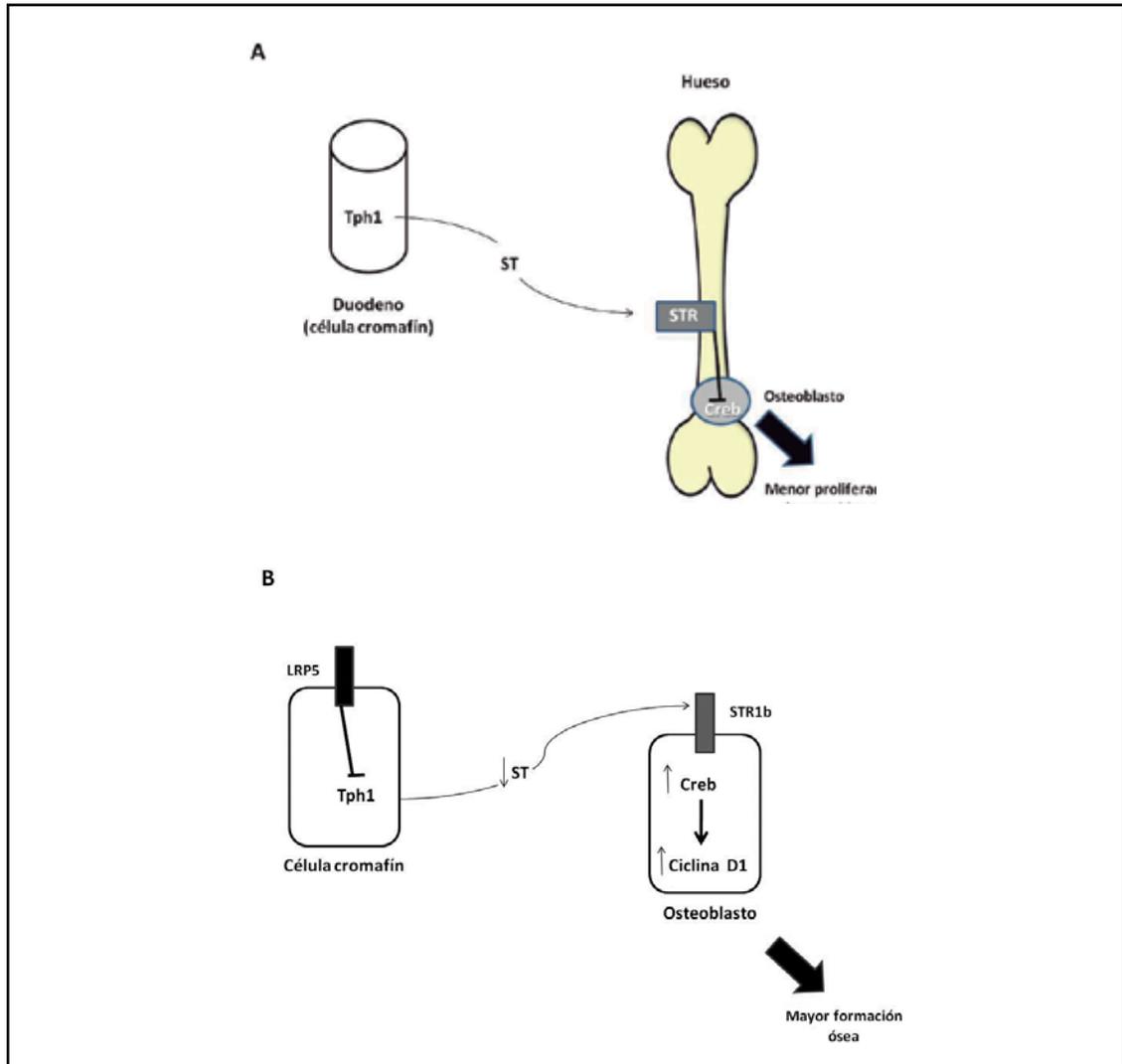
reconoce la seriedad de ambos laboratorios, y atribuye las discrepancias a diferencias en las técnicas de manipulación genética o de medición de ST sérica. En un simposio de la reunión anual de la ASBMR en Toronto en 2010, fui testigo de una acalorada discusión entre Warman y Patricia Ducy (integrante del grupo de Karsenty). La controversia mereció un comentario de Gina Kolata -una famosa periodista norteamericana especializada en la difusión de temas médicos- en el *New York Times*.<sup>11</sup>

También en el laboratorio Lexicon de los Estados Unidos están desconcertados por los hallazgos contradictorios de ambos grupos; un inhibidor específico de la ST intestinal, el LP533401, una pequeña molécula desarrollada por esa firma, había mostrado un potencial terapéutico muy interesante en los experimentos llevados a cabo en la Universidad de Columbia.

### **Habría un efecto dual de la serotonina sobre el hueso**

La ST periférica activa los 5-HTR de los osteoblastos, para inhibir la formación ósea. La ST del SNC inhibe la actividad simpática, aliviando el tono adrenérgico negativo sobre los osteoblastos y permitiendo la adquisición de hueso. La leptina producida por el tejido adiposo actuaría sobre centros del tallo encefálico, inhibiendo la Tph2, por lo que habría menor influencia de la ST sobre el hipotálamo ventromedial; al aumentar el tono simpático, los osteoblastos formarían menos hueso.<sup>12</sup>

Es sabido que cuando se altera el balance calórico se modifica la remodelación ósea; un buen ejemplo de esto es el profundo catabolismo óseo que se da en la anorexia nerviosa.<sup>12</sup> En el hueso, la ST inhibe la vía Creb (*cyclic-AMP responsive element binding protein*), con lo cual anula la función osteoblástica. LRP5 actúa entonces sobre las células intestinales –no en osteoblastos– para controlar la formación de hueso mediante una vía independiente de Wnt.<sup>13</sup> Ver la Figura 1.



**Figura 1.** A) La ST inhibe la vía Creb (*cyclic-AMP responsive element binding protein*), con lo cual anula la función osteoblástica. B) LRP5 aumenta la formación ósea inhibiendo la expresión de la hidroxilasa 1 del triptofano en el duodeno; ésta es una enzima clave en la biosíntesis de ST. Tph1: hidroxilasa del triptofano tipo 1, ST: serotonina, STR: receptor de serotonina, Creb: proteína ligante del elemento responsive a AMPc (modificado de ref. 13).

### Algunas observaciones clínicas

Los niños con el raro síndrome de osteoporosis/pseudoglioma tienen mutaciones puntuales en el gen *Lrp5* (con pérdida de función) y muestran altos niveles circulantes de ST.

Adultos con alta masa ósea tienen ganancia de función en ese gen.<sup>3</sup>

En una muestra poblacional de 275 mujeres, la ST sérica se correlacionó negativamente con la DMO areal en esqueleto total y colum-

na lumbar, y con la DMO volumétrica y total del cuello femoral. La ST también se correlacionó negativamente con el número y el grosor de las trabéculas en radio distal, y con el índice de masa corporal.<sup>14</sup>

Se ha encontrado una asociación positiva entre niveles eritrocitarios de triptofano y la DMO lumbar y femoral en hombres con osteoporosis idiopática; en el mismo trabajo también se halló una correlación positiva entre el triptofano de los eritrocitos por un lado, y el grosor trabecular y la tasa de aposición mineral por otro.<sup>15</sup>

Recientemente se ha comunicado un caso de severa osteoporosis con bajo recambio óseo en un varón de 55 años, atribuible a un tumor neuroendocrino pancreático productor de serotonina.<sup>16</sup>

### Depresión y hueso

Los pacientes tratados con SSRIs tienen una disminución de la DMO areal, y su tasa de pérdida ósea duplica la observada en pacientes depresivos tratados con tricíclicos.<sup>5</sup> Además, los pacientes crónicamente tratados con SSRIs tienen un riesgo de fractura que duplica el de los testigos.<sup>17</sup> Recientes observaciones indican que el cociente ajustado de probabilidades de tener fracturas aumenta progresivamente cuanto mayor es la afinidad de los antidepresivos por el receptor de ST.<sup>18</sup>

Por lo dicho, los SSRIs deberían ser agregados a la lista de fármacos con efecto deletéreo para la masa ósea. Los pacientes tratados crónicamente con estas drogas y con antipsicóticos de segunda generación (ASG) deberían estudiarse mediante densitometría ósea, sobre todo si tienen otros factores de riesgo.<sup>2</sup>

Los pacientes depresivos tienen los siguientes factores de riesgo de fractura:

Inactividad  
Inflamación  
Caídas

Menor exposición solar  
Hiper cortisolismo  
Hipogonadismo  
Pobre nutrición

Aunque hay respuestas variables a estas drogas por polimorfismos del 5HTT, el uso de SSRIs induce:

Menor formación ósea  
Mayor resorción ósea  
Caídas

Es lógico pensar que los SSRIs puedan aumentar la concentración local de ST en hueso. El riesgo fracturario se duplica en pacientes depresivos tratados con SSRIs.<sup>19,20</sup>

### Efectos óseos de los antipsicóticos de segunda generación (ASG)

Los ASG actúan bloqueando fuertemente el receptor 5HT<sub>2A</sub>, y más débilmente el receptor de dopamina D<sub>2</sub> (inducen aumento de la prolactina). La risperidona, p. ej., causa aumento de peso y síndrome metabólico, por un lado, y pérdida importante de la masa ósea por otro.<sup>12</sup> Los pacientes tratados crónicamente con ASG también deberían ser evaluados con densitometría ósea, sobre todo si tienen otros factores de riesgo.<sup>2,21</sup>

### Algunas dificultades en la comprensión de este nuevo modulador de la masa ósea<sup>3</sup>

- No se ha descrito osteoporosis secundaria en pacientes con síndrome carcinoide.
- ¿Cómo se explica el balance funcional entre el efecto proosteogénico de la ST del SNC y el efecto osteopenizante de la ST periférica?
- ¿Cómo integra el HVM los ciclos de luz/oscuridad y la ingesta calórica, para modular la masa ósea vía ST?
- ¿Cómo se pueden trasladar al hombre los experimentos murinos?
- ¿Es posible sintetizar moléculas anabólicas óseas que bloqueen la síntesis de ST periférica, o que aumenten la ST cerebral?



## Conclusión

La hipótesis de que la serotonina intestinal deprime la función osteoblástica y que sería posible inhibirla selectivamente con un medicamento para obtener un efecto anabólico óseo es atractiva. Hay evidencia experimental que favorece esta teoría.<sup>20,22</sup> Sin embargo, todavía falta la comprobación de los hallazgos

en modelos animales por parte de grupos independientes, y el traslado de los resultados de la investigación básica a pacientes con osteoporosis, con la adecuada evaluación del balance entre beneficios, costos y riesgos.<sup>20,23</sup>

(Recibido: enero de 2012. Aceptado: febrero de 2012).

## Referencias

1. Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 185-91.
2. Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4124-32.
3. Rosen CF. Serotonin rising — The bone, brain, bowel connection (Perspective). *N Engl J Med* 2009; 360: 957-9.
4. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009; 138: 976-89.
5. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin N Am* 2010; 48: 483-95.
6. Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wiren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001; 29: 477-86.
- 7a. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001; 276: 28961-8.
- 7b. Chabbi-Achengli Y, Coudert AE, Callebert J, Geoffroy V, Côté F, Collet C, de Vernejoul MC. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2567-72.
8. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008; 135: 825-37.
9. Inose H, Zhou B, Yadav VK, Guo XE, Karsenty G, Ducy P. Efficacy of serotonin inhibition in mouse models of bone loss. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2002-11.
10. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med* 2011; 17: 684-91.
11. Kolata G. 2 studies in conflict on growth of bone. *The New York Times*; May 23, 2011.
12. Kawai M, Rosen CF. Minireview: A skeleton in serotonin's closet? *Endocrinology* 2010; 151: 4103-8.
13. Yadav VK, Ducy P. Lrp5 and bone formation. A serotonin-dependent pathway. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1192: 103-9.
14. Mödder UI, Achenbach SJ, Amin S, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 415-22.
15. Pernow Y, Thorén M, Sääf M, et al. Associations between amino acids and bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2010; 47: 959-65.
16. Vilaca T, Yamamoto R, Carvalho A, Lazaretti-Castro M. Neuroendocrine tumor associated with severe osteoporosis in a

- male patient (Abstract). *Arch Osteoporos* 2012; 7(Suppl 1): S153.
17. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Research Group. The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-94.
  18. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TCG, van Staa TP, Leufkens HGM, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010; 47: 604-9.
  19. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010; 46: 13-7.
  20. Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2012. doi: 10.1002/jbmr.1554. [Epub ahead of print]
  21. Bliziotes M, Karsenty G, Levy S. Bone and selective serotonin reuptake inhibitors. Three perspectives. *Endocr News* 2011; 36(12): 22-7.
  22. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, et al. Inhibition of gut-derived serotonin synthesis: a potential bone anabolic treatment. *Nat Med* 2010; 16: 308-12.
  23. Goltzman D. LRP5, serotonin, and bone: complexity, contradictions, and conundrums (Commentary). *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1997-2001.



## ARTÍCULOS ESPECIALES / *Special Articles*

# IMPORTANCIA DEL ENTORNO MECÁNICO EN LA DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA ESTRUCTURA ÓSEA. Actualización del tema y análisis piloto de datos de individuos sedentarios y corredores.

Iván Yelin,<sup>1</sup> Pablo Mortarino,<sup>2</sup> Ricardo F. Capozza,<sup>2</sup> Gustavo R. Cointry,<sup>2</sup> Sara Feldman,<sup>3</sup> Paola S. Reina,<sup>2</sup> Laura M. Nocciolino, José L. Ferretti.\*<sup>2</sup>

1 Consultorios Yelin, Rosario; 2 Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Hospital del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; 3 Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

### Resumen

Este trabajo consta de dos secciones, que, en orden didáctico, exponen I. una actualización del conocimiento elemental actual sobre interrelaciones biomecánico-estructurales entre los huesos y su entorno mecánico, y II. una aplicación de esos conceptos al análisis y a la interpretación de datos tomográficos de varios indicadores osteomusculares obtenidos de individuos que sobrellevan habitualmente distintas intensidades de actividad física. En la sección de actualización, se destaca que el desarrollo de los esqueletos está determinado, en todos los vertebrados, por factores morfogenéticos y epigenéticos, y que, de estos últimos, prácticamente sólo intervienen moduladores mecánicos y endocrinometabólicos. Los moduladores mecánicos tienen efectos direccionales, y constituyen el *input* del *mecanostato* óseo, un sistema que regula la única propiedad ósea cibernéticamente

controlada en todos los esqueletos: la rigidez estructural de cada hueso, con alta especificidad regional. Los moduladores endocrino-metabólicos tienen efectos sistémicos, no direccionales, que modulan la mayoría de las funciones y propiedades óseas, pero que no participan en la regulación retroalimentada de ninguna de ellas. Se añade una referencia técnica a la metodología de pQCT que fundamenta su aplicabilidad al análisis del estado osteo-muscular humano de acuerdo con esas nuevas ideas.

En la sección de aplicaciones clínicas, se presentan algunos estudios tomográficos (pQCT) recientes de la tibia, efectuados en forma preliminar en varones y mujeres adultos, sanos, de hábitos sedentarios o crónicamente entrenados en carrera de larga distancia. Los resultados evidencian, en forma original, la importancia y la naturaleza vectorial de la influencia regulatoria del entorno mecánico sobre la estructura ósea; su vinculación con el *mecanos-*

\* Correo electrónico: [jlferretti@arnet.com.ar](mailto:jlferretti@arnet.com.ar)

tato en calidad de determinante del *input* del sistema, y su alta dependencia de la actividad de la musculatura regional en los individuos estudiados. También queda evidenciado el papel modulador del entorno sistémico, endocrino-metabólico, expresado en la observación de significativas diferencias sexuales de orden general en los efectos del ejercicio.

**Palabras clave:** Estructura ósea, mecanotato óseo, sistema músculoesquelético, tomografía ósea, pQCT, actividad física y hueso, biomecánica ósea.

### Summary

#### **IMPORTANCE OF THE MECHANICAL ENVIRONMENT IN THE BIOLOGICAL DETERMINATION OF BONE STRUCTURE.**

#### **Update on the matter and preliminary analysis of data from sedentary individuals and runners.**

*This paper presents two separate sections, dealing with I. a synthesis of the recent advances in the knowledge and understanding of the biomechanical-structural relationships involved in the muscle-bone interactions, and II. a practical application of these concepts to the analysis and interpretation of some tomographic data of bone and muscle indicators obtained from individuals chronically exposed to different intensities of physical activity. The first section recalls that in all vertebrates the skeletal development is normally influenced by both genetic and epigenetic factors. Among the latter, virtually only mechanical and endocrine-metabolic determinants are acknowledged. Mechanical modulators exert chiefly directional effects and constitute the input of bone mechanostat, a feedback system which regulates the only bone property subjected to a cybernetic control, namely, the structural stiffness of every bone. This control is carried out with a high degree of regional specificity.*

*Endocrine-metabolic modulators exert only systemic (non-directional) effects, with a wide spectrum of actions on virtually every bone property, but with no role at all in any kind of feedback regulation within the skeletal system. A technical reference to pQCT technology is also provided, concerning its relevance to the non-invasive analysis of the musculoskeletal status in humans. The application section presents some recent tomographic (pQCT) studies performed in healthy adults of both sexes who either had sedentary habits or have been chronically trained in long-distance running. The analysis of the collected data shows some original evidence of 1. the relevance of the vectorial influence of the mechanical environment of the skeleton to the biological regulation of the efficiency of bone structure; 2. the role of those mechanical factors as determinants of the input of the mechanostat system; 3. the high dependence of all the above relationships upon the activity of the regional muscles, and 4. the systemic influence of endocrine-metabolic factors as determinants of significant, sex-related differences in the observed results.*

**Key words:** Bone structure, bone mechanostat, musculoskeletal system, bone tomography, pQCT, physical activity and bones, bone biomechanics.

## **Sección I – Adelantos recientes en el análisis de las interrelaciones biomecánicas entre músculos y huesos**

### **a. Papel de la musculatura en el desarrollo esquelético**

El esqueleto humano, como el de cualquier otro vertebrado, se desarrolla según un **patrón morfogénético** específico, sobre cuya expresión interaccionan factores **mecánicos** y **sistémicos**, como únicos determinantes de su eficiencia como estructura de sostén, durante toda la vida.



**El patrón morfogenético** determina la calidad de la matriz mineralizada que forma el tejido óseo (colágeno, otras proteínas, cristales), producto específico de los osteoblastos; y además, da cuenta de su distribución arquitectónica, que determina la disposición espacial de la estructura de cada hueso. Ambas características: la calidad de la matriz y su distribución en el espacio, surgen de la manifestación de procesos típicos de crecimiento, modelación y remodelación, a cargo de osteoblastos y osteoclastos, siguiendo un patrón ontogenético característico de represiones y derrepresiones génicas sucesivas<sup>1</sup>.

**La matriz mineralizada** normal posee dos propiedades fundamentales, que, en conjunto, determinan su calidad mecánica: *rigidez* y *tenacidad*. La rigidez es la resistencia a la deformación, y está determinada por la calidad y la disposición espacial de las fibras colágenas, y por la composición y la disposición de los cristales de hidroxapatita sobre esas fibras, resultado de un proceso físico-químico, no controlado biológicamente. La tenacidad es la resistencia a la separación en fragmentos, que está determinada por proteínas no-colágenas y otros factores (*anti-creep factors*), y es inversa a la densidad de lagunas estructurales y de resquebrajaduras producidas por las mini-deformaciones habituales (*stress raisers*) inducidas por el uso<sup>2</sup>. Estas características configuran lo que llamamos “calidad material” del hueso.

**La distribución arquitectónica** de esa matriz en el espacio, propia de cada hueso, determina típicamente su forma (fémur, tibia, etc.) y su resistencia a determinados sentidos y modos de deformación (compresión, tracción, flexión, torsión, corte), con especificidad regional. El diseño arquitectónico óseo resulta de una combinación de tres mecanismos fundamentales: 1. el crecimiento, que puede ser del tipo membranoso o endocondral; 2. la modelación, que consiste en la adición y/o o la remoción de tejido duro en sitios diferentes, con balance de masa neutro o positivo, y 3. la

remodelación, que involucra la remoción de tejido duro y su ulterior reposición, en forma acoplada en sitios puntuales, con balance de masa neutro o negativo<sup>3</sup>. Estas características configuran lo que llamamos “calidad del diseño” óseo.

La *calidad del material* y la *calidad del diseño* de cada hueso determinan, en forma exclusiva y excluyente, la resistencia de cualquier hueso a la deformación (“rigidez estructural”) y a la separación en fragmentos (“tenacidad estructural”)<sup>4</sup>. La *rigidez* de la estructura ósea, dentro de ciertos límites, es importante, porque ningún hueso se fractura si no se deforma antes lo suficiente como para que tenga lugar la primera resquebrajadura (aunque podría quebrarse fácilmente si fuera demasiado rígido, como se aprecia en ciertas condiciones). La *tenacidad* de la estructura es su resistencia intrínseca a la producción y al progreso de resquebrajaduras en su seno. En términos sencillos, la rigidez de un hueso le provee resistencia a deformarse lo suficiente como para “comenzar a romperse”; y su tenacidad le confiere resistencia a “terminar de romperse” después de haber comenzado a hacerlo; es decir, a comportarse en forma “quebradiza”, como el mármol o el vidrio. La rigidez y la tenacidad de la estructura ósea, en conjunto, determinan, en forma exclusiva y excluyente, la resistencia a la fractura del hueso integrado, que es lo que llamamos “calidad ósea”, en sentido amplio.

**El uso mecánico** de cada hueso determina históricamente vectores de carga, producidos principalmente por las contracciones de la musculatura regional. Estas fuerzas, expresadas por unidad de área ósea transversal a su sentido (*stress*), configuran patrones habituales de compresión, tracción, flexión, torsión, o corte, generalmente combinados en forma complicada, que tienden a deformar la estructura del hueso, en forma mínima, pero biológicamente perceptible. Sea como fuere, las deformaciones producidas por el uso habitual en la estructura ósea, cualquiera fuera

su dirección y su intensidad, tienden siempre a mostrar una gran especificidad regional, y siempre quedan traducidas en fenómenos de *acortamiento* o de *estiramiento*, en los puntos y en los sentidos determinados por la actividad física del portador.

Los osteocitos inmersos en el tejido mineralizado pueden sentir esos acortamientos y estiramientos en cualquier dirección del espacio, y orientar, en función de ese sentido, la producción y la liberación de mediadores celulares, que alcanzan a las células de revestimiento del tejido mineralizado (*lining cells*) en sus vecindades. Un sentido histórico de deformaciones locales *altas* en determinado sitio del esqueleto determinará mensajes que resultan en la *activación* de las *lining cells* locales a osteoblastos, y en la producción y deposición de matriz calcificada nueva en ese sitio. Un sentido histórico de deformaciones locales *bajas* determinará mensajes que inducen la *separación* de las *lining cells*, facilitando el acceso de osteoclastos que removerán material mineralizado del sitio. En general, el sistema es afectado en forma proporcional a la *magnitud* y a la *frecuencia* de los impactos que determinan las deformaciones sensadas<sup>5</sup>.

El resultado de esa organización funcional con sentido direccional, conocida como *mecanostato* óseo de Frost<sup>6</sup>, es la adición de tejido duro donde el mismo es necesario, y su remoción de donde resulta excesivo. De este comportamiento de los huesos, similar al de un imaginario “edificio inteligente”, resulta una *adaptación local de la rigidez* del tejido mineralizado al patrón de deformaciones provocadas por las cargas usuales. El proceso arroja siempre un balance local de masa mineralizada; pero lo que se regula no es la masa, sino la rigidez del hueso, resultando siempre la “masa ósea mineralizada” un *subproducto subrogado* del control biomecánico descripto, sin correlato mecánico propio.

El *mecanostato* constituye el único mecanismo regulatorio retroalimentado conocido para

todos los esqueletos, y la rigidez estructural ósea resulta la única variable ósea cibernéticamente regulada, en todos los vertebrados. Es tan importante el poder determinante de la fuerza de las contracciones musculares regionales sobre la estructura y la resistencia óseas en todo el esqueleto (mucho mayor aun que el del porte del peso corporal en las regiones portantes), que se ha reconocido la existencia de un sistema funcional que asocia a cada hueso del cuerpo con la musculatura regional que lo afecta, conocido como “unidad músculo-hueso”<sup>7</sup>. Este concepto ayuda a comprender la fisiología y la fisiopatología del desarrollo de la función esquelética de sostén, especialmente durante la infancia y la adolescencia. El análisis biomecánico de la “calidad ósea” no debe considerarse completo si no se determinan al mismo tiempo variables óseas y musculares en las regiones estudiadas; o bien, al menos, si no se tiene en cuenta, al interpretar los resultados, el alto poder determinante de las contracciones musculares sobre las características estructurales y biomecánicas óseas<sup>8</sup>.

**El entorno sistémico** (endocrino-metabólico) del esqueleto, cuya normalidad es esencial para su crecimiento y desarrollo, modula en forma *no-direccional* (sistémica) la modelación y la remodelación, en función de necesidades homeostáticas de más alta prioridad biológica (equilibrio mineral del medio interno). La naturaleza no-direccional de los efectos involucrados, y su modulación orientada al control de variables vitales, siempre extra-esqueléticas, califican cibernéticamente al entorno sistémico esquelético como un *perturbador* del control (direccional) de la “calidad ósea” por el *mecanostato*<sup>9</sup>. Estas influencias son muy importantes, al punto que la mayoría de las osteopenias y osteoporosis conocidas se deben a una interferencia sistémica, no-direccional (endocrino-metabólica), sobre el control direccional de la “calidad ósea” ejercido en forma específica para cada punto del esqueleto por el *mecanostato*.



**El conjunto de influencias descripto** podría referirse, en forma simplificada, reconociendo que “la expresión genética de la constitución w, además de sus determinantes intrínsecos, responde a los requerimientos de la musculatura que lo afecta, siempre que lo permita su entorno sistémico”.

### **b. Evaluación no invasiva del estado osteomuscular**

El método absorciométrico clásico para la evaluación no-invasiva del estado esquelético es la densitometría de doble haz de raxos X (DEXA) del contenido y la densidad minerales óseos (CMO, DMO). La DMO queda expresada por unidad de área ósea proyectada, usualmente en T-scores respecto de individuos normales jóvenes<sup>10</sup>. Estos indicadores son buenos estimadores metabólicos de la masa ósea mineralizada; pero carecen de correlato biomecánico, porque no evalúan la calidad mecánica ni la distribución espacial del material mineralizado. Por tanto, resultan útiles para el diagnóstico de osteopenia (“falta de hueso dentro del hueso”), como lo determinan las escalas provistas al efecto por la OMS; pero no así para el diagnóstico de osteoporosis (“fragilidad osteopénica”), pese a los criterios universalmente aceptados al respecto<sup>11</sup>.

La evaluación biomecánica de la integridad ósea, especialmente en huesos largos, queda mejor definida por el análisis de rodajas óseas obtenidas por *tomografía computada cuantitativa periférica* (pQCT) de antebrazos y piernas. Esta tecnología permite determinar no solamente la DMO *volumétrica* del hueso total, cortical o trabecular por separado (vDMO, que se expresa por unidad de volumen de tejido, sin referencia a otros individuos), sino también muchos indicadores de la geometría seccional cortical (calidad del diseño óseo), en radios y tibias<sup>12</sup>. Estos datos permiten aproximar en forma no-invasiva, por cálculo, la rigidez estructural del hueso

integrado (e indirectamente su resistencia a la fractura), en forma de Índices de Resistencia Ósea (*Bone Strength Indices*, BSIs)<sup>13</sup>.

El procedimiento clásico de escaneo por pQCT para usos clínicos comprende 3 sitios en los antebrazos, ubicados a 4%, 15 ó 20%, y 66% de la longitud radial contada a partir de la articulación de la muñeca; y 4 sitios en las piernas, ubicados al 4%, 14%, 38% y 66% de la altura tibial contada a partir de la articulación del tobillo. Para estudios de investigación se pueden efectuar escaneos seriados completos, tomando los cortes cada 5% del total de la longitud del hueso (Figura 1). La tecnología permite también analizar las áreas de corte de los tejidos muscular y graso, en forma separada.

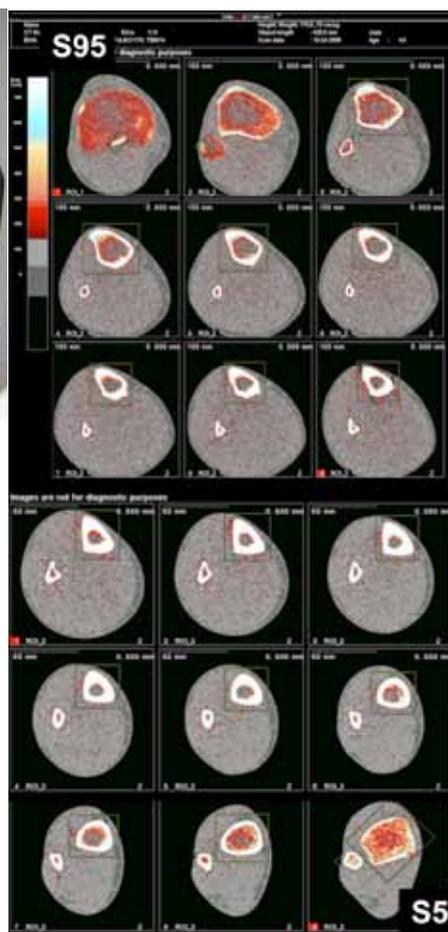
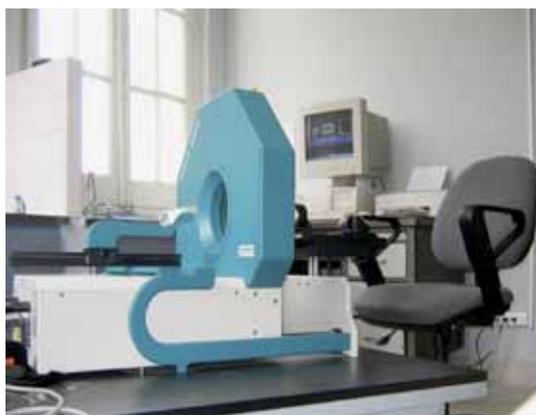
Según las posibilidades estructurales ofrecidas por las características anatómicas de cada corte, pueden determinarse mediante pQCT los siguientes indicadores estáticos del estado osteo-muscular de cualquier individuo<sup>14</sup>:

### **1. La masa mineral y la “calidad” del material, del diseño arquitectónico y de la estructura ósea:**

**a.** La masa ósea mineralizada se evalúa como el CMO total, cortical o trabecular (expresado en g/cm de espesor del corte), el área ósea cortical, y la vDMO trabecular de la “rodaja” tomográfica (expresada en g/cm<sup>3</sup>).

**b.** La calidad del material se evalúa como la vDMO del tejido cortical, que varía linealmente con su rigidez específica [3], expresada en g/cm<sup>3</sup>.

**c.** La calidad del diseño diafisario se evalúa midiendo los diámetros endo y perióstico, el espesor cortical, los momentos de inercia (MI's, que varían en proporción con la distancia de las cortezas a los ejes de referencia mecánicos para deformaciones en flexión y torsión, expresados en mm<sup>4</sup>)<sup>3</sup>, y el “*buckling ratio*” (que evalúa el riesgo de falla por adelgazamiento excesivo de las cortezas).



**Figura 1.** Aparato *XCT-2000* (*Stratec, Alemania*) empleado para las determinaciones seriadas de tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT) referidas en este artículo.

Se exponen los 18 cortes típicos obtenidos en estudios de ese tipo, numerados desde S5 (al 5% de altura tibial desde el tobillo) al S95 (al 95% de altura). Por razones técnicas, el corte S50, correspondiente al centro del hueso, no pudo efectuarse.

**d.** La calidad estructural del hueso integrado se estima calculando los BSIs para flexión o para torsión, que resultan del producto de la vDMO (indicador de la calidad material) por el correspondiente MI (indicador de la calidad del diseño para flexión o torsión).

**2. El estado funcional del *mecanostato* óseo:** Esta propiedad se puede estimar analizando curvas de correlación entre indicadores tomográficos de la calidad del diseño (MI's,  $y$ ) y de la masa (CMO,  $x_1$ ) o la calidad (vDMO cortical,  $x_2$ ) del tejido mineralizado. Estas curvas, que llamamos, respectivamente, de "distribución / masa" (un ejemplo de aplicación de la cual se muestra más adelante, en la Figura 4) y de "distribución/calidad" (cuya aplicación ejemplifica la Figura 5)<sup>15</sup>, describen la forma como

los huesos auto-regulan la eficiencia de su diseño cortical (MI's). Esta adecuación se consigue gracias a la permanente re-distribución del material compacto, en función de su disponibilidad (CMO) o de su calidad mecánica (vDMO), respectivamente. Las curvas de "distribución/masa" son exponenciales crecientes (como debería esperarse matemáticamente, ya que los MI's ( $y$ ) se expresan en unidades de longitud elevadas a la 4<sup>a</sup> potencia, en tanto el CMO ( $x$ ) corresponde a una característica intensiva del volumen de material óseo estudiado, que se expresa en unidades de longitud al cubo). Esta relación indica que la capacidad del mecanostato para distribuir el material cortical por unidad de masa de tejido disponible crece exponencialmente con esa misma disponibilidad. En otras palabras: los huesos de individuos más robus-



tos (en general, los de los hombres) tienden a desarrollar diseños diafisarios con MI's mucho mayores que los de individuos más pequeños (en general, los de las mujeres). Las curvas de "distribución/calidad" son hiperbólicas negativas. Eso indica que la capacidad del *mecanostato* para distribuir el material cortical se manifiesta en forma mucho más evidente (se alcanzan valores mucho más altos de MI's) cuando el tejido cortical que participa de la re-distribución es más deformable por el entorno mecánico regional del hueso, y *vice-versa*. Esta notable relación refleja la relación inversa que razonablemente debería existir entre la calidad de un material utilizado en una construcción cualquiera, y la calidad del arquitecto contratado para conseguir que la estructura no se derrumbe. La forma hiperbólica de las curvas de distribución / calidad corresponde a la de las relaciones que usualmente se observan entre variables que se encuentran inter-reguladas por mecanismos biológicos de control retro-alimentados. Biológicamente hablando, el "arquitecto" representado por los MI's en ambas clases las curvas no es otra cosa que el *mecanostato* óseo.

**3. El estado muscular:** Las áreas de corte musculares máximas de la pantorrilla y del antebrazo, medidas por pQCT a un 65 ó 66% de la longitud total tibial o radial a partir del extremo distal del hueso, pueden considerarse proporcionales a la fuerza del grupo muscular correspondiente, en tanto que reflejan el volumen fibrilar seccional total. Sin embargo, es bien conocido que otros factores, no capturados por las áreas musculares de corte (tipo y disposición espacial de las fibras, relaciones enzimáticas variables implicadas en el metabolismo energético, etc.), también intervienen en la producción de fuerza contráctil para valores comparables de energía disipada en la contracción. De todos modos, la determinación de áreas de corte musculares es un indicador no invasivo de la fuerza del músculo analizado, más idóneo que la determinación de su proyección "areal" empleando densitometría clásica (DXA).

#### 4. Las interacciones músculo-hueso:

La correspondencia antropométrico-bio-mecánica entre huesos y músculos puede evaluarse analizando gráficas de correlación entre indicadores tomográficos óseos de masa, de diseño, o de resistencia del sitio óseo analizado (y), por un lado, y el área de corte muscular máxima del miembro estudiado (x), por otro. Estas curvas, que llamamos de relaciones "hueso-músculo"<sup>15</sup>, describen la forma como la masa, el diseño o la resistencia de los huesos responden a la masa de la musculatura vecina. La forma de estas curvas difiere según el indicador óseo que se considere: cuando se analizan para indicadores de masa, o de resistencia, las curvas de correlación son rectas; y cuando se toman indicadores del diseño (como los MI's) las curvas son exponenciales crecientes, como la que se muestra en la Figura 4.

Otras metodologías complementarias permiten evaluar indicadores biomecánicos más dinámicos, que pueden sustituir con ventajas a las determinaciones tomográficas de áreas musculares. Ejercicios de salto de diverso tipo, efectuados sobre plataformas de piso computadas, proveen registros simultáneos de fuerza, potencia, altura alcanzada y tiempo de contacto, para estimar el estado muscular de las piernas. Métodos como el *grip strength* y similares pueden estimar el estado muscular del antebrazo. Combinando los datos musculares obtenidos mediante estos recursos, con los datos estructurales óseos obtenidos mediante pQCT, se puede calcular la proporción entre la carga máxima teórica que le correspondería soportar al hueso estudiado en condiciones de esfuerzos físicos fisiológicos extremos del individuo (determinada por los tests dinámicos), y la que el mismo hueso es realmente capaz de soportar (calculable a partir de los indicadores estructurales óseos tomográficos). Este simple cálculo permite estimar en qué porcentaje está satisfecho el llamado "fac-

tor de seguridad” esquelético en el individuo estudiado<sup>16</sup>, que para el caso debería aproximar un valor de 6, y que representa la mejor estimación no-invasiva posible del estado estructural-biomecánico óseo.

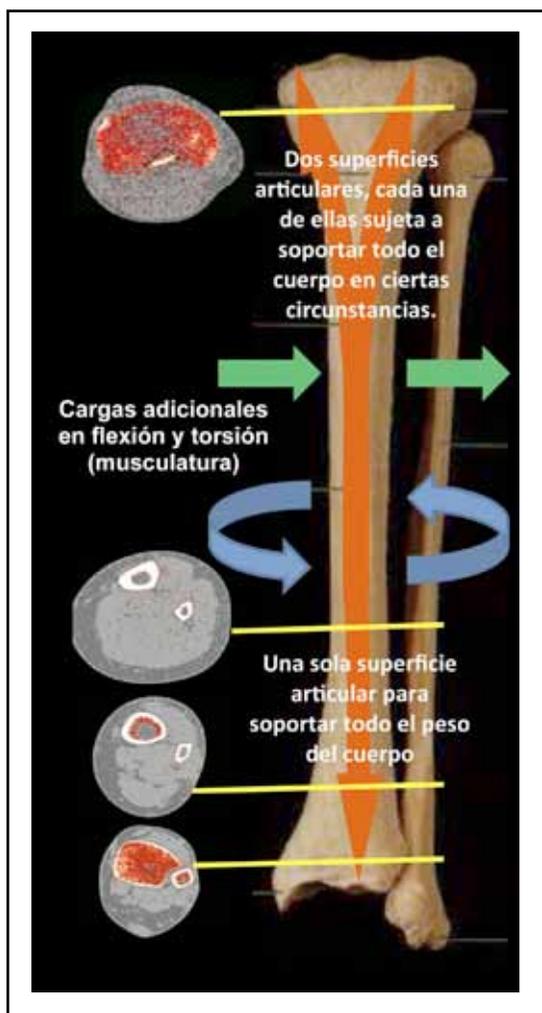
## Sección II - Aplicación práctica al análisis no-invasivo de la estructura ósea y de las interrelaciones hueso-músculo

### Estudio no-invasivo de las interrelaciones biomecánicas osteo-musculares en la pierna humana

#### Introducción

La Teoría del *mecanostato* óseo propone, en concordancia con lo antedicho, que la estructura anatómica de cualquier hueso se adapta perfectamente a los complejos patrones de *stress* determinados por el uso mecánico habitual de la región esquelética en la que se encuentra, que se generan principalmente por el uso de la musculatura que lo afecta. Mediante estudios seriados de pQCT que hemos efectuado previamente<sup>17</sup>, habíamos descrito el siguiente esquema adaptativo anatómico-biomecánico de la tibia, en hombres y mujeres adultos normales de hábitos sedentarios (Figura 2):

1. Hacia el tobillo, donde la carga corporal está soportada por una superficie articular única, la estructura es predominantemente trabecular, haciéndose progresivamente cortical y adquiriendo una forma aproximadamente cilíndrica hacia el 15% de altura. Esta disposición, con mínima masa cortical y muy bajos MIs, es muy adecuada para resistir cargas en compresión uni-axial pura (de ahí que las fracturas determinadas por cargas en flexión y en torsión sean relativamente fáciles de producir en esa región).
2. Hacia la medio-diáfisis, donde a la simple compresión se agregan esfuerzos importantes de la estructura en flexión y torsión, las



**Figura 2.** Esquema sobre-simplificado de la incidencia de los vectores habituales de carga por el uso mecánico cotidiano sobre la tibia humana normal.

Se indican, a título ilustrativo, los cortes tomográficos clásicos para la pierna, al 4%, 14%, 38% y 66% de altura tibial desde la articulación del tobillo.

secciones óseas, casi exclusivamente corticales, se tornan irregularmente triangulares, con paredes gruesas y altos valores de MIs, en respuesta a las tracciones laterales derivadas de los músculos, tendones y fascias circundantes.

3. Hacia la rodilla, donde las cargas usuales están soportadas por dos patillos separados, cada uno de ellos capaz de soportar per-se el peso del cuerpo entero en ciertas circunstan-



cias extremas, y con una menor participación relativa de esfuerzos laterales flexores y de torsión, la estructura tibial está adaptada a recibir cargas en compresión biaxial, tendiendo a adquirir una forma oval, con diámetros muy aumentados y un considerable aumento de masa mineralizada, a predominio trabecular. Además, el referido estudio<sup>17</sup> mostró que, en general, los indicadores óseos tomográficos de masa (CMO, área cortical), de calidad del diseño (diámetros, espesor cortical, MI's) y de resistencia (BSI's) arrojaron valores más altos en los varones que en las mujeres. Estas diferencias sexuales pueden atribuirse a una combinación de factores antropométrico-biomecánicos y del efecto inhibitorio que los estrógenos ejercen sobre el crecimiento perióstico. Contrariamente, el indicador de calidad material (vDMO cortical) se mostró más alto en las mujeres fértiles que en los varones, porque en ellas los estrógenos protegen al tejido compacto cortical contra la remodelación exagerada que tiende a reducir el balance local de masa mineralizada.

### Material y métodos

En este nuevo estudio, el grado de dependencia biomecánica de la masa, la calidad material, el diseño y la resistencia óseos se pudo investigar extendiendo el referido análisis<sup>17</sup> a individuos entrenados en disciplinas de largo aliento, como los corredores de larga distancia. De esta manera se observó el efecto generalmente positivo producido por el mantenimiento, por largo tiempo, de un régimen de impactos repetidos sobre la estructura ósea, cuya magnitud, frecuencia y duración pueden considerarse claramente aptas para producir efectos apreciables.

Con ese propósito, se determinaron los indicadores osteo-musculares referidos arriba en estudios seriados por pQCT de las piernas de 9 varones y 9 mujeres adultos jóvenes sanos, entrenados durante más de 10 años en carreras de larga distancia (3 veces semanales, a razón de 10-15 km por sesión), y se compara-

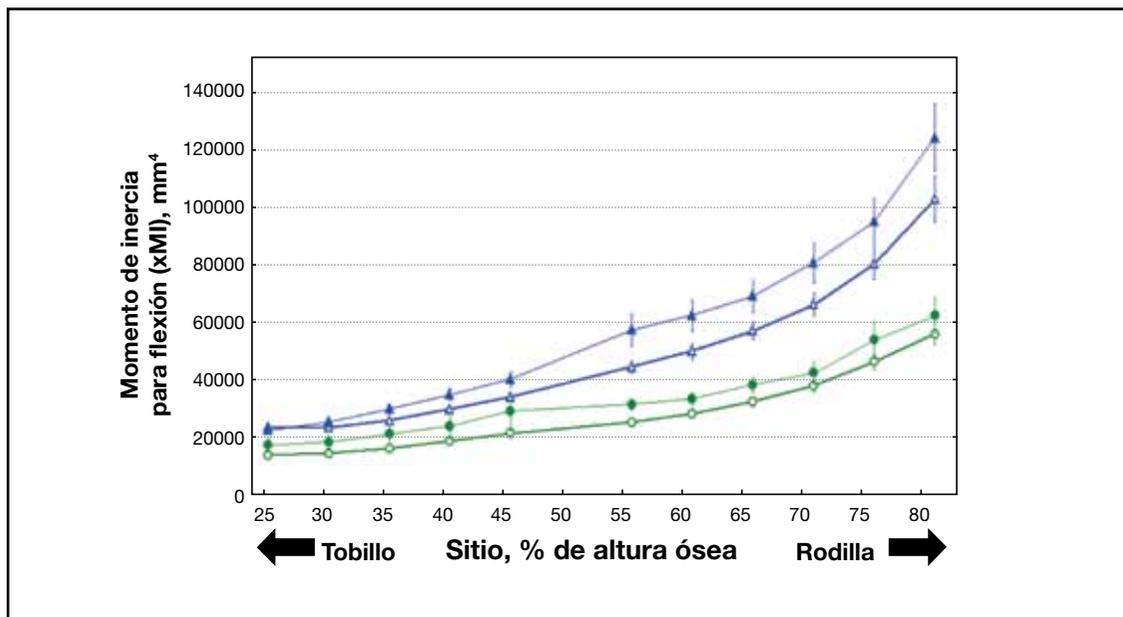
ron con los de 7 varones y 12 mujeres normales de hábitos sedentarios, homologados por sexo, edad y peso corporal.

### Resultados

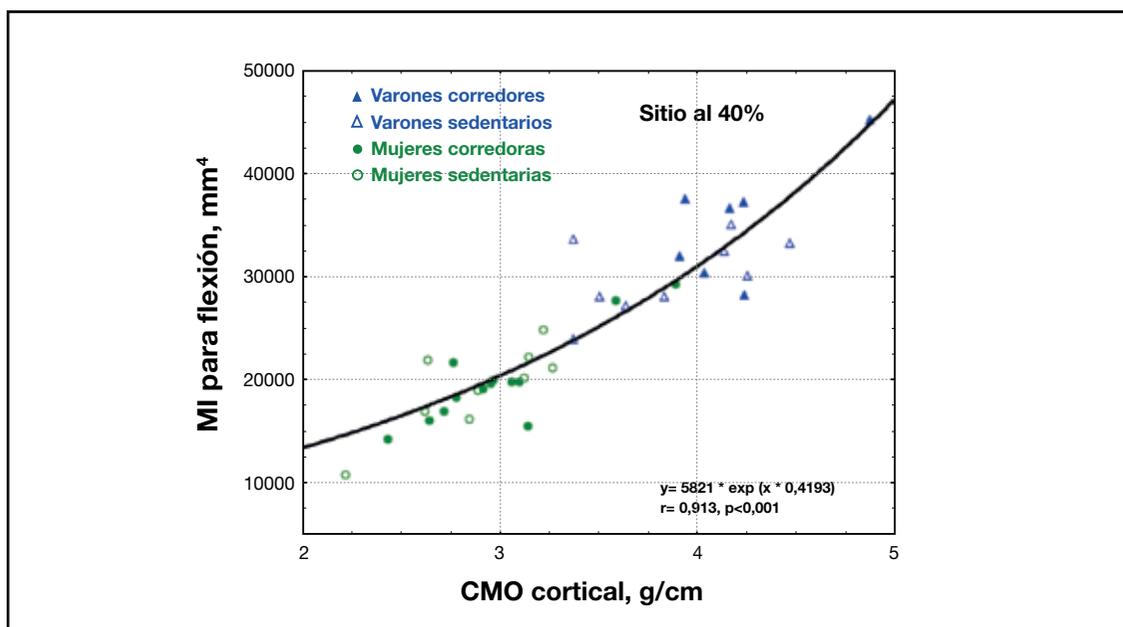
Los resultados de esas determinaciones permitieron **1.** Definir efectos específicos sobre la masa, la calidad material, el diseño y la resistencia de las diáfisis tibiales, y **2.** Analizar el comportamiento del *mecanostato* óseo y el papel de la musculatura respecto de la producción de esos efectos, según se describe a continuación.

**1. Efectos específicos óseos.** El ejercicio produjo mejoras generalizadas en todos los indicadores óseos estudiados, más evidentes en los varones que en las mujeres. Algunos de esos efectos mostraron una especificidad regional, con valores distintos de los indicadores para la diáfisis tibial proximal (sitios entre 15 y 50% de la altura del hueso) y distal (entre 50 y 85% de altura). La Figura 3, por ejemplo, muestra que las mejoras observadas en los MI's a lo largo de las tibias fueron más manifiestas hacia la región proximal del hueso, más visiblemente en los varones que en las mujeres. La Tabla 1 muestra los valores promedio por grupo de las diferencias porcentuales entre los valores de los corredores y de los sedentarios para los principales indicadores de masa, calidad material, diseño y resistencia óseos, obtenidos en las regiones distal y proximal en varones y mujeres.

En general, se observó que, en los entrenados varones (en quienes, como es natural, los indicadores alométricamente relacionados con el tamaño corporal mostraron valores más altos que en las mujeres, tanto en sedentarios como en deportistas), el ejercicio incrementó significativamente la masa ósea. Pero esto no ocurrió en forma homogénea a lo largo de todo el hueso, sino con una cierta especificidad regional importante. El CMO total aumentó hacia el centro del hueso, con predominio del componente cortical. El perímetro perióstico creció más en sentido proxi-



**Figura 3.** Medias y DS de valores del momento de inercia seccional diafisario tibial para flexión (xMI) entre los sitios ubicados a 25 y a 80% de altura del hueso contando a partir de la articulación del tobillo, en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos). El significado estadístico de las diferencias intergrupales se indica en el texto.



**Figura 4.** Curva típica de la relación «distribución/masa» entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión y el contenido mineral óseo (CMO) cortical, determinados ambos en el sitio ubicado a 40% de altura del hueso a partir de la articulación del tobillo, en hombres y mujeres normales, sedentarios o entrenados en carrera de larga distancia.



mal que en sentido distal, y, contrariamente, el perímetro endóstico creció hacia la rodilla y decreció hacia el tobillo. Estos cambios (que ilustran en forma bastante elegante la alta dependencia direccional de los efectos de la estimulación mecánica sobre el desarrollo de la estructura anatómica ósea) determinaron un aumento distal y una reducción proximal del espesor cortical, con diámetros óseos siempre aumentados. Una consecuencia importante de estos efectos positivos sobre la calidad mecánica del diseño óseo fue el in-

cremento general de los MI's para flexión y torsión, que son fuertes determinantes de la resistencia del hueso integrado a la fractura. Las mujeres mostraron, en general, efectos positivos del mismo signo que los varones sobre esos indicadores; pero más atenuados en magnitud, de modo que sólo resultaron significativos para los MI's para flexión y torsión. Aun con esta restricción, el impacto del ejercicio sobre la estructura ósea en las mujeres puede considerarse importante, porque los MI's son los mejores indicadores de

**Tabla 1.** Diferencias porcentuales entre los valores de los corredores y de los sedentarios para los principales indicadores de masa, calidad material, diseño y resistencia óseos, obtenidos en las regiones tibiales distal (sitios entre 15 y 50% de altura) y proximal (entre 50 y 85% de altura) en varones y mujeres.

TIPO DE INDICADOR	VARONES		MUJERES	
	Distal	Proximal	Distal	Proximal
<b>DE MASA MINERALIZADA</b>				
Contenido mineral óseo total	<b>+11.1% ***</b>	<b>+7.0% ** a</b>	+0.5%	+4.2%
Contenido mineral óseo cortical	<b>+12.8% ***</b>	+3.3% a	+3.1%	+2.2%
<b>DE CALIDAD DEL DISEÑO</b>				
Perímetro perióstico	+4.6%	<b>+7.5% ** a</b>	0.0%	+1.2%
Perímetro endóstico	<b>-18.8% ***</b>	<b>+12.3% *** a</b>	-2.5%	+5.1%
Espesor cortical	<b>+15.3% ***</b>	<b>-7.9% ** a</b>	+5.4%	-0.2%
Momento de inercia (flexión)	<b>+19.6% ***</b>	<b>+12.2% *** a</b>	<b>+16.6% **</b>	<b>+14.1% **</b>
<b>DE CALIDAD DEL MATERIAL</b>				
DMO volumétrica cortical	<b>-1.0% *</b>	<b>-1.6% *** a</b>	<b>-1.4% **</b>	<b>-1.6% ***</b>
<b>DE RESISTENCIA</b>				
Stress-Strain Index (SSI, torsión)	<b>+3.1% ***</b>	<b>+4.0 ***</b>	+1.6%	+1.6%

Se indican en **negrita** los porcentajes estadísticamente significativos para la región estudiada, aplicando el método de ANOVA factorial (Statística, Statsoft, USA), considerando siempre como factor dependiente al indicador óseo estudiado a lo largo de regiones continuas selectas del hueso, y como factores independientes al sitio escaneado y la condición de sedentario o deportista, para cada sexo por separado (\* indica  $p < 0.05$ ; \*\* indica  $p < 0.01$ ; \*\*\* indica  $p < 0.001$ , siempre entre corredores y sedentarios; el exponente <sup>a</sup> indica, además, que las diferencias de efectos sobre los indicadores señalados entre las regiones distal y proximal fueron significativas).

Se aprecia que, especialmente para los indicadores de masa y de diseño, las diferencias observadas entre corredores y sedentarios fueron de distinta magnitud y/o significado, y a veces hasta opuestas en signo, para las regiones distales y proximales del hueso. También llama la atención la mayor respuesta al ejercicio mostrada, en general, por los varones respecto de las mujeres.

la eficiencia arquitectónica de las diáfisis para resistir a la deformación en flexión y en torsión. La Figura 3 muestra la distribución de los valores del MI para flexión a todo lo largo del hueso, en los 4 grupos estudiados.

La Tabla 1 también muestra que la calidad mecánica del tejido mineralizado (evaluada por la vDMO cortical), naturalmente mejor en las mujeres que en los varones sedentarios, se redujo en ambos sexos, ligera pero significativamente, por la práctica del ejercicio, con cierto predominio proximal. Este suave efecto negativo puede deberse a que el alto volumen de ejercicio determinaría un aumento de la tasa de producción de mini-resquebraaduras en el seno de las cortezas, que también incrementaría la tasa de remodelación cortical necesaria para su reparación, lo que determina remociones y reposiciones a veces incompletas de material mineralizado. De todos modos, este efecto, potencialmente indeseable, no afectó a los indicadores de resistencia a la flexión y a la torsión (como el SSI, Tabla 1), que aumentaron en ambos grupos (aunque significativamente sólo en los varones) a lo largo de todo el hueso, reflejando el comportamiento análogo de los MI's.

**2. Comportamiento del mecanostato e importancia de la musculatura.** Las gráficas de “distribución/masa”, de “distribución/calidad” y de relaciones “hueso-músculo”, determinadas a todo lo largo de la tibia, y analizadas para sedentarios y corredores en conjunto para cada sitio óseo estudiado, mostraron curvas globales únicas para los datos de todos los grupos en cada caso. Las Figuras 4, 5 y 6 muestran ejemplos de esas curvas, determinadas para sitios óseos seleccionados. La posición relativa de los datos correspondientes a sedentarios y corredores de ambos sexos en estas curvas difirió para varones y mujeres. Pero la descripción del comportamiento de todos los grupos por curvas únicas también indicó que las relaciones “mecanostáticas”, que las mismas muestran, respetan iguales patrones globales de com-

portamiento para todos los individuos, independientemente de su condición sedentaria o entrenada, y aun de su sexo.

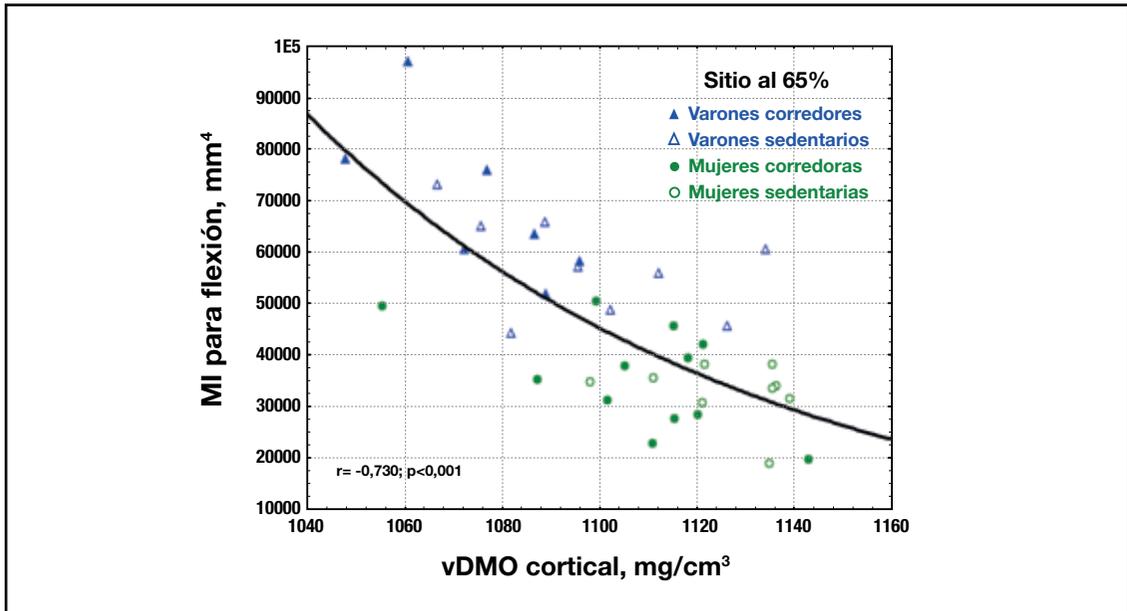
En particular, las curvas de “distribución/calidad” (una de las cuales muestra la Figura 5) pusieron de manifiesto que las mejoras en cualquiera de los MI's (y) inducidas por el ejercicio contribuyeron en forma muy importante a neutralizar los efectos negativos del uso mecánico exhaustivo sobre la calidad del material óseo (x), con similares tendencias en ambos sexos. Esto es muy importante, porque indica que, en las mujeres, en las cuales las mejoras en los MI's fueron significativas, ese efecto habría sido el responsable de mantener, e incluso tender a mejorar, respecto de sus controles sedentarias, la resistencia del hueso a la fractura (evaluada por los SSI – Tabla 1).

Complementariamente, y en general, las relaciones “hueso-músculo” (Figura 6) mostraron que todas las asociaciones referidas dependieron en forma importante de la estimulación producida por el uso de la musculatura sural.

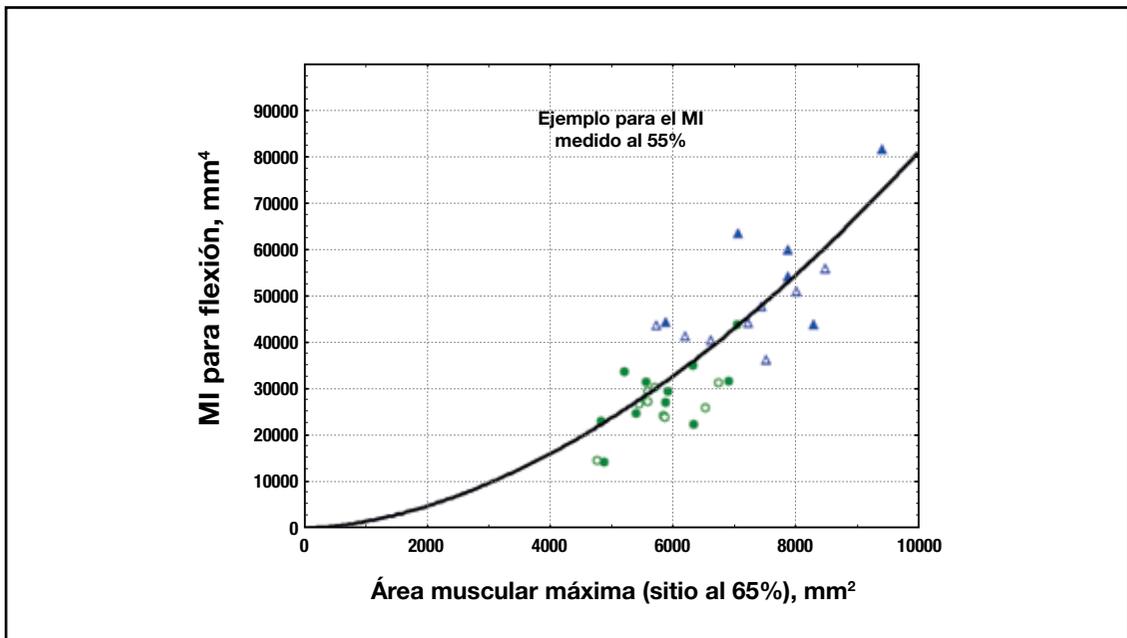
### Interpretación

Estas observaciones, interpretadas según las perspectivas ofrecidas por las concepciones modernas respecto de las interacciones mecánico-sistémicas en la determinación biomecánica de las características óseas, ofrecen evidencias concretas que permiten sostener que:

**a. En general**, los efectos crónicos de este tipo de ejercicio sobre la estructura ósea son **positivos** en ambos sexos (aunque con predominancia en los hombres, presumiblemente por razones hormonales y selectivas -optimización de la aptitud de los mamíferos machos para la lucha por el alimento y por la hembra-). Esto evidencia y reafirma la importancia de la interferencia direccional anabólica del entorno mecánico (especialmente, del derivado del uso de la musculatura) sobre la determinación morfogénica de la estructura ósea.



**Figura 5.** Curva típica de la relación «distribución/calidad» entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión y la densidad mineral volumétrica (vDMO) cortical, determinados ambos en el sitio ubicado a 65% de altura del hueso a partir de la articulación del tobillo, en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) normales, sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos).



**Figura 6.** Curva típica de la relación «hueso/músculo» para diseño, entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión (determinado en el sitio a 55% de altura del hueso), y el área muscular máxima de la pantorrilla (determinada en el sitio a 65% de altura del hueso), en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) normales, sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos).

**b. Los efectos negativos** (suaves) de este tipo de ejercicio sobre la calidad del material óseo afectan por igual a ambos sexos; pero serían más riesgosos en los varones, porque su punto de partida respecto de la variable afectada es más bajo. De todos modos, los efectos positivos del ejercicio sobre el desarrollo arquitectónico óseo parecen compensar ampliamente ese potencial efecto deletéreo, según lo demuestran los indicadores de resistencia.

**c.** En relación con el **entorno mecánico**, el *mecanostato* óseo respeta las mismas leyes generales de comportamiento en ambos sexos, con una manifiesta especificidad de sitio, que delata la naturaleza direccional de su accionar.

**d.** En relación con el **entorno endocrinometabólico**, queda reflejada la influencia de los estrógenos respecto de su poder inhibidor sobre la remodelación intracortical y sobre el crecimiento perióstico, en forma sistémi-

ca, independiente del sitio. En las mujeres, naturalmente predispuestas al desarrollo de huesos geoméricamente menos robustos, por las mismas razones hormonales y evolutivas aludidas antes, pero también dotados de un material mineralizado de mejor calidad, los efectos del ejercicio parecen ser menos evidentes sobre la mayor parte de las propiedades óseas estudiadas. Pero, de todos modos, esos efectos han mostrado ejercer un impacto significativo sobre la variable mecánicamente más importante entre las que se analizaron (los momentos de inercia de las secciones diafisarias), que reflejan la aptitud del *mecanostato* óseo para distribuir el material cortical de forma de optimizar el diseño seccional óseo para resistir a la flexión y a la torsión.

(Recibido: diciembre de 2011.

Aceptado: febrero de 2012)

## Referencias

1. Hall BK (ed). *Bones and Cartilage: Developmental and Evolutionary Skeletal Biology*. Amsterdam; Elsevier, 2005.
2. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). *Skeletal Tissue Dynamics*. New York; Springer, 1998.
3. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JM (eds). *Diseño Mecánico en Organismos*. Madrid; Blume, 1980.
4. Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. En: *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). New York; Springer, 1998; pp 143-161.
5. Rubin CT, McLeod K, Bain S. Functional strains and cortical bone adaptation. Epigenetic assurance of skeletal integrity. *J Biomech* 1990; 23:43-9.
6. Frost HM (ed). *The Utah Paradigm in Skeletal Physiology*. Athens; ISMNI, 2002.
7. Schönau E. From mechanostat theory to development of the "Functional Muscle-Bone-Unit". *J Musculoskel Neuron Interact* 2005; 5:232-8.
8. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Perspectives: Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:1-7.
9. Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF. Regulación biomecánica y modulación endocrinometabólica de la eficiencia estructural ósea. En: *Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento*. Zanchetta JR



- (ed). Panamericana; Buenos Aires, 2001; pp 73-98.
10. Kanis JA, Melton J, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-42.
  11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrences of osteoporotic fractures. *Br J Med* 1996; 312:1254-60.
  12. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography for evaluating structural and mechanical properties of small bone. En: Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface. An YH, Draughn RA (eds). Boca Raton (FL); CRC Press, 2000; pp 385-405.
  13. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive estimation of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18: 97-102.
  14. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: Orthopaedic Issues in Osteoporosis". An YH (ed). Boca Raton (FL); CRC Press, 2003; pp 145-67.
  15. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporosis. *Mech Ageing Devel* 2003; 124:269-79.
  16. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporosis. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: Orthopaedic Issues in Osteoporosis. An YH (ed). Boca Raton (FL); CRC Press, 2003; pp 203-217.
  17. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina PS, Schiessl H, Rittweger J, Ferretti JL, Cointry GR. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010; 216:470-81.

## ARTÍCULOS ESPECIALES / *Special Articles*

# POSICIÓN DE LA FUNDACIÓN INTERNACIONAL DE OSTEOPOROSIS (IOF) FRENTE A UN ESTUDIO QUE RELACIONA LOS SUPLEMENTOS DE CALCIO CON MAYOR RIESGO DE ATAQUES CARDÍACOS

14 de junio de 2012

Un sólido cuerpo de evidencia muestra que el calcio es un importante mineral para la salud ósea en personas de toda edad. En sujetos jóvenes, el calcio ayuda a construir huesos más densos y fuertes. Más adelante en la vida, juega un papel crítico para reducir el riesgo de osteoporosis y fracturas.

En respuesta a un estudio publicado en la edición de junio de la revista *Heart*\* que sugiere que puede haber un vínculo entre los suplementos de calcio y el riesgo de ataque al corazón, la posición de la Fundación Internacional Osteoporosis es la siguiente:

- El estudio pone de relieve la necesidad de cuidado al tomar suplementos, pero sus resultados no son concluyentes. En contraste, la importancia del calcio –junto con vitamina D– en la prevención de fracturas ha sido bien documentada. La osteoporosis pone a los individuos que la tienen en mayor riesgo de sufrir fracturas dolorosas y debilitantes, y este riesgo debe ser sopesado contra los riesgos

y beneficios de los suplementos. El riesgo de una mujer de tener fracturas por osteoporosis es mayor que el riesgo combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y cáncer de mama juntos.

- Las fuentes alimentarias de calcio son las preferidas, pero los suplementos para ayudar a alcanzar una ingesta total de calcio dentro de los niveles recomendados se justifica si un individuo es incapaz de obtener suficiente calcio de su dieta.
- Debe evitarse aumentar la ingesta de calcio por encima de los niveles recomendados, ya que hacerlo no ofrece ningún beneficio adicional y puede aumentar el riesgo de efectos secundarios adversos.
- La IOF recomienda que usted hable de su riesgo personal con su médico a la hora de sopesar los beneficios de tomar cualquier suplemento o medicamento. Las personas a quienes se les han prescrito suplementos de calcio no deben dejar de tomarlos sin antes consultar con sus médicos.

---

\* Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplements: bad for the heart? *Heart*. 2012; 98(12):895-6.



El profesor Cyrus Cooper, Presidente del Comité de Asesores Científicos de la IOF dice: “La gente de cualquier edad debe asegurarse de tener una ingesta suficiente de calcio. Al prestar atención a la elección de alimentos, la mayoría de las personas puede asegurarse de que logran una ingesta suficiente de calcio en su dieta diaria, y en ese caso no es necesaria la suplementación. Las

personas que requieren suplementos además de las fuentes nutricionales de calcio deben mantenerse dentro de los niveles diarios recomendados”.

Los niveles recomendados de calcio varían según el sexo y la edad y son ligeramente diferentes en todo el mundo. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud \* son:

<b>Infantes y niños</b>	<b>Calcio (mg/día)</b>
0-6 meses	300-400
7-12 meses	400
1-3 años	500
4-6 años	600
7-9 años	700
<b>Adolescentes</b>	
10-18 años	1.300
<b>Mujeres</b>	
19 años hasta la menopausia	1.000
Postmenopausia	1.300
Durante el embarazo (último trimestre)	1.200
Lactancia	1.000
<b>Hombres</b>	
19-65 años	1.000
65+ años	1.300

\* Fuente: FAO/WHO. *Human Vitamin and Mineral Requirements*, 2002.

Las cifras de requerimiento de calcio para niños y adolescentes toman en cuenta el crecimiento del esqueleto, y las de las mujeres postmenopáusicas y ancianos toman en cuenta la menor eficiencia de la absorción intestinal de calcio en esos grupos.

Existen diversos alimentos ricos en calcio de fácil acceso. Éstos son los productos lácteos (preferiblemente bajos en grasa), verduras de color verde como la col rizada, el berro o la okra, legumbres y granos, pasta de sésamo, almendras, damascos, higos, algunos peces, y el agua mineral con alto contenido de calcio.

## COMUNICACIONES LIBRES

### CL1. Asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportados por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas

Botticella F, Cámpora MV, Ferro J, Scibona F, Villalba J, Torresani ME.

*Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina UBA.*

Introducción: El concepto de “densidad de nutrientes” permite comparar la cantidad de un nutriente determinado en relación a la energía aportada por un alimento. Los diferentes alimentos que integran las fuentes de calcio lácteo, presentan un aporte calórico muy variado y en consecuencia es amplia la variabilidad de la densidad de calcio que se observa. Objetivo: Estimar la asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas. Metodología: Diseño transversal. Muestra por conveniencia de mujeres >40 años concurrentes a gimnasios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Variables en estudio: a través de las covariables consumo de mg de calcio/día y consumo de Kcal/día, se obtuvo la densidad calórica (baja: <0,8; normal: 0,8 a 1; alta: >1) y densidad de calcio lácteo (mg de calcio consumidos por calorías) aportadas por alimentos fuente; estado nutricional según circunferencia de cintura (<80 cm, ≥80 cm), e IMC (<27,3 kg/m<sup>2</sup>, ≥27,3 kg/m<sup>2</sup>). Se controló por la variable etapa biológica (pre y postmenopausia). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 calculando medidas de tendencia central, t de Student, Chi<sup>2</sup> y correlación de Pearson con significación p<0,05. Resultados: Se estudiaron 150 mujeres (52,9±7,7 años); IMC=24,4±3,6 kg/m<sup>2</sup> y CC=81,1±10,7 cm. El 44,7% estaba en premenopausia (PM): 13,4% con peso no saludable y 50,8% con CC aumentada. El 55,3% en postmenopausia (PoM): 21,7% con peso no saludable y 55,4% con CC aumentada. Las PoM consumieron significativamente mayor aporte de calcio (1024,1±556,3 mg/día), de calorías aportadas por lácteos (467,2±222,9 kcal/día) y de densidad de calcio (2,20±0,58) que las PM (741,1±327,7 mg/día, 389,6±181,6 kcal/día y 1,97±0,49 respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre las categorías de CC y la densidad calórica (p=0,82) y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente (p=0,52). Similares resultados se encontraron al relacionar el IMC (p=0,50 y p=0,16 respectivamente). La densidad de calcio consumida presentó correlación directa con la etapa biológica (r=0,21; p=0,009), con los mg consumidos de calcio (r=0,42; p=0,000) e inversa con la densidad calórica (r=-0,55; p=0,000). Conclusión: Independientemente del estado nutricional, las mujeres PoM consumieron significativamente mayor aporte y densidad de calcio que las PM. En esta muestra se vio que a medida que aumentaron la densidad calórica consumida, disminuyeron significativamente la densidad de calcio aportada por alimentos fuente. Proyecto UBACyT 2010-2012.

### CL2. Efecto de la acción de prebióticos sobre la biodisponibilidad de calcio en un modelo de osteopenia establecida.

Bryk G<sup>1,2</sup>, Gonzales-Chaves MMS<sup>1,2</sup>, Rio ME<sup>3,4</sup>, Somoza J<sup>2,3</sup>, Orzuza R<sup>1</sup>, Portela Pita ML<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1,2,3</sup>.

*1 Cát. de Bioquímica Gral. y Bucal, FOUBA; 2 Sección de Osteopatías Médicas. Htal. de Clínicas UBA; 3 C ONICET; 4 Cát.de Nutrición, FFYB, UBA.*

Antecedentes: La incidencia de osteoporosis correlaciona inversamente con la ingesta de Calcio (ICa). Por lo cual la mejor estrategia para evitar su déficit nutricional sería aumentar la ingesta; sin embargo, a nivel mundial se observa que la ICa permanece inadecuada independientemente de la edad y el nivel socioeconómico. En consecuencia, aumentar la absorción de Ca sería una herramienta adecuada para optimizar la biodisponibilidad y por ende la salud ósea. De acuerdo a estudios previos el agregado a la dieta de oligo-



sacáridos no digeribles (OND) como fructooligosacáridos y/o galactooligosacáridos favorece la absorción de Ca. Dichos prebióticos al ser fermentados por la flora colónica generan ácidos grasos de cadena corta, bajan el pH favoreciendo la absorción activa y pasiva de Ca. Objetivo: Evaluar el efecto del consumo de OND en dietas con bajo aporte de Ca sobre el desarrollo de flora colónica benéfica, la absorción de Ca y su relación con la salud ósea en ratas ovariectomizadas (OVX) osteopénicas. Materiales y Métodos: Ratas Wistar hembras (190-220 g) fueron OVX y permanecieron sin tratamiento durante 45 días. Luego fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: AIN93 con 0,5% de Ca (A5: Control); AIN93 con 0,3% de Ca (A3); formula láctea con una mezcla de OND (F+) 0,3% Ca y formula láctea sin agregado de OND (F-) 0,3% por un periodo adicional de 45 días. Se evaluó el consumo de alimento semanalmente. Al sacrificio se estudió el contenido de agua en heces, desarrollo de lactobacilos, pH del ciego, calcemia, fosfatemia (P), fosfatasa alcalina ósea (FAO), y CMO (g) y DMO (mg/cm<sup>2</sup>) del esqueleto total (ET) y sub-areas por DXA (Small Animal Software, Lunar DPX). Resultados (X±DE):

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

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

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

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

### CL3. Relación entre masa ósea, esteroides sexuales y parámetros antropométricos en población masculina.

Costanzo PR<sup>1</sup>, Suárez SM<sup>1</sup>, De Benito A<sup>1</sup>, Garay K<sup>1</sup>, Lapidés L<sup>2</sup>, Tamborenea MI<sup>2</sup>, Galich AM<sup>1</sup>, Knoblovits P<sup>1</sup>.  
1 Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. 2 Centro de Urología (CDU). Buenos Aires, Argentina.

La osteoporosis (OP) en el varón es un importante problema de salud. Ha sido poco investigada, diagnosticada y tratada. El hombre con fracturas tiene más complicaciones respecto de la mujer. La tasa de mortalidad post fractura vertebral o de cadera es mayor siendo el doble para cadera. Se describe mayor prevalencia de causas secundarias de OP en el hombre, entre ellas la disminución de esteroides sexuales. Objetivos: 1) Evaluar la relación entre masa ósea, datos antropométricos y esteroides sexuales en hombres >50 años; 2) Establecer la prevalencia de OP y osteopenia (OPE) en hombres >50 años por densitometría ósea (DMO) según criterios OMS. Material y Método: estudio de prevalencia, transversal. Se reclutaron 196

hombres con técnica de muestreo consecutiva entre quienes consultaron en endocrinología/andrología por motivos diferentes a sospecha de baja masa ósea, sin antecedentes de enfermedades o medicación que afecten la DMO. Se midió DMO por DXA (LUNAR Prodigy) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Se analizaron datos antropométricos: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) y laboratorio específico: calcio total, parathormona, 25OH vitamina D (25OHD), testosterona total, testosterona biodisponible (TB) y estradiol (E2) en suero y calciuria de 24 horas. Análisis estadístico: Instat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01); Test estadísticos: test de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión lineal. Los datos se presentan como X±DE. Se consideró significativo un valor de p<0,05. Resultados: De los 196 pacientes, 86 (43,9%), edad: 64,6±9,1 años, tuvieron DMO normal y 110 (56,1%) tuvieron OPE/OP en alguna localización: OPE 93 (47,4%), edad: 66,6±8,8 años, y OP 17 (8,7%), edad: 67,8±10,2 años. No hubo diferencias al comparar la edad de los grupos. Al comparar pacientes con DMO normal (grupo N) versus pacientes con OPE/OP se halló diferencia significativa en peso: 84,4±11,6 versus 81,6±9,6 kg (p=0,035) y TB: 1,8±0,9 vs 1,3±0,7 ng/ml (p=0,0006), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs grupo N: 77,5±9,0 vs 84,4±11,6 kg (p=0,02) y 26,2±2,8 vs 28,1±3,4 kg/m<sup>2</sup> (p=0,03), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs pacientes con OPE: 77,5±9,0 vs 82,4±9,6 kg (p=0,05) y 26,2±2,8 vs 28,2±3,2 kg/m<sup>2</sup> (p=0,02), respectivamente. Motivos de consulta más frecuentes: disfunción eréctil, hiperglucemia y evaluación tiroidea. Los pacientes con OPE/OP presentaron mayor prevalencia de hipogonadismo (TB <0,8 ng/ml) vs grupo N: 21,9% vs 8,9% (p=0,04). Se hallaron correlaciones positivas entre DMO-CL con peso (r:0,16, p=0,02), edad (r:0,19, p=0,01), TB (r:0,19, p=0,01) y E2 (r:0,25, p=0,01); DMO-CF y DMO-CT con peso (r:0,20, p=0,004 y r:0,19, p=0,006, respectivamente) y TB (r:0,26, p=0,001 y r:0,26, p=0,001, respectivamente). Hubo correlación negativa entre DMO-CF y edad (r:-0,19, p=0,008). Conclusiones: Los pacientes con OP tuvieron menor peso e IMC. Hubo correlación positiva de TB con DMO en todas las áreas. En OPE/OP se verificó menor TB y mayor prevalencia de hipogonadismo. La prevalencia de OP fue 8,7% y OPE: 47,4%. La baja masa ósea masculina es una patología prevalente que debe investigarse para el correcto tratamiento.

#### **CL4. Recuperación rápida de la masa ósea postparatiroidectomía en un adolescente de 15 años de edad con adenomas de paratiroides.**

Viterbo G<sup>1</sup>, Tau C<sup>1</sup>, Ayarzabal V<sup>2</sup>, Felipe L<sup>3</sup>, Belgorosky A<sup>1</sup>.

*1 Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, 2 Cirugía, 3 Medicina Nuclear, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires.*

El hiperparatiroidismo primario es extremadamente raro durante la niñez y la adolescencia. Se presenta el caso clínico de un paciente de 15 años y 3 meses de edad, cuyo cuadro comenzó 2 años antes de la consulta con gonalgia, genu valgum y astenia. No presentaba antecedentes previos personales ni familiares de importancia. Al examen físico presentaba peso: 73,5 kg (Z-Score: +1.35), talla: 164,2 cm (Z-Score: -0.20), desarrollo puberal completo, genu valgum severo con distancia intermaleolar mayor de 30 cm. Tensión arterial: 119/70 mmHg. La exploración clínica del cuello no evidenció patología, la glándula tiroidea presentaba tamaño normal a la palpación. Los exámenes de laboratorio mostraron hipercalcemia: 12,2 mg/dl (v.n. 8,8-10,6), hipofosfatemia: 2,3 mg/dl (v.n. 2,5-4,5), hipercalciuria: 6,4 mg/kg/día (v.n. <4), aumento de fosfatasas alcalinas: 2812 UI/l, y hormona paratiroidea elevada: PTH: 2653 pg/ml (v.n. 12-72), con función renal normal. El dosaje de 25-hidroxivitamina D fue de 6 ng/ml (v.n. 20-50) y el de catecolaminas urinarias fue normal. Las radiografías mostraron en el cráneo: osteopenia severa con imágenes en sal y pimienta, ausencia de la lámina dura periodontal; en miembros inferiores: osteopenia severa, raquitismo, genu valgum e imágenes osteolíticas; en ambas manos: osteopenia, raquitismo y múltiples imágenes de resorción subperióstica. La ecografía renal mostraba aumento de la ecogenicidad bilateral. La ecografía de cuello reveló una imagen nodular heterogénea de 3 x 2,6 x 2,1 cm (8,3 ml) en región de paratiroides inferior derecha que coincidía con una imagen hipercaptante en la centellografía con sestamibi-Tc99. El diagnóstico presuntivo fue adenoma paratiroideo. Las densitometrías informaron: L2-L4: 0,87 g/cm<sup>2</sup>, Z-score: -2,3, fémur derecho: 0,67 g/cm<sup>2</sup>, fémur izquierdo: 0,76 g/cm<sup>2</sup>, y esqueleto total: 0,82 g/cm<sup>2</sup>, Z-score: -3,4. Se realizó la excéresis quirúrgica de 2 adenomas paratiroideos localizados por encima y por debajo del lóbulo derecho de la glándula tiroidea. La anatomía patológica informó adenomas de células principales. El nivel circulante de PTH disminuyó a 38 pg/ml a los 30 minutos de la extirpación de los adenomas. El paciente desarrolló un síndrome de hueso hambriento severo después de la cirugía. La hipofosfatemia (1,4 mg/dl) se produjo muy rápidamente, incluso antes que la hipocalcemia. Como tratamiento requirió



calcio endovenoso, calcitriol hasta 7,5 µg/día, y suplemento de calcio oral hasta 14,5 g/día durante 19 días posteriores a la cirugía para normalizar la calcemia y la fosfatemia. La densitometría ósea realizada a los cuatro meses de la cirugía mostró un aumento importante de la densidad mineral ósea con normalización en todas las áreas: L2-L4: 1,192 g/cm<sup>2</sup>, Z-score: +0,7; fémur derecho: 1,097 g/cm<sup>2</sup>, fémur izquierdo: 1,088 g/cm<sup>2</sup>, esqueleto total: 1,065 g/cm<sup>2</sup>, Z-score +0,4. Conclusión: se presenta el caso de un adolescente con hiperparatiroidismo primario por adenomas de paratiroides que evolucionó favorablemente tras la exéresis quirúrgica, requiriendo altas dosis de calcio y calcitriol para normalizar los parámetros de laboratorio con recuperación completa de la masa ósea luego de 4 meses de la cirugía.

#### **CL5. Dieta aterogénica: su impacto sobre la tibia de rata.**

Nuñez F<sup>1</sup>, Gubert MJ<sup>3</sup>, Gómez Echarren MP<sup>2</sup>, Rodríguez P<sup>2</sup>, Friedman SM<sup>2, 1,2</sup> Gamba CA<sup>1,2</sup>.

*1 Cátedras de Histología y 2 Bioquímica, Facultad de Odontología, UBA y 3 Licenciatura en Producción de Bioimágenes, Facultad de Medicina, UBA. Argentina.*

En estudios previos hemos centrado nuestra atención en la mandíbula. En el presente estudio se especula que la modelación ósea de la tibia, podría estar alterada por el consumo de una dieta aterogénica en ratas. Ratas Wistar macho (n=12) al destete se lotearon por peso en 2 grupos (sin diferencias de peso inicial; p>0,05): Control (C) y experimental (E). C recibió dieta stock para roedores (pellets) y E una dieta aterogénica (pellets+grasas saturadas+colesterol) durante 7 semanas (7s) se monitoreó antropometría y consumo de dieta. A 7s en suero (mg/dl) el perfil lipídico-lipoproteico aterogénico: colesterol total (col-T), triglicéridos (TG), col HDL y noHDL, confirmaron la aterogenicidad de la dieta. En las tibias izquierdas se midieron: peso seco (Ps), longitud (L), alto (Eal) y ancho (Ean) epifisarios y ancho diafisario (Dan) (Vernier ±1:20 mm). Las derechas se fijaron en formol-buffer fosfato al 10%; se decalcificaron en EDTA (pH 7,2) e incluyeron en parafina. Cortes orientados transversalmente en la diáfisis media -estandarizado- coloreados con hematoxilina-eosina permitieron realizar las mediciones: transversales total (Tt) y en las corticales (C1 y C2) (ua=unidades arbitrarias). Análisis estadístico: test t de Student (nivel de significación p<0,05). Resultados (media±DE): a 7s no hubo diferencias antropométricas ni en la ingesta (p>0,05), E mostro un mayor Dan (271±12 vs 259±3 mm; p=0,039) que se confirmó histológicamente con Tt (2271±195 vs 2045±132 ua; p=0,041). Las restantes medidas macroscópicas de la tibia y las microscópicas C1 y C2 no mostraron diferencias significativas (p>0,05). Estos resultados sugieren que una dieta aterogénica influiría en la forma definitiva de la tibia, indicando que la modelación ósea, podría estar alterada por el consumo elevado de grasas saturadas y colesterol cuando no se evidencia a nivel antropométrico. Clínicamente esto podría corresponder a un hueso más vulnerable.

#### **CL6. Bioequivalencia y diferencias entre formulaciones sólidas y líquidas de un bisfosfonato.**

Gómez Acotto C, Antonelli C, Flynn D, Mc Daid D, Roldán EJA.

*Dpto Fosfo-Cálcico - Unlversidad Maimónides, Buenos Alres y Xeolas Ltd, Dublin.*

Los bisfosfonatos de administración oral tienen muy baja tasa de absorción y un tiempo muy corto para hacerlo que está limitado por la ingesta de alimentos o bebidas. Significa que la fracción absorbible ocurre sólo en los 30-60 minutos de ayuno post-toma. Esto crea en la práctica del uso de tabletas diversas situaciones que afectan la calidad del tratamiento y sus resultados. Por ese motivo desarrollamos una fórmula bebible con aspecto naranja, sin el agregado de agua externa (que suele tener un contenido mineral incierto) y bajo contenido total en sodio. En un estudio controlado con grupos cruzados 2x2, en 106 varones sanos de 26,7±8 años de edad se compararon las tabletas de 70 mg de alendronato (At) del desarrollista con la solución de 70 mg/100 ml bebible (Ab), en condiciones regulatorias (EMA, agencia Europea) que incluye 4 horas de ayuno post-toma. A distintos tiempos se determinó la excreción urinaria de alendronato por HPLC (Shimadzu LC-10AS) siendo la acumulación a las 36 horas post ingesta de 124,4 µg para At y de 121,9 µg para Ab, con un margen de variación comparativa (ANOVA y Hodges-Lehmann) de 82-106% (bioequivalentes). En estas condiciones la tasa de excreción máxima (Rmax) fue de 41,9 µg/ml y 37,1 µg/ml respectivamente, también en el rango de 82-106% (bioequivalentes). Al sub-analizar el período más crítico, es decir la primera hora post-toma se observa una concentración urinaria en promedio similar de 190±302 µg/ml con At de 177±205 µg/ml para Ab, no significativa (p=0,73), pero la variación comparada por test F (varianza) es significativamente menor (p<0,05) con el Ab (-32%), por lo

que el valor promedio con esta formulación bebible se alcanza con absorciones más constantes y menos picos extremos (de probable exceso o falta de absorción). En todos los demás períodos no hay diferencias entre grupos. En un segundo test controlado con grupos de múltiples tratamientos, con voluntarios sanos de 52 (39-68) años de edad, se agregaron mínimas cantidades de contrastes a las formulaciones para su estudio radiológico por video-deglución (Pinnacle DC1000 MPEG 2) en un total de 72 estudios. El tiempo de llegada al estómago de At fue de 31 segundos de pie y 73 segundos cuando el sujeto está acostado, y de 7 segundos y 8,4 segundos respectivamente al tomar Ab (cola del bolo líquido), mientras que la varianza con At superó el tiempo confiable de observación de 480 segundos con At (determinado por la experiencia del evaluador radiológico con el método), la misma fue de 72 y 60 segundos con Ab. La desintegración gástrica de At ocurrió en menos de 4 minutos en ambas posiciones con una varianza de 14 y 23 minutos, incluso reportándose un caso de no desintegración, otro que demoró 17 minutos intacto, y otros tres casos de “estallido” asintomático de la tableta en el esófago. El acceso de Ab (cabeza del bolo) al intestino fue en promedio de 2 minutos en ambas posiciones con un máximo de 7,4 minutos (varianza) en la posición de pie. Significa que cuando se administra Ab el alendronato es dispuesto en el sitio adecuado de absorción en todos los casos y posiciones en un tiempo inferior a los 10 minutos, quedando luego un lapso suficiente de ayuno para garantizar una absorción adecuada. Cabe considerar que al estar la totalidad del alendronato en forma soluble en Ab, la disposición de una fracción del bolo en el duodeno es suficiente. Mientras que las tabletas si bien en su mayoría se disgregan rápidamente, ocurren casos de disolución esofágica (eventos adversos) o de disolución tardía (falta de absorción) en coincidencia con la mayor variación observada en la primera hora desde la toma en el estudio de bioequivalencia. Se concluye que la administración de alendronato en líquido minimiza los eventos fármaco-cinéticos indeseables que afectan la absorción del producto activo, demostrado en condiciones de estudio clínico controlado y contra la tableta de referencia. Por lo que en la práctica las ventajas se esperan que sean mayores aún, y que durante el uso cotidiano los pacientes tratados con Ab puedan remedar los resultados que se describen en los estudios clínicos bajo condiciones controladas.

#### **CL7. Efecto de la yerba mate sobre el tejido óseo en ratas**

Brun LR, Lombarte M, Brance ML, Moreno H, Maher C, Retamozo C, Rigalli A.  
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Cs. Médicas. UNRosario.

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



Young (GPa):  $C=0,6\pm 0,2$  vs  $Y=0,8\pm 0,3$ . A nivel trabecular entre los grupos Control y Yerba sólo se encontró diferencia significativa en el valor de fuerza máxima aplicada (N):  $C=41,6\pm 2,6$  vs  $Y=30,5\pm 3,4$ . El resto de los parámetros no mostraron diferencias entre los grupos Control y Yerba. En ambos grupos, tanto a nivel cortical como trabecular, las determinaciones fueron menores que en el grupo Sham por efecto de la OVX. El CMO y la DMO no mostraron diferencias significativas entre los grupos Control y Yerba: CMO (mg  $Ca^{2+}$  de la tibia):  $C=1,80\pm 0,08$  vs  $Y=1,79\pm 0,20$ ; DMO (mg/cm<sup>2</sup>):  $C=1,26\pm 0,07$  vs  $Y=1,22\pm 0,16$ . Se concluye que los huesos de ratas que recibieron yerba mate no presentan mejor DMO ni mejores propiedades biomecánicas que los huesos de ratas controles. Se está evaluando el tejido trabecular por histomorfometría y el efecto de la yerba mate sobre la absorción intestinal de calcio.

#### **CL8. Relación entre pérdida de talla y densidad mineral ósea de mujeres adultas.**

Squillace C, Oliva ML, Alorda B, Belén L, Maffei L, Rossi ML, Torresani ME.

*Carrera de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).*

Introducción: La pérdida de talla en las mujeres adultas como cambio osteológico, representa un signo evidente de deterioro óseo, con el consiguiente riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas asociadas a esta entidad. Objetivos: Estimar la relación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea a nivel lumbar y femoral, en mujeres adultas que concurren a Fundación para la Investigación de Enfermedades Endócrino Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA), dentro del marco del proyecto UBACyT 2010-2012. Materiales y métodos: Se llevó a cabo un diseño transversal, prospectivo. Muestra consecutiva de 217 mujeres mayores de 40 años ( $57,9\pm 6,7$  años), que concurren a realizarse densitometría ósea en FIEEM. Se analizó como variable dependiente la pérdida de talla determinada por diferencia entre talla habitual referida y talla actual (en cm y categorizada en  $\leq 3$  cm y  $> 3$  cm) y como variables independientes a la edad y a la densidad mineral ósea según puntuación T-Score de las regiones lumbar (L1-L4) y femoral (CFI), determinada por densitometría ósea (equipo Lunar Prodigy Advance: software versión 9.15), considerando los criterios de la OMS para definir los grados de densidad mineral ósea (Normal, Osteopenia y Osteoporosis). El análisis estadístico se realizó con SPSS 15.0, estableciendo medidas de tendencia central, diferencia de medias por ANOVA y análisis de regresión logística multivariada con valor  $p < 0,05$ . Resultados: El 89,8% se encontraba en postmenopausia, siendo la edad promedio de la menopausia  $48,0\pm 4,9$  años. La pérdida de talla de la muestra fue de  $2,2\pm 1,9$  cm, perdiendo el 21,2% más de 3 cm. En el total de la muestra se valoró la densidad mineral ósea por L1-L4 observándose un valor medio de  $-1,19\pm 1,29$ , presentando el 47,9% osteopenia y el 29,5% osteoporosis. En una submuestra de 168 mujeres se valoró CFI siendo el valor medio de  $-1,02\pm 1,05$ . Por comparación de medias se observó asociación entre la pérdida de talla y la edad ( $p=0,01$ ), sin encontrarse asociación con L1-L4 ( $p=0,58$ ) ni con CFI en la submuestra estudiada ( $p=0,98$ ). De igual manera, por el análisis de regresión sólo se observó asociación con la variable edad ( $r=0,17$ ;  $p=0,009$ ). Conclusiones: En la muestra analizada no se encontró asociación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea en cada una de las regiones analizadas. Sólo se observó asociación con la variable edad.

#### **CL9. Efectos positivos de altas dosis de olpadronato sobre el diseño, la tenacidad y la resistencia del fémur de rata, independientes de la mineralización y la rigidez del tejido.**

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

*Facultad de Medicina, UNR y Gador SA, Bs As.*

Los huesos resisten a la fractura sólo por su rigidez (resistencia a la deformación generadora de cracks) y su tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de los cracks). Ambas propiedades dependen del diseño del hueso y de la calidad del colágeno. La mineralización favorece la rigidez, pero puede reducir la tenacidad (hueso quebradizo). La tenacidad depende, además, de la microestructura del tejido y de concentradores de stress (poros y microfracturas -uFx-). Los efectos óseos de los bisfosfonatos (BPs) son complejos e interactuantes, y su impacto mecánico combinado varía para cada compuesto y dosis. Los BPs 1. contaminan la OH-apatita, rigidizando la microestructura tisular; esto puede reducir la tenacidad, y por ende la resistencia a la fractura; 2. Inhiben la remodelación, reduciendo el *turnover*; esto mejora levemente la masa mineralizada por un tiempo, y puede mejorar la resistencia, pero también hipermineraliza el colágeno (rigidizando mucho el tejido) y reduce la reparación de uFx, deteriorando la tenacidad; y 3. Inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y estimulan la de osteoclastos; esto puede desplazar

el *setpoint* mecánico del mecanostato, mejorando su eficiencia para sensar las deformaciones producidas por el uso y redistribuir el tejido según esa orientación, en función de las necesidades mecánicas, mejorando el diseño óseo, y con él la rigidez y la tenacidad. Se acepta que los BPs reducen las fracturas mayormente por el efecto (2), porque casi siempre se estudian esqueletos remodelantes, y raramente se mide la tenacidad. Más razonable parece el efecto (3) (evidenciado mejor *in vitro* que *in vivo*); pero para demostrarlo se debe “limpiar” el modelo, impidiendo el efecto (2) y analizando la tenacidad. Eso sólo es posible estudiando huesos corticales, que no remodelen, y que sean geoméricamente regulares, como las diáfisis femorales de rata. En este estudio tratamos 28 ratas macho de 3 meses con dosis orales altas (45 ó 90 mg/kg/d) de olpadronato (OPD) por 3 meses, dejando 8 controles sin tratar, escaneando luego sus diáfisis femorales por pQCT y testándolas a la fractura en flexión. Ambas dosis mejoraron sobre el control 1. el área (+21%,  $p < 0,001$ ) y los momentos de inercia (indicadores de la eficiencia del diseño óseo) para flexión y torsión (+30 y +31%,  $p < 0,001$ ) de la sección cortical diafisaria; 2. la rigidez estructural y la resistencia de las diáfisis al fin del período de deformación elástica (previo al desarrollo de cracks; +15% y +13%,  $p < 0,05$ ), y 3. su tenacidad, estimada por la energía absorbida para deformarse y por la deflexión a la fractura (+126% y +32%,  $p < 0,001$ ) luego del primer crack (deformación plástica). Estos efectos, combinados, mejoraron la resistencia diafisaria a la fractura (+29%,  $p < 0,001$ ) en correlación con las mejoras geométricas y de la tenacidad ( $p < 0,001$ ), pero no con la mineralización (vDMO cortical) ni con la rigidez del tejido (módulo elástico), que no se modificaron. En este modelo no-remodelante, el aumento de resistencia ósea inducido por OPD, originado en mejoras geométricas y de la tenacidad, e independiente de la mineralización y la rigidez del tejido, sólo pudo derivar de efectos tipo (3), en congruencia con la anti-apoptosis de osteocitos y blastos demostrada por otros *in vitro*. Este hallazgo es importante, porque señala una acción de éste u otros BPs que debe tender a complementar, con impacto mecánico, sus conocidos efectos anti-remodelatorios (predominantemente trabeculares, y poco asociados directamente con la resistencia ósea) y a neutralizar el deterioro de la tenacidad por contaminación (inductor de fracturas femorales) en tratamientos prolongados en humanos.

#### **CL10. Mineralización ósea en niños con trastornos motores: la determinación de la densidad mineral ósea en las piernas por DXA, puede ser una herramienta útil.**

Cassinelli HR, Troiano M, Rey R, Bergada I.

*Centro de Investigaciones Endocrinológicas, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.*

Los niños con discapacidades motoras a menudo sufren osteoporosis y fracturas patológicas. Sin embargo se sabe poco sobre su densidad mineral ósea (DMO) y su relación con el riesgo de fractura. La definición actual de osteoporosis en los niños incluye una DMO con Z-score inferior a -2,0 ajustado por edad, sexo y tamaño corporal además de una historia clínica significativa de fracturas (fractura por compresión vertebral, una fractura de miembros inferiores, o dos o más fracturas de miembros inferiores). La absorciometría de doble emisión de rayos X (DXA) es el método más ampliamente utilizado para la evaluación de la DMO. Si bien la tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT), que proporciona una DMO volumétrica verdadera, es el mejor método para evaluar la mineralización de los huesos periféricos, su uso no está ampliamente distribuido o aún no está validado en niños. Objetivo: evaluar la DMO en esqueleto total y piernas, en los niños con discapacidad motora mediante DXA, a fin de detectar posibles zonas de riesgo (piernas) para desarrollar osteoporosis y fracturas. Métodos: Se evaluaron 18 niños (11 mujeres) con discapacidades motoras (10 mielomeningocele, 6 con parálisis cerebral, 2 con enfermedad de Duchenne en silla de ruedas), con edad promedio 9,8 años de edad (rango: 5-16 años). La DMO corporal total y de las piernas fue medida con un equipo DXA Lunar DPX-L. Los valores de la DMO en piernas de los pacientes se compararon con los obtenidos en 91 individuos normales (45 mujeres) que fueron clasificados según el sexo, la edad (5-6, 7-9, 10-12, 13-15, 16-18 años) y estadio de desarrollo puberal (Tanner). Los resultados se expresan como media±desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con una muestra de la prueba T en comparación con una media teórica de 0. Resultados: Los pacientes presentaban una DMO de esqueleto total normal ( $-0,62 \pm 2,27$ ), y sólo cinco de ellos tenían DMO inferior a -2 DE (28%). Por otro lado, cuando la mineralización de las piernas se comparó con los valores normales, mostraron una reducción significativa: ( $-2,6 \pm 2,7$ ,  $p < 0,006$ ). Once de 18 pacientes (61%) tenían la DMO en piernas inferior a -2,0. El Z-score de la DMO en piernas se encontraba significativamente más bajo que el de esqueleto total ( $p = 0,002$ , Wilcoxon Rank Test). Conclusión: Los niños con discapacidades motoras de las extremidades



inferiores pueden tener menor mineralización en las piernas. La determinación de la DMO en las piernas puede ser una herramienta útil para identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir múltiples fracturas en ellas, y eventualmente de requerir un tratamiento a pesar de presentar una DMO en esqueleto total normal. Un estudio más amplio es necesario para corroborar estos resultados.

**CL11. Evaluación de la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses del uso de ranelato de estroncio (RS) en pacientes previamente tratadas con bisfosfonatos (BP).**

Premrou MV, Pelegrin C, Torrecilla I, Maffei L.

*Consultorios Asociados de Endocrinología. CABA*

Introducción: Los bisfosfonatos son el tratamiento de primera línea en la osteoporosis, su mecanismo de acción principal es la inhibición de la resorción ósea, pero su uso en forma prolongada se ha asociado con una inhibición del *turnover* óseo y un posible mayor riesgo de fracturas. El ranelato de estroncio es una droga de acción dual con un estímulo en la formación, además de la inhibición de la resorción ósea. Muchos pacientes con osteoporosis severa deben recibir tratamiento en forma prolongada y es frecuente el cambio en los esquemas de tratamiento. Previamente hemos publicado una mejoría densitométrica al año de tratamiento con RS luego del tratamiento prolongado con BP. Objetivos: El objetivo primario de este trabajo fue evaluar la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses de tratamiento con RS, y en forma secundaria, evaluar si existen diferencias en la respuesta obtenida entre los 12 y 24 meses. Material y métodos: Se estudiaron a mujeres postmenopáusicas que habían recibido más de 3 años consecutivos de tratamiento con BP, con empeoramiento o mantenimiento de la densitometría ósea (DMO) y que debían continuar tratamiento para su osteoporosis. Se realizaron DMO de raquis lumbar y de cuello femoral (CF), al inicio, a los 12 y a los 24 meses. Resultados: Fueron consideradas un total de 63 pacientes con una media de edad de 64,83 años (48-86 años). La DMO (expresada en g/cm<sup>2</sup>) lumbar basal media (n= 59) fue de 0,813 (IC 95% = 0,790-0,837), de 0,837 a los 12 meses (n=56; IC 95% = 0,811-0,863) y de 0,892 a los 24 meses de tratamiento (n=21; IC 95% = 0,852-0,934). La DMO en CF basal media (n=58) fue de 0,676 (IC=0,650-0,701), de 0,708 (n=56; 0,684-0,732) a los 12 meses, y de 0,737 (n=19; IC=0,692-0,782) a los 24 meses. Al comparar la DMO en los distintos periodos se observaron los siguientes aumentos medios: 3,53% de lumbar al año respecto del basal (0,836 vs 0,811; p=0,001); de 4,51% de lumbar a los 2 años, respecto del basal (0,891 vs 0,813 respectivamente; p<0,001); de 2,53% de lumbar a los 2 años respecto de lumbar al año (0,892 vs 0,858 respectivamente; p=0,02); de 3,57% del CF al año respecto del basal (0,705 vs 0,608, respectivamente; p=0,001); 3,71% del CF a los 2 años respecto del basal (0,736 vs 0,667; p=0,002); y de 1,37% del CF a los 2 años respecto del CF al año (0,746 vs 0,726; p=ns). (\*) prueba t para muestras pareadas. Conclusiones: Respecto del valor basal, la DMO en raquis lumbar y en cuello femoral fue significativamente más elevada tanto a los 12 como a los 24 meses de tratamiento con RS, siendo aún más significativa a los 24 meses. Con el uso prolongado de bifosfonatos se encuentra muy inhibido el *turnover* óseo; el RS se depositaría con más facilidad en hueso nuevo y eso explicaría la mejoría de los parámetros con un mayor tiempo de tratamiento. Consideramos que en pacientes con osteoporosis luego del uso prolongado con BP el RS ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz y bien tolerado.

**CL12. Receptores P2 modulan la migración y diferenciación celular en cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata.**

Ayala Peña VB, Laiuppa JA, Santillán GE.

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

Las células óseas están expuestas a estímulos mecánicos durante los movimientos y sufren injuria y lisis en traumatismos. Estas circunstancias favorecen la liberación de nucleótidos como ATP y UTP al espacio extracelular. Así estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar sobre receptores P2 (P2X, ionotrópicos y P2Y, metabotrópicos) de la membrana plasmática para inducir diversas respuestas en las células óseas. En estudios previos con osteoblastos primarios de calvaria de rata (OBC) observamos que el ATP estimula la actividad fosfatasa alcalina, un marcador de diferenciación osteoblástica, luego de 7 días de tratamiento en un medio osteogénico (conteniendo ácido ascórbico 300 µM y β-glicerofosfato 10 nM). En el presente trabajo estudiamos la participación de los diferentes subtipos de receptores P2 en la regulación de la migración y diferenciación celular. La migración celular se evaluó mediante ensayo de "la heri-

da". La diferenciación a osteoblastos se estudió determinando la formación de nódulos de mineralización, luego de tinción con rojo Alizarina, y la expresión génica de la sialoproteína ósea (BSP del inglés *Bone Sialoprotein*) mediante PCR cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR). Las células se estudiaron bajo el tratamiento con los distintos nucleótidos (UTP, UDP, ADP, ATP $\gamma$ S, ADP $\beta$ S) a diferentes concentraciones (1-100  $\mu$ M) en función del tiempo. El tratamiento de OBC con ADP $\beta$ S 10  $\mu$ M parece estimular la migración celular, mientras que ATP $\gamma$ S 100  $\mu$ M aparenta disminuir la misma con respecto a los controles. OBC tratados con ATP o UTP 100  $\mu$ M en medio osteogénico comenzaron a presentar cambios en su morfología a partir del día 7 de tratamiento, dichos cambios se correlacionaron con un aumento significativo, respecto a los controles, en la expresión génica de BSP, proteína importante para la biomineralización y maduración de los cristales de hidroxiapatita. Además, bajo esas mismas condiciones, se observó alrededor del día 22 un incremento en la deposición de calcio con respecto a los controles. Estos resultados sugieren un rol importante para los receptores P2 en la migración y maduración de células óseas. Por un lado, la señalización por nucleótidos extracelulares estaría involucrada en la modulación de la migración celular a través de receptores P2Y1, 12 y 13 (responsivos a ADP). Por otro lado, receptores P2Y2 y/o P2Y4 (responsivos a ATP y UTP) regularían la expresión de genes responsables de la maduración y función del osteoblasto.

### **CL13. La disminución de la absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus transcurre con alteración del sistema antioxidante.**

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

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

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

### **CL14. Evaluación de la micro arquitectura ósea por tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos.**

Longobardi VC, Zanchetta MB, Silveira F, Del Valle E, Spivacow R, Bogado C, Zanchetta JR.

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, C.A.B.A, Argentina.*

Objetivo: describir la micro arquitectura ósea mediante HR-pQCT en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos (BF) y comparar los resultados con un grupo de mujeres postmenopáusicas sin tratamiento. Métodos: se evaluaron la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD) y los parámetros estructurales en el radio y tibia distal, usando un sistema tridimensional de tomografía computada periférica de alta resolución (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Swit-



erland) en 37 mujeres postmenopáusicas luego de haber recibido tratamiento con bisfosfonatos, indicado por osteoporosis u osteopenia, por un tiempo mayor o igual a 5 años. En todas las pacientes se realizó DXA en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) al inicio y al final del tratamiento. Se excluyeron aquellas pacientes con causas secundarias de osteoporosis o que hubiesen recibido otro tratamiento osteoactivo. Se compararon los resultados con un grupo de 120 mujeres postmenopáusicas de similar edad, índice de masa corporal (IMC) y T-score por DXA. Se estudiaron posibles correlaciones entre los parámetros estructurales y la edad al inicio del tratamiento, tiempo total de tratamiento, edad de la menopausia y T-score basal. Resultados: para el grupo que recibió BF la edad media fue de  $65,3 \pm 8,4$  años, el tiempo promedio de tratamiento fue de  $8,3 \pm 3,4$  años, el IMC de  $23,9 \pm 2,4$  y el T-score al final del tratamiento en CL  $-2,4 \pm 1,0$  y en CF  $-1,9 \pm 0,8$ . Los resultados de HR-pQCT en el radio distal para el grupo que recibió BF en forma prolongada vs el grupo sin tratamiento mostraron (media  $\pm$  desviación estándar): un menor número de trabéculas (Tb.N 1/mm)  $1,31 \pm 0,36$  vs  $1,46 \pm 0,36$  ( $p=0,04$ ); un incremento del 11% en el grosor trabecular (Tb.Th mm)  $0,063 \pm 0,012$  vs  $0,056 \pm 0,009$  ( $p<0,01$ ); y mayor separación entre trabéculas (Tb.Sp mm)  $0,748 \pm 0,270$  vs  $0,644 \pm 0,171$  ( $p=0,03$ ) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la micro arquitectura ósea de la tibia o en los parámetros volumétricos en ambas regiones estudiadas. Se observó correlación positiva entre la separación trabecular y la edad al comienzo del tratamiento ( $r=0,37$ ,  $p=0,02$ ) mostrando un mayor compromiso de la micro arquitectura ósea con el incremento de la edad. No encontramos ninguna correlación entre los parámetros estructurales y el tiempo total de tratamiento, edad al inicio de la menopausia ni T-score basal. Conclusión: debido a que se trata de un estudio de corte transversal, no podemos afirmar que estas diferencias son secundarias al tratamiento. El hallazgo de un mayor grosor trabecular con menor número de trabéculas en el radio distal de las pacientes que recibieron BF, parece ser un cambio secundario a los conocidos efectos de los bisfosfonatos en el remodelado óseo, que inhiben la resorción pero no tienen el suficiente efecto anabólico para estimular la formación de nuevo hueso. Es probable que el hallazgo de un menor número de trabéculas en el grupo que recibió BF se deba a una peor arquitectura basal en aquellas pacientes que requirieron tratamiento. Se necesitan futuros estudios prospectivos para valorar la influencia de los bisfosfonatos en la micro arquitectura ósea.

#### **CL15. Análisis biomecánico de hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con monofluorofosfato y zoledronato.**

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

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Cs. Médicas. UNRosario.

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

N/mm<sup>2</sup>) y menor energía absorbida (1,6±0,3\* vs 2,5±0,9 mJ) en el grupo OVX vs Sham explicando la disminución del tejido óseo trabecular observada previamente por histomorfometría. A 150 días se observó que OVX150.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la flexión comparado con el grupo OVX (227,30±5,70\* vs 206,70±4,99 N). A su vez el CSMI permaneció estable, es decir que conservó la distribución del material, pudiendo explicarse por una mejor propiedad del mismo evaluada por el módulo de Young (7,47±1,74 vs 5,43±0,76 GPa). El grupo OVX150.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la compresión (42,42±5,42\* vs 26,78±3,96 N), fuerza máxima (71,77±5,99\* vs 55,71±5,47 N) y rigidez (608,9±108,4\* vs 258,4±48,3 N/mm) con respecto a OVX, pudiendo explicarse por el aumento del tejido óseo trabecular hallado previamente por histomorfometría, y a su vez presentó un aumento del módulo de Young (0,21±0,04\* vs 0,09±0,02 GPa) reflejando una mayor rigidez en el tejido óseo de este grupo. Conclusiones: El tratamiento secuencial con MFP y Z luego de un período de dieta hipocálcica produjo a nivel cortical aumento de la fuerza de fractura sin cambios en la rigidez conservando la distribución del material y aumento del módulo de Young. A nivel trabecular el hueso presentó mayor fuerza de fractura, rigidez y módulo de Young. Estos cambios no se deben ni a la dieta únicamente ni al tratamiento farmacológico solo.

#### **CL16. Osteomalacia hipofosfatemica inducida por tumor mesenquimático.**

Canteros TM, Aponte LA, Ayerza MA, Morandi AA, Roitman P, Plantalech L.

*Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Introducción: La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico adquirido, caracterizado por la pérdida de fosfato en orina, lo que provoca graves alteraciones bioquímicas y óseas. Los tumores inductores de osteomalacia (TIO) son mesenquimáticos, de crecimiento lento; secretan FGF23 y otras proteínas fosfatúricas. La extirpación quirúrgica lleva a la cura, pero son de difícil localización. Usualmente son necesarios varios métodos de imágenes incluyendo scan con octreotide. Caso clínico: Paciente masculino de 63 años que presenta hace 3 años fractura por estrés de cuarto y quinto metatarsianos de pie derecho. A los 6 meses se fisuró el cuello femoral derecho, tercer y cuarto arcos costales anteriores, octavo y décimos arcos costales posteriores y platillo tibial por caída desde cuarto peldaño de escalera. Evolucionó con debilidad muscular generalizada y trastornos en la marcha, requiriendo uso de muletas. Fue tratado con gammaglobulinas por sospecha de enfermedad neurológica autoinmune. Al examen físico: altura 1,68 m peso 88 kg, índice de masa corporal: 31. Paciente con dificultades en la marcha, utiliza muletas, tiene "marcha de pato". De los estudios complementarios se destacan: 1. Radiografías con múltiples fracturas incompletas y síndrome de Milkman del primer metacarpiano de ambas manos, de tibia izquierda, de cuellos femorales a predominio derecho y varios arcos costales. 2. Laboratorio: calcemia 8,9 mg/dl, fosfatemia 1,4 mg/dl (2,5-5,6), fosfatasa alcalina (FAL) 600 UI/l (VN hasta 300), FAL ósea 47 UI/l (h 20,9), PTH 101 pg/ml (h 65), vitamina D 19 ng/l, reabsorción tubular de fosfato (RTP) 75% (VN>85%), clearance de fósforo 20 ml/min (VN 6-16), calcitriol 18 pg/ml (19-61). Se presume osteomalacia hipofosfatemica; se confirma mediante biopsia ósea. Se inició tratamiento con sellos de 250 mg de fósforo elemental, calcitriol 1 µg/día y ergocalciferol 2400 UI/día. Se realizó osteosíntesis de cadera derecha. Presentó mejoría clínica y de parámetros bioquímicos. Se inició estudio etiológico. Se descartó tubulopatía renal: orina completa normal. Glucosuria y aminoaciduria negativas. pH urinario 6,4. Bicarbonatemia 27 mEq/l. pH venoso 7,38. En busca de tumor inductor de osteomalacia se realizó scan con octreotide hallándose pequeño foco que concentraba el radiofármaco sobre el cóndilo femoral externo derecho. La resonancia magnética (RM) confirmó la imagen con aspecto de quiste subcondral en dicha localización. Se realizó la resección del tumor con Navegación Virtual Intraoperatoria, que permite planificar mediante la fusión de imágenes, los cortes óseos para extirpar el tumor sin comprometer los márgenes tumorales y así preservar la mayor cantidad de tejido óseo sano. La anatomía patológica demostró la presencia de un tumor mesenquimático tipo tejido conectivo mixto. Descripción: los cortes histológicos muestran proliferación tumoral constituida por células de núcleos ovales o ligeramente ahusados, dispuestas sin un patrón definido, en relación a abundantes estructuras vasculares de luces amplias, algunas con hialinización perivascular. Sectores de extravasación eritrocitaria y cambios mixoides focales. Por buena evolución se suspendió tratamiento con aporte de fósforo. Laboratorio a un mes sin medicación: fosfatemia 4,1 mg/dl, calcemia 8,2 mg/dl, RTP 85%, FAL 129 UI/l (100). Conclusión: Se describe el caso de un paciente con osteomalacia oncogénica, una enfermedad poco frecuente y con síntomas inespecíficos, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico. El tratamiento con la extirpación del tumor suele ser curativo, pero por la naturaleza oculta de estos, es un desafío hallarlos y se requiere un algoritmo ordenado de estudio.



**CL17. Encuesta de satisfacción sobre el uso de carbonato de calcio en forma de emulsión (Pluscal Mousse®) en pacientes pediátricos.**

Cassinelli HR<sup>1</sup>, Troiano M<sup>1</sup>, Lombardo M<sup>2</sup>, Garrido R<sup>2</sup>.

1 División de Endocrinología Htal. De Niños R Gutierrez, 2 Dirección Médica Nobeltri.

Es ya conocido que para adquirir el pico de masa ósea durante la infancia y adolescencia, se requiere un aporte adecuado de calcio con la ingesta diaria de alimentos. Estos requerimientos normalmente se ven afectados cuando hay patologías o medicaciones que pueden afectar dicho aporte: uso de corticoides, falta de hormona paratiroidea, enfermedades genéticas o adquiridas, que afectan al hueso. El uso de suplementos que contienen sales de calcio, la mayoría de las veces no son tolerados por los pacientes pediátricos. Ya sea por el sabor, la cantidad de comprimidos que deben utilizar, y/o el tamaño de los mismos. Objetivo: Para evaluar la tolerancia y la respuesta al tratamiento con carbonato de calcio administrado en forma de emulsión (como Pluscal Mousse®), se realizó una encuesta de satisfacción en pacientes pediátricos que requerían el aporte de calcio como parte de su tratamiento. Pacientes y Método: Se evaluaron 43 pacientes pediátricos (18 mujeres), con edad media de 11,9±4,7 años, y que requerían el uso de suplemento de calcio. De los 43 pacientes incluidos en esta encuesta, 29 (67,4%) recibían carbonato de calcio previamente, en forma de comprimidos, con una dosis media de 985,4±438,2 mg/día. Veintiún pacientes recibían además vitamina D, y 5 pacientes recibían bisfosfonatos asociados. Los cuales no fueron modificados con el inicio de la emulsión. De los que recibían calcio antes de iniciar la emulsión, la cantidad media de comprimidos consumida era de 2,0 comp/día, equivalente a 1046±486 mg de calcio elemental por día. La cantidad media de cucharadas de la emulsión utilizada fue de 1,8 cucharadas/día, equivalente a 890±454 mg de calcio elemental por día. Como estudios del metabolismo fosfocálcico se dosaron en sangre calcio, fósforo, PTH (método electroquimioluminiscente de Roche), 25OH vitamina D (RIA Diasorin). La evaluación estadística se realizó con la prueba t para muestras pareadas. Resultados: De los 43 pacientes encuestados, solo 40 (93%) respondió a la pregunta sobre tolerancia a la emulsión. El 74,5% refirieron una tolerancia buena, muy buena o excelente, mientras que el 18,6% refirieron una mala tolerancia a la emulsión; ante la pregunta sobre qué les resultaba más fácil para cumplir el tratamiento, de 41 pacientes (95,3%) que respondieron la pregunta, 83,7% prefirieron la emulsión, y 11,6% prefirieron los comprimidos. Treinta pacientes (69,8%) completaron 3 meses de observación, 5 (11,5%) se perdieron en el seguimiento, 5 (11,5%) abandonaron el tratamiento por intolerancia digestiva, 1 (2,3%) abandonó el tratamiento porque no le gustaba, y 2 (4,7%) lo suspendieron sin aclarar el motivo. El valor medio de calcio antes de iniciar la emulsión fue de 9,0±1,2 mg/dl, y el obtenido a los 3 meses de uso de la misma fue de 9,3±0,8 mg/dl,  $p \leq 0,012$ . Por otro lado, entre los pacientes que recibían antes carbonato de calcio en forma de comprimidos y luego cambiaron a la emulsión, los niveles séricos de calcio fueron mayores en estos últimos: 8,65±1,47 vs 9,14±1,14 mg/dl respectivamente,  $p < 0,02$ . A diferencia de lo observado con el calcio, los valores de fósforo obtenidos antes y después del uso de la emulsión, no fueron significativamente diferentes. El valor medio de PTHi previo al inicio de la emulsión fue de 74,3±153 pg/dl, y el valor medio durante los tres meses bajo el tratamiento fue de 39,0±34,7 pg/dl, que si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos períodos, se observa una tendencia a mejorar los niveles de PTH. Conclusión: Si bien el número de pacientes es pequeño como para obtener conclusiones definitivas, los datos obtenidos con la encuesta sugieren que el uso de la emulsión permite elevar el nivel de calcio plasmático en forma significativa, con mejor tolerancia, mejor respuesta y adaptación que con comprimidos. Esto ayudaría a mejorar la adherencia al tratamiento indicado a largo plazo y así facilitar el manejo de estas patologías.

**CL18. Evaluación de la porosidad intracortical y la resistencia óseas en mujeres postmenopáusicas con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.**

Zanchetta MB<sup>1</sup>, Silveira F<sup>1</sup>, Diehl M<sup>2</sup>, Buttazoni M<sup>2</sup>, Galich AM<sup>2</sup>, Zanchetta JR<sup>1</sup>.

1 IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas; 2 Hospital Italiano, Buenos Aires.

Previamente, hemos descripto la evaluación de la masa ósea volumétrica y los parámetros de microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HRp-QCT) en 14 mujeres con fracturas atípicas del fémur durante tratamiento crónico con bisfosfonatos. El objetivo del presente estudio fue describir la porosidad cortical y la resistencia ósea en estas pacientes. Métodos: La porosidad cortical y el análisis de elementos finitos (*Finite Element Analysis*, FEA) se basaron en las imágenes obtenidas

anteriormente mediante HR-pQCT en el radio y la tibia (XtremeCT; Scanco Medical). Se utilizó un software automático que identifica los márgenes periósticos y endósticos y luego calcula los parámetros corticales siguientes: grosor cortical, volumen de los poros (Ct.Po.V), porosidad intracortical (Co.Po) y diámetro de los poros (Ct.Po.Dm). El FEA evalúa cuantitativamente las propiedades biomecánicas de la microarquitectura ósea expresándolas en carga de fractura estimada (*estimated failure load*) y rigidez (*stiffness*). Comparamos estos resultados con los obtenidos en un grupo de 19 mujeres postmenopáusicas de similar edad, IMC y DMO sin historia de tratamiento osteoactivo. Resultados: No encontramos diferencias significativas en la edad (71±8 vs 72±4 años), IMC (27±3,5 vs 26±3) y DMO (T-score C.F: -1,9±0,9 vs -2,3±0,6) acorde a lo esperado según el diseño del estudio. El tiempo medio de tratamiento en las pacientes fue de 11±3 años; recibieron solo alendronato 6/14, mayormente pamidronato endovenoso 3/14 y otras combinaciones de bisfosfonatos 5/14. Solo 20% padecían comorbilidades (HTA en dos casos y 1 enfermedad celiaca) y 80% (12/14) presentaron dolor prodrómico; ninguna tenía antecedentes de corticodeoterapia, 6/14 presentaron fracturas bilaterales y en las 4 pacientes en las que se realizó biopsia el resultado obtenido fue muy bajo remodelado óseo. Al momento de la fractura 8 pacientes se encontraban en rango de osteopenia y 6 de osteoporosis. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados entre los grupos en el radio (grosor cortical 0,67±0,12 mm vs 0,67±0,08 mm (p 0,52); porosidad cortical 2,52±0,89% vs 2,62±1,18% (p 0,80); diámetros de los poros 165,2±13,4 µm vs 162,4±15,9 µm (p 0,46); volumen de los poros corticales 247±39 vs 256±41 mm<sup>3</sup> (p 0,98); carga estimada de fractura 2486,6±331,4 N vs 2532,5±347,5 N (p 0,70) y rigidez 48.686±6587 N/mm vs 49.164±6674 N/mm (p 0,84)) ni en la tibia (grosor cortical 0,93±0,17 mm vs 0,93±0,17mm (p 0,90); porosidad cortical 7,95±1,96% vs 7±1,98% (p 0,13); diámetros de los poros 180±13,5 µm vs 187±15 µm (p 0,17); volumen de los poros corticales 61±21 vs 50±13 mm<sup>3</sup> (p 0,09); carga estimada de fractura 6795,6±888,9 N vs 7175,9±1147,6 N (p 0,35) y rigidez 133314±17909 N/mm vs 140358±23094 N/mm (p 0,39)). Conclusión: En este estudio de corte transversal, usando una técnica no invasiva de alta resolución, no pudimos encontrar ningún deterioro distintivo en las regiones plausibles de ser evaluadas en las mujeres con fracturas atípicas del fémur. Nuestros resultados sugieren que, de existir una alteración de la microarquitectura, porosidad cortical o rigidez ósea no sería generalizada en todo el esqueleto. El compromiso podría ser específico y limitado a la diáfisis femoral, un sitio de máxima tensión mecánica.

#### **CL19. Osteoporosis inducida por corticoides: tratamiento preventivo en la población de un sistema cerrado de salud.**

Carrizo C<sup>1</sup>, Vidal G<sup>2</sup>, Plantalech L<sup>1</sup>

1 Servicio de Endocrinología, 2 Farmacia del Plan de Salud. Hospital Italiano de Buenos Aires

El uso de glucocorticoides (GC) se asocia a pérdida de masa ósea principalmente en los primeros meses del tratamiento. Existe incremento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes que reciben dosis de prednisona igual o mayor a 2,5 mg por tiempo prolongado. El tratamiento con calcio (Ca), vitamina D (vit D) y bisfosfonatos (BP) disminuye el riesgo de fractura, sin embargo un escaso porcentaje de pacientes recibe tratamiento preventivo. Objetivos: 1. Establecer la prevalencia del tratamiento crónico con GC en la población del sistema cerrado de salud del hospital. 2. Evaluar el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento preventivo para osteoporosis (OPO). 3. Determinar la prevalencia de fracturas clínicas en esta población. Estudio de corte transversal desde 1 enero 2009 a 31 diciembre 2010. Pacientes mayores de 18 años con al menos 5 compras consecutivas de algún tipo de GC según registros informáticos de la farmacia del hospital. Se excluyeron pacientes oncológicos y con trasplante de órganos. Se asume que el paciente toma la medicación si presenta registro de compra en la farmacia. Se obtiene el dato de registro de compra de GC según vía de administración, de BP, Ca y vit D. Se capturó el dato de fractura clínica y densitometría de la historia clínica electrónica. Se describen las proporciones de pacientes según tipo de GC utilizado, tratamiento para OPO, fractura y densitometría ósea; las características de la población según recibieron o no tratamiento para OPO y se comparan con test de Chi-cuadrado (Epi info 2003). La población con consumo crónico de GC (2493 pacientes) representa el 1,7% de los afiliados. La edad media es 68±15 años y predomina el sexo femenino (63,6%). Se prescribió: GC orales (35,6%), inhalatorios (36,5%), parenterales (11,2%) y orales e inhalatorios (16,8%). El 41% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento para OPO: vit D (22,2%), Ca (16,4%), Ca y vit D (11,2%) y BF (26,6%). Se observó 13,6% de pacientes con fracturas clínicas (2,9% muñeca, 2,1% cadera, 1,6% vertebrales). En este subgrupo el 62,3% era medicado para OPO (vit D: 52,4%, BF: 44,7%, Ca: 42,3%). La vitamina D2



fue mayormente indicada (70,9%) en relación a otras. El consumo de carbonato de calcio (70%) superó al citrato. El 63,7% de los pacientes se medicaba con BP por vía oral (alendronato e ibandronato) y el 36,2% vía endovenosa (pamidronato). No se evidenció diferencias significativas en la población según edad, sexo, prevalencia de fracturas entre los distintos tipos de GC y su vía de administración. De la población estudiada un 15,6% presentaba densitometría ósea. Comparando los pacientes que recibían tratamiento para OPO con los no tratados se comprobó diferencias en la edad (73 vs 66 años  $p < 0,001$ ), en la cantidad de densitometrías óseas realizadas (26,1% vs 8,4%,  $p < 0,0001$ ) y en la presencia de fracturas clínicas (20,4% vs 8,6%,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes no tratados eran consumidores de mayor cantidad de fármacos por comorbilidades ( $p < 0,0001$ ). Conclusiones: Se observó insuficiente tratamiento preventivo para OPO y evaluación densitométrica en la población estudiada. La indicación es más frecuente en pacientes añosos, con fracturas y con menor consumo de fármacos para otras comorbilidades. El uso de Ca y vit D es prevalente e insuficiente el de BP aun en fracturados. Se requiere de políticas sanitarias a fin de concientizar a médicos y pacientes sobre la importancia y necesidad de tratamiento en aquellos que reciban más de tres meses GC.

#### CL20. ¿La hipercolesterolemia nutricional agrava la enfermedad periodontal?

Costa OR<sup>1</sup>, Antona ME<sup>1</sup>, Martínez Reinoso J<sup>1</sup>, Ferreira Monteiro AG<sup>1</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>, Zago V<sup>2</sup>, Friedman SM<sup>1</sup>, Macri EV<sup>1</sup>.

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

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

**CL21. Estado dentario y su relación con el estado nutricional de calcio y vitamina D.**

Antonenko O<sup>1,5</sup>, Sanchez GA<sup>2</sup>, Brito G<sup>1,4,5</sup>, Losino G<sup>4</sup>, Somoza J<sup>1</sup>, Suarez CG<sup>3</sup>, Zeni SN<sup>1,3,5</sup>

1 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) UBA, CONICET. 2 Cátedra de Biofísica, Facultad de Odontología, UBA. 3 Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, UBA; 4 Escuela de Nutrición, UBA. 5 CONICET.

La salud esquelética y oral es afectada por el estado nutricional de calcio y vitamina D. Una deficiencia/insuficiencia de estos componentes puede llevar a una alteración negativa en el metabolismo óseo y estado dentario. El objetivo de este estudio fue evaluar la interrelación entre la condición dentaria y los estados nutricionales de calcio (Ca) y vitamina D (25 OHD) en individuos jóvenes. Metodología: Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 124 jóvenes entre 20 a 35 años de edad (24,6±0,4), 15% varones y 85% mujeres, estudiantes de primer año de la carrera de nutrición. Se realizó un examen de estado dentario y se tomaron distintos índices odontológicos; se realizó una encuesta nutricional (recordatorio semanal, frecuencia de consumo y prácticas alimenticias). Se extrajo sangre en ayunas, donde se evaluó 25 OHD (Diasorin SA). Resultados: El peso promedio y la altura fueron en varones: 71,1±2,4 y 175,0±1,82 respectivamente, y 62,6±5,6 y 162,1±0,56 en mujeres. Los resultados independientemente del género fueron: 60% de los sujetos presentaron una ingesta de Ca (ICa) deficiente (ICa ≤ 600 mg/día), el 17% cursaba con insuficiencia (600-800 mg/día) y solo el 23% cubrían el requerimiento promedio estimado (≥ 800 mg/día; IOM 2011). El 25% presentaron deficiencia de vitamina D, (25 OH vitamina D <20 ng/ml; IOM 2011), y el 60% hipovitaminosis (20-32 ng/ml). En el grupo con ICa <600 mg/día se observó: 1) Mayor actividad cariogénica, con un 22% de la boca afectada por caries; 2) mayor riesgo de caries; 3) 80% de sujetos con MA >4; 4) 70% consumían gaseosas diariamente. Conclusiones: Se observó una alta deficiencia/insuficiencia de Ca y vitamina D. El estado dentario estaba más afectado cuánto mayor era la deficiencia en la ICa. Si este comportamiento nutricional persiste en el tiempo la salud bucal y esquelética se vería afectada. La colaboración interdisciplinaria sería esencial para lograr un correcto asesoramiento, y modificación de diversos hábitos, como para prevenir la aparición de patologías óseas, dentarias y sistémicas, mejorando calidad de vida. Parte de la tesis de O. Antonenko. Parcialmente subsidiado por el Ministerio de la Salud Pública de la Nación Argentina.

**CL22. Implantes de matrices híbridas promueven la regeneración tisular en lesiones óseas femorales de conejo.**

Goy DP<sup>1</sup>, Gorosito E<sup>1</sup>, Coletta DJ<sup>1</sup>, Costa HS<sup>2</sup>, Mortarino P<sup>1</sup>, Acosta Pedemonte N<sup>1</sup>, Toledo J<sup>1</sup>, Abranson D, Zingoni N, Mansur HS, Jamin A<sup>1</sup>, Pereira MM<sup>2</sup>, Battaglini R<sup>3</sup>, Feldman S<sup>1</sup>.

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

Se investigó en aspectos que permitan proponer a matrices híbridas de vidrio bioactivo polimerizadas con polivinil alcohol como implantes para la regeneración de tejido óseo de novo en nuestro modelo de lesión osteo-femoral de conejos New Zealand de 3 meses de edad, prestando especial atención a 1) eliminar potenciales fenómenos de citotoxicidad, ya que es común que consecuencias indeseables emanadas del propio procedimiento de síntesis puedan afectar el desarrollo celular, en comparación con el que tendrían las mismas células en ausencia de la matriz, así como 2) profundizar en aspectos que permitan confirmar que se generarían procesos de formación de tejido óseo de novo en el sitio de la lesión, sin que se observen fenómenos de rechazo al implante. MH preparadas con 30% vidrio bioactivo y 70% PVA y 5% glutaraldehído, mostraron bioactividad al sumergirlas en fluido similar al corpóreo (7 días), constatado por principio por microscopia electrónica de barrido (JSM6360LV-espectrómetro de energía electrónico (EDX), observándose imágenes compatibles con depósitos de fosfato. Ensayos de citotoxicidad mostraron que la viabilidad celular, decreció significativamente respecto a cultivos celulares sin MH. A partir de ello se diseñó tratamiento de MH con agua deionizada y neutralización con NH<sub>4</sub>OH, generándose MHT. Estudios *in vitro* mostraron que la proliferación celular de MHT se incrementó significativamente respecto a MH (MHT > MH, p≤0,01). Se rediseñaron experimentos de implante de MHT, diseñadas específicamente en forma y tamaño para el experimento que sigue: Quince (15) conejos New Zealand se subdividieron en dos grupos según se les practicase o no,



lesión en epífisis distal lateral de fémur (6 mm diámetro, 3 mm espesor). L (n=10) y C (n=5) respectivamente. L se subdividió en dos subgrupos (n=5), según recibiesen (Limp) o no (Lnoimp) implante de Mht. Estudios radiológicos confirmaron localización de zona implantada. Los seguimientos clínicos realizados no mostraron parámetros alterados de Limp o de Lnoimp vs C, (grado de alimentación, Ta., hemogramas, proteínas de fase aguda, etc. (ANOVA), indicando no solo que el proceso quirúrgico se realizó adecuadamente, sino ausencia de fenómenos inflamatorios o de rechazo. Estudios tomográficos (Tomógrafo Toshiba multislice 16 detectores), 45 días post-implante, mostraron: Limp: zonas implantadas, en sacabocado, de bordes netos en proyección femoral-no articular, en el interior imagen densa compatible con integración, mínimos signos de flogosis, sin signos de rechazo a nivel imagenológico; Lnoimp: fibrosis incipientes. Piezas femorales extraídas post-mortem evidenciaron histológicamente (estudios de cortes embebidos en metacrilato, (Buehler Isomet 1000 precision saw), piezas de 90 micrones sin decalcificar, tinción con azul de toluidina): Limp: células cuboides activas y osteocitos inmersos en matriz ósea mineralizada y secciones de hueso trabecular calcificado, Lnoimp: claros signos de fibrosis. Las matrices híbridas tratadas con  $\text{NH}_4\text{OH}$  actuaron como un andamiaje tridimensional que incrementó la proliferación de células osteoblásticas, al disminuir el grado de citotoxicidad, generando un proceso dinámico de cicatrización en el tejido óseo, promoviendo la formación de tejido mineralizado. Futuras investigaciones permitirán considerar su potencial aplicabilidad en seres humano.

**CL23. Adherencia a SIBOMM (2009) para DXA en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años.**  
Saraví FD.

*Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza.*

Introducción y objetivos: Los lineamientos para recomendar prácticas clínicas se basan en el consenso de expertos acerca de la mejor evidencia disponible. En nuestra región está vigente el Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Para mujeres postmenopáusicas menores de 65 años, este documento establece que debe solicitarse DXA si existen factores de riesgo. El objetivo primario del presente estudio fue evaluar la adherencia a dicho criterio de los médicos de la provincia de Mendoza. Como objetivo secundario, se analizaron las características de las pacientes estudiadas que presentaron factores de riesgo y las que no los presentaron. Métodos: Se analizaron prospectivamente todos los estudios por DXA (Lunar Prodigy) solicitados por primera vez a mujeres postmenopáusicas, que incluyeran columna lumbar (L1-L4) y fémur proximal (cuello y total), entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2012 en el Servicio de Densitometría Ósea de la Escuela de Medicina Nuclear. La existencia de factores de riesgo se determinó por el pedido médico y por un interrogatorio sistemático a cada paciente. Los datos antropométricos y la densidad mineral se analizaron con prueba de Mann-Whitney mediante el software GraphPad Prism y se expresan como media (SD), considerando como significativa  $p < 0,05$ . Resultados: De un total de 720 estudios iniciales en mujeres postmenopáusicas en el período fijado, 401 (56%) se realizaron en menores de 65 años. De estas últimas, en 180 (45%) no se detectaron factores de riesgo (-FR). De las 221 mujeres restantes (+FR), que tenían factores de riesgo, el 59% tenía dos o más. Los más frecuentes fueron dieta escasa en calcio (47%), menopausia precoz (46%), fracturas de bajo impacto (33%), tabaquismo (29%) y antecedentes familiares de osteoporosis (21%). Los grupos con factores de riesgo y sin ellos no difirieron en edad: +FR 56,8(5,5), -FR 58,0(4,4) años,  $p=0,07$ ; talla +FR 155,9(6,1), -FR 155,0(6,3) cm,  $p=0,289$ ; ni peso +FR 71(14,3), -FR 73,1(13,0) kg,  $p=0,073$ , pero sí en el índice de masa corporal: +FR 29,2(5,8), -FR 30,5(5,5)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,013$ , y el tiempo transcurrido desde la menopausia: +FR 12,6(7,2), -FR 8,4(4,6) años,  $p < 0,0001$ . La DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) fue menor en las mujeres con factores de riesgo: Columna lumbar, +FR 1,029(0,169), -FR 1,087(0,167),  $p=0,0001$ ; cuello femoral +FR 0,868(0,128), -FR 0,901(0,126),  $p=0,0045$ ; fémur proximal total, +FR 0,907(0,141), -FR 0,953(0,144),  $p=0,0005$ . Conclusiones: Una elevada proporción de estudios por DXA fueron solicitados sin indicación precisa según el Consenso de SIBOMM (y otros documentos similares). En tales estudios es objetivamente menos probable detectar baja densidad mineral ósea. Si bien la adherencia a las guías de práctica clínica es voluntaria, es posible que una mayor difusión de tales lineamientos y su justificación favorezca el desarrollo de una mayor conciencia sobre la medicina basada en la evidencia y el uso racional de los recursos de salud, en beneficio de los pacientes.

**CL24. Alteraciones de la reabsorción ósea en un modelo de intoxicación con plomo y periodontitis experimental. Estudio histomorfométrico.**

Mitre PI, Meheris HE, Garat JA.

*Cátedras de Histología y Farmacología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán.*

La regulación de la masa ósea está determinada por los diferentes tipos de células: osteoblastos, células de revestimiento, osteoclastos y osteocitos. Estas células, reguladas por factores sistémicos y locales, son responsables de formación de la matriz, la mineralización, y la resorción ósea, bajo el control de factores sistémicos y locales. Niveles bajos de plomo alteran directa e indirectamente la función de las células óseas a través de cambios en los niveles circulantes de las hormonas o alterando la capacidad de las células óseas para responder a la regulación hormonal. En general estas alteraciones asociadas a niveles bajos de plomo resultan en una disminución de la formación ósea y en la alteración en el acoplamiento funcional de osteoblastos y osteoclastos. Aunque la literatura ha descrito que el plomo produce osteopenia y osteoporosis, en los últimos años se publicaron trabajos que indican que la asociación entre la exposición ambiental al plomo y la densidad mineral ósea resulta controversial ya que muestran que no observaron reducción de la densidad ósea en niños expuestos al plomo o que por el contrario la incrementan cuando están expuestos a dosis altas. Dado que el volumen óseo en condiciones normales resulta del correcto balance entre la actividad formadora y reabsortiva del hueso, sus alteraciones resultan del predominio de una actividad con respecto a la otra. Está demostrado que la intoxicación con plomo inhibe la actividad formadora del hueso, sin embargo, poco se sabe de los efectos del plomo sobre los osteoclastos y la actividad resortiva de estos. Dado lo expuesto el objetivo de este trabajo es determinar los efectos tóxicos del plomo en la reabsorción y la microarquitectura ósea del hueso alveolar. Utilizamos al hueso alveolar dado que este nos permite crear condiciones experimentales que generan reabsorción ósea y reclutamiento de osteoclastos en muy poco tiempo. Se utilizaron ratas Wistar de 21 días de edad, divididos en dos grupos. Grupo I control alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125%. El grupo II experimental alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125% más acetato de plomo disuelto en cantidad suficiente para lograr una concentración de 1000 p.p.m, durante 60 días. El día 57 de experiencia se indujo periodontitis mediante la colocación de una ligadura de hilo de algodón de 4-0 de diámetro en el cuello del primer molar inferior en ambos grupos. El día 60 los animales se sacrificaron, se disecaron las mandíbulas y se procesaron según técnica para inclusión en parafina. Se realizaron cortes mesiodistales del primer molar inferior y se colorearon con hematoxilina-eosina. Se determinaron en el tercio cervical y medio del hueso interradicular: (a) Pérdida ósea (PO); (b) Volumen Óseo (VO); (c) Espesor trabecular (ET); (d) Número de trabéculas (NT); (e) Separación trabecular (ST). Los datos fueron analizados con el test T de Student. Resultados: PO fue significativamente menor en el grupo II  $0,14 \pm 0,04$  mm vs grupo I  $0,26 \pm 0,08$  mm. No se observaron diferencias significativas en los valores de VO (grupo II  $0,72 \pm 0,7$  vs grupo I  $0,56 \pm 0,1$ ); ET (grupo II  $0,33 \pm 0,1$  mm vs grupo I  $0,42 \pm 0,1$  mm); NT (grupo II  $13,17 \pm 3$  1/mm vs  $12,4 \pm 2$  1/mm) y ST (grupo II  $0,08 \pm 0,03$  mm vs grupo I  $0,08 \pm 0,01$  mm). Conclusiones: La intoxicación con 1000 ppm de Pb en agua de bebida influye negativamente sobre la reabsorción ósea en la superficie periodontal de la cresta ósea interradicular. Sin embargo no produce el mismo efecto sobre la actividad reabsortiva de las superficies trabeculares del hueso interradicular. Subsidiado por CIUNT.

**CL25. Resultados a tres años del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio.**

Sarli M, Rey P, Spivacow R, Negri A.

*Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires, Argentina.*

Introducción: el ranelato de estroncio (RE) es una alternativa en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica por su doble acción estimulante e inhibidora de la resorción ósea. Objetivos: evaluar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica luego de tres años con RE. Pacientes y Métodos: Se incluyeron 25 mujeres postmenopáusicas, (edad:  $67 \pm 6,86$  años; rango: 55-79 años), con osteoporosis de acuerdo con los criterios de la OMS (T score  $\leq -2,5$  en columna lumbar y/o cadera), tratadas en IDIM entre 2009 y 2012. 10 pacientes presentaron fracturas preexistentes: 14 fracturas vertebrales y 1 de muñeca. Las pacientes recibieron RE 2 gramos diarios durante 36 meses consecutivos. Además de una dieta y/o suplementos de calcio de alrededor de 1000 mg/día y aportes de vitamina D para mantener una media plasmática de 30 ng/ml. Todas las pacientes recibieron previamente tratamiento con bisfosfonatos y se decidió el cambio a RE debido a intolerancia a los mismos o persistencia del riesgo de fractura luego de haberlos indicado por lo



menos cinco años. Se realizó densitometría ósea de columna y cadera basal y anual durante el tiempo de tratamiento. Se calculó el porcentaje de variación de la densidad mineral ósea (DMO) con respecto a la medición basal ( $\Delta$ DMO%). La evaluación bioquímica basal y anual incluyó: fosfatasa alcalina total (FAL, Método cinético, VN: 90-280 UI/l) como marcador de formación y  $\beta$ -Crosslaps (CTX, Electroquimioluminiscencia, VN: mujeres postmenop. 556 $\pm$ 226 pg/ml) como marcador de resorción ósea. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante el test de t para muestras apareadas y se consideró significativa una  $p < 0,05$ . Resultados: La DMO basal en columna fue 0,815 $\pm$ 0,07 (T -3,17 $\pm$ 0,63), al año 0,853 $\pm$ 0,09 (T -2,81 $\pm$ 0,82), a los dos años 0,856 $\pm$ 0,09 (T -2,82 $\pm$ 0,82) y al final del tratamiento 0,904 $\pm$ 0,09 (T -2,42 $\pm$ 0,80). El  $\Delta$ DMO% fue 4,74 $\pm$ 5,76 al año, 5,43 $\pm$ 5,19 a los dos años y 9,81 $\pm$ 5,15 a los tres años. El incremento en la DMO en columna lumbar fue significativo al año ( $p=0,0005$ ), entre el segundo y tercer año ( $p=0,001$ ) y entre la medición basal y final ( $p < 0,00001$ ). La DMO basal en cuello de fémur 0,710 $\pm$ 0,10 (T -2,08 $\pm$ 0,75), al año 0,729 $\pm$ 0,10 (T -2,08 $\pm$ 0,90), a los dos años 0,746 $\pm$ 0,11 (T -1,76 $\pm$ 0,80) y al final del tratamiento 0,751 $\pm$ 0,09 (T -1,82 $\pm$ 0,72). El  $\Delta$  DMO% fue 4,24 $\pm$ 8,20 al año, 5,62 $\pm$ 7,18 a los dos años y 6,92 $\pm$ 7,92 a los tres años. El incremento en la DMO cuello femoral fue significativo a los dos años de tratamiento ( $p=0,0086$ ) y entre la medición basal y final ( $p < 0,00001$ ). La evolución de los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea mostraron FAL basal 163,37 $\pm$ 49,25 UI/l y CTX de 312 $\pm$ 154,15 pg/ml y no presentaron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Conclusiones: Se observó un progresivo y significativo aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral durante los tres años de tratamiento con RE.

#### CL26. Evaluación de la masa ósea y niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea

Branche ML<sup>1,2</sup>, Brun LR<sup>2</sup>, Chiarpenello J<sup>3</sup>, Sánchez A<sup>3</sup>, Abdala M<sup>1</sup>, Oliveri B<sup>4</sup>.

1 Servicio de Reumatología Hospital Provincial del Centenario, Rosario. 2 Laboratorio de Biología Ósea. Fac Cs. Médica UNRosario. 3 Centro de Endocrinología Rosario. 4 Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínica. BsAs.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada a nivel osteoarticular por sinovitis crónica y daño óseo consistente en destrucción articular y osteoporosis periarticular. La inmovilidad por dolor debido a la propia actividad de la enfermedad, la atrofia muscular causada por esta última y el uso de glucocorticoides contribuyen a la pérdida de masa ósea y osteoporosis generalizada. Por otro lado es conocido que los niveles bajos de vitamina D afectan negativamente a la función muscular y a la correcta regulación del sistema inmune entre otros. El objetivo de este trabajo fue estudiar la masa ósea y los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea. Se estudiaron 31 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de AR atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario y 28 mujeres de edad y BMI similar (grupo control). Para diagnóstico de artritis reumatoidea se consideró la presencia de al menos cuatro criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology*. Fueron incluidas pacientes mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia y cualquier patología capaz de afectar negativamente la masa ósea al igual que fármacos, excepto glucocorticoides. Se determinó la actividad de AR mediante la aplicación del score DAS-28 y el índice de discapacidad mediante el cuestionario HAQ-DI. La densitometría ósea (DMO) se realizó en columna lumbar para pacientes menores a 60 años y en cuello femoral para pacientes mayores a 60 años. El dosaje de 25(OH) vitamina D se determinó por quimioluminiscencia (oct-nov 2011). Los resultados (media $\pm$ DS) se expresan en la siguiente tabla:

	Control	AR	Mann Whitney test
Edad (años)	53,4 $\pm$ 11,8	52,0 $\pm$ 10,8	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 $\pm$ 4,9	26,1 $\pm$ 5,1	ns
25(OH) vitamina D (ng/ml)	27,2 $\pm$ 12,2	20,0 $\pm$ 4,9	$p=0,0006$
Calcemia (mg/dl)	9,6 $\pm$ 0,7	9,4 $\pm$ 0,5	ns
Fosfatemia (mg/dl)	3,9 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,8	ns
PTH (pg/ml)	40,0 $\pm$ 16,9	40,9 $\pm$ 19,5	ns
FAL (UI/L)	118,7 $\pm$ 71,8	195,2 $\pm$ 81,9	$p < 0,0001$
T-score L2-L4	-1,367 $\pm$ 0,389 (n=18)	-1,482 $\pm$ 0,221 (n=22)	ns
T-score cuello femoral	-1,730 $\pm$ 0,338 (n=10)	-2,654 $\pm$ 0,314 (n=9)	$p=0,02$

El grupo control quedó conformado por 6 pacientes premenopáusicas y 22 postmenopáusicas, mientras que el grupo AR quedó conformado por 8 pacientes premenopáusicas y 23 postmenopáusicas. Este último además se caracterizó por: 1. tiempo de evolución de la AR:  $7,1 \pm 8,0$  años; 2. tiempo de tratamiento con glucocorticoides:  $4,3 \pm 5,3$  años; 3. DAS-28:  $4,0 \pm 1,0$ ; 4. HAQ-DI:  $1,3 \pm 1,0$ . El 28,6% de los pacientes del grupo control presentó DMO normal, 46,4% osteopenia y 25% osteoporosis. Por el lado del grupo AR, el 21,9% de los pacientes presentó DMO normal, el 46,9% osteopenia y el 31,2% osteoporosis ( $p=0,47$  Chi-square test).

Analizando los niveles de vitamina D se halló:  $<10$  ng/ml: Control: 4,1% AR: 2,8%; 10-20 ng/ml: Control: 16,7% AR: 57,1%; 20-30 ng/ml: Control: 62,5% AR: 34,3%;  $>30$  ng/ml: Control: 16,7% AR: 5,7% ( $p=0,02$  Chi-square test). Los niveles de vitamina D se analizaron en función de la actividad de la AR (DAS-28): AR inactiva ( $n=5$ ):  $21,3 \pm 3,9$ ; AR moderada ( $n=23$ ):  $19,7 \pm 5,2$ ; AR muy activa ( $n=3$ ):  $17,3 \pm 0,9$ . Si bien no se encontraron diferencias significativas por el bajo número de pacientes con enfermedad inactiva y muy activa se observa una tendencia a presentar menores niveles de vitamina D a medida que la enfermedad está más activa. Se concluye que los pacientes con AR presentan menores niveles de vitamina D y afectación a largo plazo de la masa ósea, evidenciada por la diferencia hallada en el T-score de cuello femoral, sin diferencia a nivel de columna lumbar.

### **CL27. Interfase óseo-vascular: rol de los andrógenos.**

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

*Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dto BByF, UNS, Bahía Blanca. CONICET.*

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



**CL28. El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) estimula las vías mitogénicas de MAP quinasas en células de cáncer de colon humano.**

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

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

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

**CL29. Z-scorización original de curvas de referencia de "distribución/masa" y de "distribución/calidad" obtenidas por pQCT en la tibia humana para evaluar la eficiencia del mecanostato óseo en la clínica.**

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

*Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca y Laboratorio Biología Osteoarticular, Ingeniería de Tejidos y Terapias Emergentes, Facultad de Medicina, UNR.*

El mecanostato óseo controla la rigidez estructural de casi todos los huesos, tendiendo a homogenizar la distribución y a minimizar las intensidades de las fuerzas que la estructura ósea opone a las cargas deformantes por unidad de área (stress) y de las inevitables deformaciones producidas. Para conseguirlo, re-distribuye constantemente el tejido mineralizado disponible en función del uso mecánico en cada sitio esquelético, orientando la modelación trabecular y cortical según la dirección e intensidad de las deformaciones sensadas por los osteocitos. La eficiencia de este control podría medirse determinando el grado de adecuación de la distribución del tejido duro en función 1. de su aseguibilidad y 2. de la deformabilidad del tejido, en cada sitio esquelético y para cada clase de deformación. En un estudio seriado empleando pQCT en la tibia humana (scans cada 5% de la longitud del hueso, sitios S5 a S95) de hombres y mujeres jóvenes sedentarios o deportistas, demostramos que esas relaciones pueden evaluarse correlacionando indicadores de la distribución del tejido cortical (momentos de inercia del área cortical para flexión y torsión, MIs) con indicadores de su aseguibilidad (CMO cortical) y de su rigidez (vDMO cortical, CtD) en cada punto del hueso, obteniendo, respectivamente, curvas que llamamos de distribución/masa (d/m) y de distribución/calidad (d/c). En este trabajo, a partir de esos datos, seleccionamos los métodos más adecuados para Z-scorizar curvas d/m y d/c para diagnóstico, que luego determinamos para los sitios estándar del aparato, a 14 y 38% de altura tibial (S14 y S38), en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP sanos, sedentarios, de 25 a 85 años. Las curvas d/m del estudio seriado fueron todas únicas para ambos sexos

y tipos de actividad, con mayores ajustes hacia el centro del hueso que hacia los extremos ( $r=0.45$  a  $0.85$ ); pero mostraron distintas pendientes para cada sitio. Esto impidió analizar conjuntamente datos de distintos sitios; pero permitió seleccionar el sitio estándar S38 ( $r=0,84$ ,  $p<0,001$ ) como el más adecuado para su Z-scorización. Las curvas d/c seriadas fueron independientes de la actividad, pero mostraron ordenadas (MIs) más altas y abscisas (CtD) más bajas para los hombres en todos los sitios (ANCOVA,  $p<0,001$  siempre), con similar distribución de ajustes. Esto permitió seleccionar los datos conjuntos de S25 a S75 para la Z-scorización, pero separadamente para varones y mujeres ( $r=0,87$  y  $0,81$ ,  $p<0,001$ ). En base a esa información, se Z-scorizaron los datos del sitio S38 de la muestra mayor, obteniéndose gráficas de referencia d/m para hombres y mujeres pre-MP juntos, y d/c separadas para hombres y mujeres pre-MP, referidas a los MIs para flexión ántero-posterior y para torsión. Los datos de mujeres post-MP se desplazaron significativamente a la izquierda y abajo (menor MI para cada valor de CtD) comparados con las gráficas de referencia para pre-MP. Un chequeo preliminar del método, analizando datos disponibles de cirróticos crónicos y dializados renales, mostró similar desplazamiento en ambos casos. Los Z-scores de las relaciones d/m y d/c obtenidos en cada individuo se consideraron indicativos del estado funcional de su mecanostato óseo. Quedó definido así un recurso original, simple y efectivo, para evaluar no-invasivamente el estado funcional del mecanostato en hombres y mujeres, independiente de la edad y de la actividad física, propuestamente apto para establecer y evaluar el grado de deterioro de la función del mecanostato en osteopenias de etiología metabólica, sujeto a ulterior validación mediante estudios masivos.

### **CL30. Diferencias en los parámetros de micro arquitectura de calidad ósea en osteodistrofia renal de bajo y alto recambio valorados por HR-pQCT.**

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Silveira F, Bogado CE, Zanchetta JR.

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.*

Las alteraciones del *turnover* óseo son comunes en osteodistrofia renal (ODR), pero sus efectos sobre la calidad ósea permanecen sin aclararse. El objetivo de este trabajo fue identificar diferencias en la micro arquitectura ósea entre pacientes con ODR de bajo y alto recambio óseo por HR-pQCT. Veintidós mujeres postmenopáusicas prevalentes en hemodiálisis (HD) fueron reclutadas para mediciones de micro arquitectura ósea a nivel del radio distal (RD) y tibia (TB). Las pacientes en HD fueron apareadas por edad, tiempo en diálisis y tiempo desde la menopausia y fueron divididas en dos grupos de acuerdo a su PTHi sérica: Bajo recambio óseo (LBT) PTHi  $<200$  pg/ml ( $n=7$ ) y alto recambio óseo (HBT) PTHi  $>500$  pg/ml ( $n=15$ ). Treinta mujeres voluntarias normales (N) sirvieron como controles. Resultados: a nivel del RD, el volumen del hueso trabecular (BV/TV) estuvo muy disminuido en LBT vs. HBT (N:  $13\pm 2,5\%$ ; LBT  $6,6\pm 3,7\%$ ; HBT  $9,8\pm 3,7\%$ ); el espesor trabecular (TbTh) estuvo ligeramente disminuido en LBT y significativamente incrementado en HBT (N:  $0,06\pm 0,01$  mm; LBT:  $0,049\pm 0,01$ ; HBT:  $0,070\pm 0,01$ ;  $p=0,01$ ). El grosor cortical (CtTh) estuvo disminuido en LBT pero mucho más en HBT (N:  $0,69\pm 0,18$  mm; LBT:  $0,45\pm 0,09$ ; HBT:  $0,36\pm 0,20$ ). Concluimos que los parámetros de microarquitectura de calidad ósea en ODR varían pero de manera diferente con los diferentes niveles de recambio óseo, estando los parámetros de hueso trabecular más comprometidos en LBT y los parámetros corticales en HBT.

### **CL31. Asociación de la densidad mineral ósea con los polimorfismos de los genes de VDR e IGF-1 en pacientes con hiperplasia adrenal congénita tratados con glucocorticoides.**

Díaz de Barboza G<sup>1</sup>, Pérez A<sup>1</sup>, Martín S<sup>2</sup>, Miras M<sup>2</sup>, Picotto G<sup>1</sup>, Muñoz L<sup>2</sup>, Carpentieri A<sup>1</sup>, Sobrero G<sup>2</sup>, Ochetti M<sup>2</sup>, Silvano L<sup>2</sup>, Signorino M<sup>2</sup>, Rupérez C<sup>3</sup>, Bertolotto P<sup>3</sup>, Pellizas C<sup>4</sup>, Montesinos M<sup>4</sup>, Tolosa de Talamoni N<sup>1</sup>.  
1 Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular FCM- UNCba, 2 Servicio de Endocrinología Hospital de Niños, 3 FAMAFA- UNCba, 4 FCQ- UNCba.

Los pacientes con hiperplasia adrenal congénita (HAC) requieren tratamiento crónico con glucocorticoides (GC) los cuales pueden inducir alteraciones en el metabolismo óseo y afectar el desarrollo del esqueleto, por lo que es necesario un cuidadoso monitoreo de la dosis para asegurar una masa ósea óptima y una talla adulta acorde al potencial genético. Los polimorfismos de los genes del receptor de vitamina D (VDR) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) han sido propuesto como marcadores genéticos de la densidad mineral ósea (DMO). Surge así el interés de estudiar las



variantes polimórficas de estos genes candidatos asociados a la DMO y a la homeostasis del hueso en pacientes con HAC tratados con GC. **Objetivos:** Determinar parámetros clínicos y bioquímicos que permitan valorar la respuesta al tratamiento con GC y mineralocorticoides (MC) en pacientes con HAC. Analizar las frecuencias polimórficas de los genes del VDR y del IGF-I en pacientes con HAC y establecer posibles asociaciones con marcadores del *turnover* óseo. **Sujetos y Métodos:** Se evaluaron 66 pacientes (38 mujeres, 28 varones; rango de edad 1,8-26,8 años) con la forma clásica de HAC por deficiencia de 21-hidroxilasa tratados con GC y MC aquellos que presentaban la forma “con pérdida salina”. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia (Buen control: Bcl) o ausencia (Mal control: Mcl) de un adecuado control clínico auxológico y bioquímico. Se midió la DMO de columna y cuerpo entero. Se determinaron los marcadores bioquímicos del *turnover* óseo osteocalcina y  $\beta$ -crosslaps. Se realizó el estudio de los sitios polimórficos de los genes de VDR (Fok I) y de IGF-I (microsatélites) en ADN aislado a partir de sangre entera empleando la técnica de PCR. Se realizó el análisis estadístico empleando los tests de Chi cuadrado, de Wilcoxon o Mann-Whitney y de Kruskal Wallis. **Resultados:** La distribución de sexos y de las diferentes formas clínicas de HAC fue similar entre los grupos Bcl y Mcl. No se observaron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas del sitio polimórfico Fok I entre los grupos estudiados y en comparación con los controles sanos. Los pacientes portadores del genotipo FF mostraron un z-score de DMO de columna inferior con respecto a las otras variantes polimórficas (genotipo FF: -1,41; Ff: 0,13; ff: -0,10;  $p < 0,05$ ). Los polimorfismos del gen de IGF-I encontrados revelaron diferencias en la distribución genotípica entre los controles y el grupo Mcl. En este grupo de pacientes, el alelo 192 presentó una frecuencia menor [genotipo 0/0 (ausencia de alelo 192): 39% Mcl vs 61% sanos; 0/192: 25% Mcl vs 75% sanos; 192/192: 16% Mcl vs 84% sanos;  $p < 0,05$ ]. Los pacientes HAC portadores del genotipo 0/0 presentaron valores de  $\beta$ -crosslaps más altos (genotipo 0/0: 1,57 ng/ml; 0/192: 1,24 ng/ml; 192/192: 1,02 ng/ml;  $p < 0,05$ ) y DMO más baja en relación con los otros genotipos (genotipo 0/0: 0,84 g/cm<sup>2</sup>; 0/192: 1,10 g/cm<sup>2</sup>; 192/192: 1,00 g/cm<sup>2</sup>;  $p = 0,05$ ). **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los pacientes HAC carentes del alelo 192 presentan un *turnover* óseo alterado y una inadecuada respuesta al tratamiento con GC y MC. Además, los pacientes portadores del genotipo FF presentan peor masa ósea. En base a estos datos, podemos decir que la determinación de estos polimorfismos puede ser de mucha utilidad como predictores de baja masa ósea en los pacientes HAC.

### **CL32. Glutamina previene la inhibición de la absorción intestinal de calcio desencadenada por menadiona mediante bloqueo del estrés oxidativo y la apoptosis de enterocitos.**

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

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

Glutamina (GLN) es un aminoácido con propiedades antioxidantes y antiapoptóticas en diferentes tejidos expuestos a drogas pro-oxidantes. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que la administración de menadiona (MEN) disminuye la absorción intestinal de calcio mediante estrés oxidativo y muerte por apoptosis de células epiteliales duodenales. En este trabajo, nos propusimos estudiar el posible rol protector de GLN en relación con el efecto inhibitorio causado por MEN sobre la absorción intestinal de calcio. Para ello, pollos Cobb-Harding (*Gallus gallus domesticus*) de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (Cargill, SACI, Córdoba) recibieron 1 g de GLN/Kg de peso corporal por vía gastrointestinal y/o 2,5  $\mu$ mol de MEN/Kg de peso corporal por vía intraperitoneal (60 ó 90 min. después). Se permitió la acción conjunta de ambas drogas por 30 min. Los animales controles se trataron con vehículo. La absorción intestinal de calcio se determinó mediante la técnica del asa ligada *in situ* empleando Ca45 como trazador. Se cuantificó el contenido de glutatión intracelular (GSH) mediante método enzimático y en homogeneizados de mucosa duodenal se midió la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), por métodos espectrofotométricos. Se determinó la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL y la expresión de proteínas pro y anti-apoptóticas por inmunohistoquímica empleando anticuerpos específicos. Los resultados mostraron que la administración de GLN 60 ó 90 min previos a la inyección de MEN previno la disminución de la absorción intestinal de Ca desencadenada por la quinona. El pretratamiento con GLN permitió mantener el contenido de GSH intracelular y la actividad de las enzimas SOD y CAT a valores similares a los de los controles. El incremento del 30% en el número

de células TUNEL positivas desencadenado por MEN se evitó por la administración previa de GLN en los tiempos estudiados. La determinación inmunohistoquímica de las proteínas pro-apoptóticas reveló que GLN bloquea el incremento en la expresión de citocromo c, FAS y FASL desencadenado por MEN en enterocitos. La inmunotinción para la molécula Bax no se modificó con los tratamientos de MEN ni de GLN. La expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl2 y calbindina D28k disminuyó después del tratamiento con MEN. La administración previa de GLN sólo impidió la disminución de Bcl2 desencadenada por la quinona. Los resultados expuestos anteriormente permiten concluir que GLN protege a las células epiteliales duodenales frente al estrés oxidativo desencadenado por MEN mediante preservación de las defensas antioxidantes celulares como lo indican los niveles de GSH y la actividad de SOD y CAT. Probablemente, esta defensa antioxidante trae aparejada el arresto de la apoptosis desencadenada por MEN, bloqueando la activación de las vías extrínseca (mediada por Fas-FasL) e intrínseca (a través de citocromo c) y preservando la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl2. GLN ejercería así protección de la absorción intestinal de calcio, mediante mantenimiento del número de enterocitos con capacidad de absorción del catión.

### **CL33. Efecto del alendronato sobre los procesos celulares involucrados en calcificaciones ateroscleróticas.**

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

*Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dto BByF, UNS, Bahía Blanca. CONICET. UTN-FRBB.*

Los bisfosfonatos constituyen uno de los tratamientos eficaces para la osteoporosis. Estudios epidemiológicos han demostrado la relación existente entre osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y si bien tradicionalmente estas enfermedades se han considerado procesos independientes, en la actualidad está demostrado que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos. Las calcificaciones vasculares son un ejemplo de interacción entre los sistemas óseo y vascular. La calcificación aterosclerótica es un proceso celular activo que se origina como consecuencia del microambiente inflamatorio que involucra la transdiferenciación de células vasculares a linaje osteogénico, con una participación activa de células endoteliales (CE), musculares lisas vasculares (CMLV), monocitos y macrófagos. El óxido nítrico (NO) producido por las CE inhibe el proceso de calcificación vascular. En cambio, el stress oxidativo, la migración de CMLV, la adhesión de monocitos y la apoptosis son algunos de los eventos que promueven la calcificación. Se ha propuesto que los bisfosfonatos inhiben la calcificación vascular aunque no está claro aún si actúan en forma directa sobre las células vasculares o indirectamente a través de su acción sobre el sistema óseo. El objetivo del presente trabajo fue investigar la existencia de acciones directas del alendronato (ALN) sobre las células vasculares regulando los procesos celulares que median las calcificaciones vasculares. Se emplearon cultivos de CE o de CMLV obtenidos por la técnica de explante a partir de anillos de aorta de ratas Wistar hembras, tratados *in vitro* con diferentes dosis de ALN. Se trabajó en condiciones basales o de inflamación, empleándose el lipopolisacárido bacteriano (LPS) como agente proinflamatorio. En CE observamos que 15 minutos de tratamiento con ALN 5  $\mu\text{M}$  estimuló significativamente la producción de NO (28,2 $\pm$ 2,9 vs 46,3 $\pm$ 6,0 nmol NO/mg proteína, control vs ALN,  $p < 0,01$ ). Resultados similares se obtuvieron con dosis 10 y 50  $\mu\text{M}$  (38 y 104% s/control, respectivamente). La producción de NO por CMLV es considerada un efecto deletéreo causado por inducción de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa. En CMLV, 24 hs de tratamiento con ALN (0,1, 1, 2,5, 5, 7,5 y 10  $\mu\text{M}$ ) inhibió significativamente la producción de NO a todas las dosis ensayadas (47, 54, 48, 49, 56 y 37% por debajo del control, respectivamente,  $p < 0,01$ ). En cambio, el LPS estimuló la síntesis muscular de NO (104% s/control,  $p < 0,05$ ). Bajo condiciones inflamatorias (en presencia de LPS) el ALN no modificó el estímulo del LPS. En ensayos de migración celular observamos que ALN no indujo movilidad de CMLV comparado con aquella inducida por norepinefrina (control positivo de migración). Se estudió el efecto de ALN sobre la adhesión de monocitos a CE en cultivo. Las CE fueron tratadas durante 24 hs con diferentes dosis de ALN en presencia y ausencia de LPS. Finalizado el tratamiento se adicionó una cantidad exacta de monocitos por 2 hs y se cuantificó la adhesión por microscopía óptica. El ALN no indujo adhesión monocítica mientras que el LPS la estimuló en un 65% ( $p < 0,01$ ). Si las CE se tratan con ALN 5 hs previo a la injuria inflamatoria, el ALN revierte parcialmente el efecto de LPS. Los resultados presentados muestran una acción directa del ALN sobre las células vasculares, estimulando los procesos inhibitorios e inhibiendo los activadores de las calcificaciones vasculares, sugiriendo una potencial acción favorable del bisfosfonato sobre la homeostasis vascular.



**CL34. Butionina-S,R-sulfoximina aumenta el efecto inhibitorio del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sobre el crecimiento de células de cáncer de mama con diferentes fenotipos.**

Marchionatti A, Bohl L, Liaudat A, Picotto G, Rodríguez V, Narvaez C, Welsh J, Tolosa de Talamoni N.  
*Lab. Cañas, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC, University at Albany, USA.*

Numerosos trabajos científicos describen efectos del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sobre la proliferación, diferenciación, apoptosis, angiogénesis e invasión de células de cáncer de mama. Algunas respuestas se han confirmado *in vivo* pero acompañadas por un incremento indeseado en la calcemia de los animales de experimentación. Nuestra hipótesis es que el tratamiento conjunto de calcitriol con drogas que deplecionan glutatión (GSH) podría potenciar el efecto antiproliferativo del calcitriol, lo que permitiría emplear dosis más bajas del secoesteroide reduciéndose el efecto hipercalcemiante. En nuestro laboratorio se ha demostrado que butionina-S,R-sulfoximina (BSO), droga que disminuye el GSH intracelular, incrementa la acción antiproliferativa del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en células de cáncer de mama MCF-7. Este efecto se produce por desequilibrio en el estado redox celular (debido principalmente a la generación de ROS) y arresto de las células en la fase G1 del ciclo celular (Bohl. y col., *Cancer Inv.*, en prensa, 2012). El objetivo de este trabajo fue profundizar en los mecanismos moleculares inducidos en las células MCF-7 por el BSO y/o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y extender el uso combinado de estas drogas a otras líneas celulares de cáncer de mama. Las células MCF-7 (modelo de tumor mamario positivo para el receptor de estrógeno), MCF-7DR (resistentes al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) y HMLER (modelo de tumor mamario triple negativo) se trataron con calcitriol 100 nM, BSO 20  $\mu\text{M}$  o ambas drogas durante 4 días. El crecimiento celular se estudió con la técnica violeta de cristal. En las células MCF-7, la actividad de la enzima del sistema antioxidante superóxido dismutasa (SOD) se determinó por espectrofotometría. La apoptosis se estudió mediante detección de caspasas activas *in situ* (microscopía de fluorescencia) y la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2 (RT-PCR en tiempo real). Los resultados se evaluaron mediante ANOVA seguido del test post-hoc de Bonferroni (significancia a  $p < 0,05$ ). BSO,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y ambas drogas en forma conjunta inhibieron la viabilidad de las células MCF-7 y HMLER tratadas durante 96 hs. Las células HMLER fueron más sensibles al BSO que al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . El calcitriol provocó efecto mínimo sobre el número de células MCF-7DR y el BSO tuvo acción antiproliferativa pequeña que fue ligeramente mayor en las células co-tratadas. La actividad de la SOD fue mayor en las células MCF-7 expuestas al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  durante cuatro días y esta respuesta fue significativamente superior en las tratadas con ambas drogas. Se midieron valores de fluorescencia mayores (caspasas activadas) en las células MCF-7 tratadas con calcitriol y BSO durante tres y cuatro días. El tratamiento con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  durante 96 hs también indujo la activación de las caspasas en las MCF-7. El  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ +BSO ocasionaron disminución en la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2. En conclusión, el mayor efecto inhibitorio provocado por el co-tratamiento de las células MCF-7 con ambas drogas es provocado por un desequilibrio en el estado redox celular. La disminución en la expresión del gen antiapoptótico Bcl2 y la activación de las caspasas en las células MCF-7 tratadas con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ +BSO corroboran que el efecto sobre el crecimiento es mediante apoptosis. Finalmente, el uso combinado de las drogas permitiría disminuir la dosis de calcitriol evitando el desbalance en el metabolismo del calcio y podría ser de utilidad para combatir células que hayan adquirido resistencia al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y tumores de mama triple negativos.

## RESÚMENES DE CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

JUEVES 23 DE AGOSTO



### **CONFERENCIA: Conexiones entre el sistema cardiovascular y la salud ósea.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España.*

Clásicamente la pérdida de masa ósea y la aparición y progresión de calcificaciones vasculares han sido consideradas como un efecto del envejecimiento. No obstante, en las últimas dos décadas, en estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales, se han aportado datos que permiten sospechar que además del efecto de la edad existirían posibles mecanismos patogénicos comunes entre ambas alteraciones. Las alteraciones óseas que más se han asociado con aumento de calcificación vascular son todas aquellas que se acompañan de un bajo remodelado óseo, como es el caso de la osteoporosis y de la enfermedad ósea adinámica. En ambos casos la falta de actividad del hueso justificaría que el exceso de calcio, tanto ingerido o procedente de la resorción ósea, no se deposite en el hueso y si lo haga en otros tejidos como el sistema vascular. Dentro de los probables nexos entre desmineralización y calcificación vascular se ha mencionado numerosos factores y proteínas entre ellos OPG, RANK/RANKL, distintas proteínas monogénicas y más recientemente han sido involucradas DKK1 y las SFRP, familia de proteínas inhibidoras de la vía de señalización Wnt que podrían participar activamente no sólo en la formación ósea sino también en la calcificación vascular. Una pregunta actual de gran interés es conocer no sólo los nexos moleculares entre calcificación vascular y desmineralización ósea, sino además investigar si la pared vascular tiene algún mecanismo, al igual que el hueso, para resorber el hueso formado. El descubrimiento de este tipo de mediadores tendría importantes implicaciones terapéuticas.

### **SIMPÓSIO: Calcificaciones vasculares y enfermedad ósea.**

#### **Calcificaciones vasculares y enfermedad renal.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España*

La calcificación vascular juega un papel fundamental en las alteraciones cardiovasculares que acompañan a la enfermedad renal crónica y es uno de los condicionantes de la morbimortalidad de estos pacientes. Las calcificaciones vasculares se asocian a factores etiopatogénicos tradicionales y no tradicionales, los últimos relacionados con la enfermedad renal crónica y el estado de uremia. Se considera que existen dos grandes tipos de calcificación vascular, la íntima, estrechamente relacionada con el proceso de formación y calcificación de placas ateroscleróticas y la de la media relacionada con la elasticidad vascular. Los mecanismos de producción de calcificación vascular son complejos,



en ellos intervienen numerosas hormonas y factores locales con efecto favorecedor o preventivo sobre la misma. Dentro de ellos, se encuentran las elevaciones de fósforo y calcio y los niveles inadecuados de hormona paratiroidea. El metabolismo de la vitamina D también tiene una clara influencia sobre la calcificación vascular que puede ser positivo o negativo. La edad, el tiempo en diálisis y ciertas enfermedades como la diabetes son factores que tienen una gran influencia. Las estrategias para prevenir la calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica se han centrado fundamentalmente en el control del metabolismo calcio-fósforo, especialmente en evitar el aumento de fósforo sérico. Además, en mantener niveles adecuados de calcidiol y calcitriol. Recientemente, fundamentalmente a nivel experimental, se ha mencionado sobre la posible utilidad de compuestos antiresortivos como bisfosfanatos y denosumab.

### **Osteoporosis como predictor de enfermedad cardiovascular.**

Dra. Diana González

*Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen.*

Además del riesgo de mortalidad que implica una fractura de cadera, la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) de la cadera se asocia a una mayor mortalidad por enfermedad coronaria independientemente de las fracturas. La calcificación de los ateromas de la íntima arterial es causa de angina de pecho, infarto de miocardio, estenosis u oclusiones arteriales. Osteoporosis y arterioesclerosis son parte del proceso de envejecimiento pero hay estudios que sugieren una relación causal independiente de la edad. Evidencias clínicas y experimentales sustentan una asociación entre cambios funcionales y estructurales de las arterias y el hueso. Algunas investigaciones mostraron una clara asociación entre fractura de cadera y calcificaciones aórticas, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Schultz y col. (J Clin Endocrinol Metab, 2004) no sólo encontraron una significativa asociación entre calcificaciones aórticas y DMO lumbar sino también una asociación positiva entre la progresión de la calcificación vascular y la pérdida ósea en el tiempo. Otros autores reportaron resultados coincidentes pero también hay trabajos con resultados discordantes en los que el grado de calcificación aórtica no se correlacionó con fracturas ni con la DMO de la cadera. Varios estudios han demostrado también un mayor riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio en pacientes con osteopenia u osteoporosis. Aunque no todas las evidencias son concluyentes, las mujeres con osteoporosis podrían presentar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo que en ambas condiciones se describen mecanismos fisiopatológicos comunes. La osteoporosis podría ser un buen predictor de enfermedad cardiovascular y en su tratamiento no se deberían excluir medidas para prevenirla.

### **CONFERENCIA: Mecanismo de oseointegración y biomateriales en odontología.**

Dra. María Beatriz Guglielmotti. Dr. Daniel Olmedo

*Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.*

La oseointegración fue originalmente definida por Per-Ingvar Brånemark como una conexión directa estructural y funcional entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante sometido a carga funcional. El mecanismo de oseointegración y su mantenimiento depende, entre otros factores, de la capacidad de reparación y remodelado del tejido óseo. Si bien el término oseointegración fue empleado inicialmente en relación a implantes metálicos de titanio en la actualidad el concepto podría aplicarse a todos aquellos biomateriales que tienen la capacidad de oseointegrar. En íntima relación con el mecanismo de oseointegración, se encuentran los biomateriales, diseñados para ser incorporados dentro del sistema vivo con el fin de sustituir o regenerar tejidos y sus funciones. Estos materiales proveen sitios de anclaje celular, estabilidad mecánica y actúan como guía estructural, ofreciendo la interfase apta para responder a los cambios fisiológicos y biológicos, como así también para remodelar la matriz que le permita integrarse con el tejido receptor. La evaluación objetiva de las propiedades de los diferentes biomateriales y los factores que influyen en la reparación ósea y en la interfase tejido óseo-implante, son de especial interés para definir el éxito clínico de un implante. En el Laboratorio de Biomateriales de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires, estamos avocados al estudio de las propiedades y efectos biológicos de los biomateriales utilizados para implantes dentales y sustitutos óseos. La investigación en el área

de los biomateriales y de su interacción con el sistema biológico, representa un desafío continuo para el área biomédica cuyo objetivo es lograr condiciones óptimas de biocompatibilidad en favor de la salud del paciente.

### **SIMPOSIO: Marcadores óseos de formación y resorción: Utilidad clínica actual.**

#### **Marcadores óseos: 60 años de evolución.**

Dra. Susana N. Zeni

*Hospital de Clínicas UBA.*

La evaluación bioquímica de alteraciones en el metabolismo óseo comenzó hace ~60 años mediante la utilización de la fosfatasa alcalina sérica, hidroxiprolina urinaria y calciuria de 24 hs. También se evaluaron péptidos de extensión del procolágeno y glicósidos de hidroxilisina, cuya utilidad fue limitada; más adelante la osteocalcina (BGP), que en muchas osteopatías se encontraba alterada. Sin embargo, todas estas mediciones no se asociaban al concepto de remodelamiento óseo. Posteriormente con mayor claridad sobre la biología celular ósea se buscaron "índices" cuya concentración o actividad en plasma u orina refleje, pero no module, eventos de la remodelación. Se evaluó a la fracción ósea de la fosfatasa alcalina total y a las piridinolinas de entrecruzamiento del colágeno tipo I. Al mismo tiempo la BGP como marcador de formación comenzó a ser cuestionada sugiriendo su uso como marcador de remodelamiento. Tratando de aumentar la especificidad se introdujo a la deoxipiridinolina (Dpir) urinaria y, al telopeptido C-terminal de la región  $\alpha 1$  del colágeno tipo I o ICTP que junto a la TRAP, ambos en suero, que resultaron ser muy poco sensibles. Los fragmentos urinarios N- y C- terminal del colágeno tipo I, NTX y CTX, respectivamente, junto a la Dpir resultaron ser los más sensibles y específicos. Luego se desarrollaron metodologías séricas. Con los años se trató de buscar otra utilidad a los marcadores; por ej. TRAP5b, para funcionalidad del osteoclasto; CTX para predecir riesgo de fracturas o detección precoz de metástasis óseas; formas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$  o enantiómeros D- y L- del CTX (con menos éxito del NTX) para calidad ósea. En la actualidad, se ha avanzado en la búsqueda marcadores involucrados en señales específicas entre células óseas cuya utilidad clínica está aún hoy discutida y finalizando formulo la siguiente pregunta ¿es la BGP un marcador del remodelamiento óseo?

#### **Importancia clínica de los marcadores. Periodicidad de los controles.**

Dra. Josefina Pozzo

*Jefa del Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán. Buenos Aires*

En los últimos años ha existido notable progreso en el aislamiento y caracterización de componentes celulares y extracelulares de la matriz esquelética, que a su vez han facilitado el desarrollo de marcadores bioquímicos que específicamente reflejan formación o resorción ósea. Estos marcadores bioquímicos son no invasivos, de bajo costo y cuando aplicados e interpretados correctamente, herramientas útiles en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas. Una variedad de marcadores bioquímicos de recambio óseo se encuentra disponible actualmente en los laboratorios clínicos. La medición en sangre u orina brinda información complementaria a la densidad mineral ósea en la evaluación de osteoporosis. El remodelado óseo elevado ha sido asociado a formas más severas de osteoporosis y mayor riesgo de fractura en estudios epidemiológicos. Sin embargo sigue siendo motivo de debate su utilidad en predicción de pérdida ósea o riesgo de fractura en casos individuales. Distintas sociedades internacionales difieren en las recomendaciones de su uso. La interpretación del valor de un marcador bioquímico de remodelamiento óseo es complicada debido a los distintos factores que podrían influir en sus resultados y que por lo tanto deben tenerse en cuenta. Entre ellos se encuentran las condiciones preanalíticas, sus características analíticas de sensibilidad y especificidad y su variabilidad biológica. No se deben comparar resultados de distintos laboratorios, sino seguir a los pacientes siempre con la misma metodología y en el mismo laboratorio. La utilidad de los marcadores óseos en la práctica clínica se centra en la monitorización de la respuesta terapéutica a fármacos antiresortivos y anabólicos en la osteoporosis y en la adherencia al tratamiento. Esta estrategia, sin embargo, requiere validación y el establecimiento de puntos de corte consensuados. Por último, los marcadores óseos pueden ser útiles para identificar las pacientes con una marcada supresión del recambio óseo.



VIERNES 24 DE AGOSTO



**CONFERENCIA: Avances en la etiopatogenia y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral: papel de la edad y de la disminución de función renal.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España.*

En individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En pacientes con enfermedad renal crónica y en el envejecimiento los mecanismos homeostáticos están comprometidos. Los factores más importantes que regulan el metabolismo óseo y mineral son PTH, Ca, P, FGF-23 y el complejo hormonal de la vitamina D. Estos factores, están interrelacionados entre sí y sus efectos son diferentes de acuerdo a la función renal y al órgano diana estudiado. La progresión de la enfermedad renal crónica se asocia con un incremento precoz de FGF-23 y con una reducción de la masa renal funcional; ambos factores favorecen la disminución de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa y en consecuencia el calcitriol. Este descenso afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, y estimula la PTH. En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Además, la PTH aumenta la expresión de 1- $\alpha$ -hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de Ca y P. Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P séricos. La reducción de la función renal y en consecuencia también la edad afecta directamente a la reabsorción de P. El riñón no es capaz de filtrar suficiente P, su elevación en sangre estimula de manera directa la glándula paratiroides, lo que estimula, a su vez, la síntesis y la secreción de FGF-23. Todos estos mecanismos son responsables de la hiperplasia progresiva de la glándula paratiroides.

**SIMPOSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES**

**Resultados de una terapéutica anabólica y anti-resortiva secuencial sobre el tejido y resistencia ósea.**

Dra. María Lorena Brance

*Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario.*

La osteoporosis se caracteriza por pérdida de masa ósea con alteraciones en la microarquitectura ósea resultando en un aumento en el riesgo de fractura. Se ha planteado la hipótesis de un tratamiento secuencial con una droga osteoformadora como el monofluorofosfato de sodio (MFP) y otra anti-resortiva zoledronato (Z). El efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación debido a los factores de crecimiento liberados desde la matriz ósea, para lo cual se emplearon dietas con contenido diferente de calcio. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas (n=7/grupo) fueron ovariectomizadas (OVX) alimentadas con dieta hipocálcica por 30 días, tratadas con MFP y dieta hipercálcica por 60 días y finalmente con Z y dieta hipercálcica (OVX.G3) hasta finalizar el tratamiento (150 días). Se realizaron controles: Sham: cirugía simulada, OVX: OVX sin tratamiento, OVX.G1: OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z pero con dieta normocálcica, OVX.G2: OVX con dieta hipo e hipercálcica sin tratamiento. El grupo OVX.G3 presentó disminución del remodelado óseo en los parámetros bioquímicos, un aumento de la densidad mineral ósea, aumento del tejido óseo trabecular a expensas de un aumento del número de trabéculas. Coincidentemente, el ensayo de compresión demostró una mayor fuerza de fractura y rigidez comparada con los grupos controles. A nivel cortical se observó un aumento en la fuerza de fractura comparado con el grupo OVX.

**Matrices sintéticas en la ingeniería de tejido óseo.**

Dr. Pascual Dante Goy

LABOATEM: Fac Cs Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

En la práctica médica se ha ido incrementando la necesidad de ofrecer respuestas terapéuticas frente a pérdidas o fracturas óseas. Nuestra propuesta es abordar la temática mediante el implante de matrices de tercera generación, que pretenden actuar como templados para la adhesión celular, favoreciendo la formación de hueso *de novo*. Las matrices deben promover un perfil biomecánico inicial para la reposición tisular de manera tal que las propias células produzcan una matriz extracelular adecuada, en tanto la matriz implantada sea degradada o metabolizada, produciéndose un tejido vital. Una matriz debe poseer propiedades mecánicas de soportar carga, capacidad de osteoconductividad y biodegradabilidad, para dar espacio al nuevo tejido que inicialmente ayudó a soportar, así como capacidad de osteoinducción, ductilidad para ser implantado y ser bioactiva proporcionando una respuesta biológica específica en la interfase que resulta en la unión entre el material y los tejidos. Los vidrios bioactivos presentan la mayoría de estas propiedades, con baja citotoxicidad, pero son muy poco resistentes. Las matrices híbridas, compuestas a base de polímeros biodegradables asociados a vidrios bioactivos sintetizadas por método sol-gel, son de particular interés para la ingeniería de tejidos al ofrecer un balance entre resistencia y tenacidad. Es muy importante controlar el tamaño de los poros de las matrices, usando glutaraldehído como agente entrecruzador, para definir el tamaño adecuado de poro y considerar las formas de neutralización post-síntesis para evitar citotoxicidad. Ahondar en estrategias de regeneración tisular mediante la aplicación de matrices híbridas abrirá nuevos horizontes aplicables a otras líneas de investigación y de terapéutica, relacionadas con la liberación de drogas *in situ*, promoviendo entonces la posibilidad de nuevos desarrollos biotecnológicos.

**Transformación ósea de lesiones vasculares: rol del fitoestrógeno genisteína.**

Dra. Marisa Sandoval

*Cátedra de Bioquímica Clínica II-Dto Biología, Bioquímica y Farmacia-Universidad Nacional del Sur-Ciudad de Bahía Blanca.*

Las dietas ricas en fitoestrógenos (FE) tendrían un efecto protector a nivel cardiovascular y óseo en mujeres menopáusicas, proponiéndose a la genisteína (Gen) como alternativa terapéutica. La calcificación aterosclerótica es la forma de vasculopatía calcificante más común, originada a consecuencia del microambiente inflamatorio inductor de la diferenciación osteogénica de poblaciones de células vasculares. Actualmente, se cita a la célula muscular lisa vascular (CMLV) y al monocito ( $M\phi$ ) como responsables de esta mineralización. La CMLV sufriría transdiferenciación a osteoblasto (CM $\rightarrow$ OB) secretando componentes de la matriz y proteínas comúnmente halladas en hueso. Un hecho no casual es que tanto la CMLV como el OB se diferencian a partir de una misma célula mesenquimal pluripotencial. En las lesiones ateroscleróticas también se exhibe alto número de  $M\phi$ /macrófagos, favoreciendo su diferenciación a osteoclastos (OC) la presencia del factor estimulante de colonia de macrófagos. Coincidentemente, el  $M\phi$  y el OC proceden de precursores hematopoyéticos del linaje monocito-macrófago. El óxido nítrico (NO) producido por la célula endotelial (CE) inhibe el proceso de calcificación. En nuestro laboratorio, usando cultivos primarios de CE y CMLV de aorta murina, se demostró en CE que Gen estimula la síntesis de NO. Frente al agente proinflamatorio LPS la CMLV produce una elevada síntesis de NO pero el tratamiento con Gen previo al agregado de LPS la inhibe. La adhesión de  $M\phi$  al endotelio depende de moléculas de adhesión presentes tanto en la CE (ej. ICAM-1) como en el  $M\phi$  (ej.  $\alpha$ M integrina CD11). El tratamiento con Gen inhibe tal adhesión dado que desciende la expresión de ambas proteínas, no así con el tratamiento del LPS. Si Gen se agrega antes del LPS el efecto del LPS se suprime. La transdiferenciación de CM $\rightarrow$ OB (CMLV nativas cultivadas 25 días en presencia de Ca y  $\beta$ -glicerolfosfato) se registró por aumento de actividad de la fosfatasa alcalina y del contenido de Ca respecto a las nativas. El tratamiento con Gen hace descender los niveles de ambos marcadores en las CM $\rightarrow$ OB. Los resultados presentados sugieren una potencial acción protectora de Gen a nivel vascular impactando sobre procesos celulares implicados en la calcificación vascular.

**Efectos del ácido ursodeoxicólico sobre la absorción intestinal de calcio.**

Dra. Valeria A. Rodríguez

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

El ácido biliar ursodeoxicólico (UDCA) es muy utilizado en la clínica para el tratamiento de patologías hepáticas. En la actualidad, su acción más clara se evidencia en la citoprotección del hepatocito por su efecto hidrofílico-colerético, que evita el estrés oxidativo protegiendo a la membrana mitocondrial del hepatocito. Con respecto al intestino, si bien su rol aún se desconoce, se ha observado que el tratamiento con UDCA en pacientes con trastornos hepáticos corrige en parte la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$ . Por lo tanto, resulta interesante conocer los mecanismos involucrados en dicha absorción que son modificados por UDCA. En nuestro laboratorio se ha demostrado que otra sal biliar, el deoxicolato de sodio (DXCS), produce inhibición de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  mediante estrés oxidativo y apoptosis (Rivoira y col., *Comp Biochem Physiol*, 2012). En base a estos antecedentes, determinamos el efecto de UDCA y de la combinación de UDCA+DXCS sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  y evaluamos los mecanismos involucrados. Nuestros estudios han revelado que la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  con UDCA aumentó significativamente respecto del control. El tratamiento conjunto restauró el efecto inhibitorio producido por DXCS sobre la absorción del catión. La actividad de fosfatasa alcalina no se modificó con UDCA mientras que la combinación evitó la disminución de la actividad producida por DXCS. UDCA restauró la depleción de glutatión causada por DXCS. Los datos sugieren que la administración de UDCA podría proteger al intestino del efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  provocada por DXCS. Estos resultados amplían el conocimiento sobre los efectos benéficos de UDCA sobre la salud animal, posiblemente extrapolable al ser humano.

**Influencia muscular sobre la distribución del tejido cortical humano en función de su disponibilidad y su calidad mecánica.**

Dra. Paola Soledad Reina

*Universidad Nacional de Rosario.*

Se postula que el *mecanostato* optimizaría la rigidez estructural ósea sensando las deformaciones usuales y orientando localmente la modelación tendiendo a adecuar la distribución arquitectónica del material duro a la dirección de las cargas habituales máximas. Para evidenciarlo, correlacionamos indicadores tomográficos (pQCT) de la masa (CMO), la calidad mecánica (vDMO, lineal a la rigidez) y la distribución del tejido cortical para resistir flexión o torsión (momentos de inercia, MIs) en secciones tomadas cada 5% de la longitud tibial, y el área muscular máxima de la pantorrilla (AM), en varones y mujeres (20/22) sedentarios o corredores de larga distancia (20/22) de 25 a 40 años. Los MIs (y) correlacionaron con el CMO (curvas positivas de *distribución/masa, d/m*) y con la vDMO (curvas negativas de *distribución/calidad, d/c*) en todos los sitios, con ajuste simétricamente creciente ( $r=0,60-0,90$ ) de los extremos al centro del hueso, reflejando el predominio del *stress* usual de flexión o torsión sobre el de compresión. Los residuales de las curvas *d/m* y *d/c* correlacionaron linealmente con el AM (siempre  $p<0,001$ ) en todos los grupos juntos. Esto verifica 3 hipótesis correlativas: H1: Que la distribución del material óseo en sentidos geoméricamente definidos tiene lugar optimizando direccionalmente la modelación de la masa mineralizada localmente disponible (curvas *d/m*). H2: Que, además, esa adaptación es más evidente en sitios donde el tejido óseo es intrínsecamente más deformable (curvas *d/c*). H3: Que esas dos manifestaciones son potenciadas por la fuerza de la musculatura regional (relaciones con AM). Los resultados apoyan el papel propuesto para el *mecanostato* con evidencias inéditas para el esqueleto humano, y permiten evaluar su estado funcional.

**Drogas antiosteoporóticas: efecto sobre tejido óseo y médula ósea.**

Dra. Natalia Escudero

*Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Odontología de la UBA.*

Desde su introducción a en la práctica clínica hace más de 4 décadas y durante años previos, los bisfosfonatos (BFs) han sido estudiados de manera exhaustiva. Los BFs son un grupo de drogas muy seguras y efectivas, sin embargo su exacto mecanismo de acción aún no ha sido completamente dilucidado. Estudios *in vitro* y algunos *in vivo* establecen que sería la disminución del número de osteoclastos (Ocs).

Otros, incluidos los publicados por nuestro laboratorio, describen que *in vivo* el número de Ocs no sólo no disminuye sino que incrementa de manera significativa, produciendo además alteraciones en su morfología. Hemos estudiado las características de dichas células, hallando que el número de núcleos por Oc se incrementa significativamente bajo el tratamiento con BFs. Además hemos realizado un estudio morfológico e histoquímico-inmunohistoquímico de las características morfológicas del Oc durante la apoptosis inducida por BFs, y el efecto de los BFs sobre megacariocitos (MKs) y los macrófagos. Hemos hallado que los BFs producen en médula ósea y bazo, un incremento significativo en el número de MKs y una disminución en el número de macrófagos. Debido a hallazgos y situaciones clínicas como: 1. Presencia de Ocs con alteraciones morfológicas en pacientes luego de varios años de suspensión del tratamiento con BFs, 2. La necesidad de suspensión del tratamiento con BFs y la combinación con otras drogas para evitar la aparición de un hueso adinámico; es que actualmente nos hallamos centrados en el estudio del efecto de la suspensión del tratamiento con BFs para estudiar la posible persistencia de sus efectos a largo plazo y el posible beneficio de administrar otras drogas como el ranelato de estroncio. Consideramos que es necesario un estudio más exhaustivo del efecto de los BFs y otras drogas con efecto anticatabólico.

### **Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para estimar la ingesta en mayores de 65 años.**

Lic. Graciela Britos

*Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM)- CONICET- UBA. Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina- UBA.*

La salud ósea en los adultos mayores está condicionada por múltiples factores incluida la nutrición. Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) son sencillos, económicos y capaces de brindar información de la ingesta (I) habitual. La validación del CFCA es esencial para que sean culturalmente apropiados al grupo poblacional en estudio. Por ello se realizó: 1) Diseño de un CFCA para estimar la I de energía (E), proteínas (Pr), calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), vitaminas D (Vit D) y K (Vit K) en >65 años de la Ciudad de Buenos Aires. 2) Estudio exploratorio en 47 mujeres <65 años para evaluar aplicabilidad 3) Validación del CFCA con 15 categorías de alimentos y 140 ítems por comparación con múltiples recordatorios de I de 24 hs (RI24 hs). El CFCA se administró a 153 adultos de edad ( $X \pm DS$ )  $77 \pm 7$  años, IMC de  $28 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>. En un período no <2 meses desde el CFCA. El coeficiente de correlación inter-clase (CCI) entre el CFCA y la media de los RI24 hs mostró moderado grado de validez y reproducibilidad para estimar la ingesta de E ( $0,4[0,3-0,4]$ ;  $p < 0,04$ ), Pr ( $0,5[0,2-0,6]$ ;  $p < 0,0001$ ), Ca ( $0,6[0,3-0,7]$   $p < 0,0001$ ), P ( $0,7[0,6-0,8]$ ;  $p < 0,0001$ ), Mg ( $0,8[0,8-0,9]$ ;  $p < 0,0001$ ), Vit D ( $0,7[0,5-0,8]$ ;  $p < 0,0001$ ) y K ( $0,4[0,05-0,5]$ ;  $p < 0,0001$ ) en adultos mayores. 4) Aplicación del CFCA y laboratorio en 102 adultos > de 65 años de edad años. En los que se observaron I adecuadas en Pr, P y Vit K e I < a las IDR en E 21%, Ca 79%, 100% de Vit D, 26% Mg y deficiencia vitamina D en el 87%, con valores de Cas, Ps, FAL, FAO en rangos normales.

### **MESA REDONDA**

#### **Actualizaciones del tratamiento de osteoporosis: Enfoque práctico.**

##### **Denosumab**

Dra. Beatriz Oliveri

*INIGEM UBA CONICET Hospital de Clínicas.*

Denosumab es un anticuerpo mononuclear 100% humano con alta afinidad y especificidad por el RANKL. Su acción es similar a la de la OPG: evita la interacción RANKL-RANK, inhibiendo la resorción ósea. Se administra subcutáneo 60 mg cada 6 meses. Su acción se inicia rápidamente, reduce los marcadores óseos de resorción dentro de los 3 días y aumenta la densidad mineral ósea (DMO) ya en el primer mes. No se incorpora a la matriz ósea y su efecto es reversible al suspenderlo. En el estudio FREEDOM (multicéntrico randomizado: denosumab vs placebo durante 3 años), fueron incluidas mujeres postmenopáusicas (PM) >60 años con osteoporosis (T-score <-2,5) y se evidenció disminución del riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales 68%, 40% y 20% respectivamente, comparado con placebo. En el estudio DECIDE, en mujeres PM (T-score entre -2 y -3) mostró mayor efecto el tratamiento con denosumab que alendronato 70 mg/sem sobre la DMO de todas las áreas de hueso cortical y trabecular (entre 26 y 83%). Estudios de



microarquitectura ósea compararon el efecto de denosumab (60 mg cada 6 meses), alendronato (70 mg/sem) y placebo por tomografía computada de alta resolución. En el grupo placebo, la densidad volumétrica total, cortical y trabecular disminuyó en radio distal (-0,8 -2,1%). El tratamiento con alendronato previno esta pérdida y aumentó el grosor cortical ( $p < 0,051$  vs placebo), mientras que el denosumab mejoró todas estas variables (+0,3-+3,4  $p < 0,001$  vs placebo). También se evaluó el momento de inercia (indicador de resistencia) por Tomografía Computada, aumentó el grupo con denosumab, comparado con alendronato y placebo ( $p < 0,01$ ). Conclusión: denosumab que está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, ha mostrado disminución del riesgo de fractura de cadera, vertebrales y no vertebrales, aumento de la DMO cortical y trabecular y mejoría de la microarquitectura.

### **SIMPÓSIO: Vitamina D en el embarazo y la infancia.**

#### **Importancia de la vitamina D en la infancia.**

Dra. Cristina Tau

*Servicio Endocrinología. Hospital Garrahan.*

El rol de la vitamina D de promover la mineralización esquelética fue la primera de sus funciones fisiológicas reconocidas en el siglo pasado. La vitamina D, a través de su acción de optimizar la absorción intestinal de calcio, es esencial para asegurar la calcificación normal del cartilago de crecimiento y mineralización del osteoide en las superficies óseas trabecular y cortical. La absorción intestinal de calcio de la dieta responde a la demanda de calcio del organismo, mayor en los niños comparada con los adultos, porque debe responder a la necesidad de obtener un balance positivo de calcio, y así asegurar suficiente calcio para la mineralización del esqueleto en continuo crecimiento. Raquitismo, osteomalacia, hipocalcemia, enfermedad cardíaca, osteopenia, lento progreso estatural durante el 1º año de vida, hipoplasia del esmalte dentario, son consecuencias del déficit de vitamina D en la infancia. Estudios realizados en lactantes y niños revelaron además asociación entre insuficientes niveles de vitamina D y el desarrollo de diabetes tipo I, así como de enfermedades inflamatorias. El estado de vitamina D es evaluado por los niveles circulantes de 25-OH vitamina D. Las fuentes de vitamina D en la infancia consisten en el pasaje placentario, la lactancia materna y la producción cutánea. La alta prevalencia de déficit materno, el insuficiente contenido de vitamina D de la leche materna, y la limitación de la exposición solar particularmente en los 6 primeros meses de vida, aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina D si los bebés no son suplementados. Los lactantes alimentados ya sea con fórmulas o leche materna, requieren suplemento entre 300 y 400 UI/día. Los requerimientos en niños y adolescentes varían de acuerdo a la exposición solar y a los niveles de 25-OH vitamina D considerados suficientes. Se hablará de la importancia de la vitamina D en mantener la salud ósea y el metabolismo óseo normal, diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en lo que concierne a la salud ósea en lactantes y niños.

#### **Repercusión de la hipovitaminosis materna en el recién nacido.**

Dra. Marina Troiano

*Médica Asociada Sección Endocrinología y Crecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Durante los primeros meses de vida, los niveles de vitamina D dependen del pasaje intrauterino y posteriormente del aporte por la leche materna, además de la exposición solar. Los bebés recién nacidos y amamantados por madres deficientes vitamina D han demostrado tener niveles séricos bajos de 25 (OH) vitamina D. La deficiencia materna por lo tanto, puede representar un factor de riesgo importante para la deficiencia de vitamina D en recién nacidos, que puede resultar en hipocalcemia neonatal y raquitismo. Clásicamente, el raquitismo nutricional se presenta después de 6 meses de edad, sin embargo recientemente se ha observado un aumento en el número de los pacientes con raquitismo carencial que se presentan en los primeros meses de la vida. Los factores predisponentes más asociados son: niños prematuros, pecho exclusivo sin suplementación adecuada y deficiencia de vitamina D en la madre. Con respecto a la hipocalcemia por deficiencia de vitamina D, la misma constituye una causa importante de morbi-mortalidad infantil ya que los bebés son una población vulnerable debido al aumento de las demandas metabólicas por la alta tasa de crecimiento del esqueleto, que resulta en el desarrollo de hipo-

calcemia sintomática antes de cualquier cambio radiológico. Sumado a la mayor incidencia de raquitismo infantil e hipocalcemia neonatal hay nuevas pruebas que sugieren otras consecuencias secundarias de la deficiencia de vitamina D en etapas tempranas de la vida. Además de su conocida participación en el metabolismo óseo, se describen acciones no-esqueléticas relacionadas con patología respiratoria, alergia, enfermedades autoinmunes, inmunológicas, etc.

### ¿Correlacionan la Vitamina D en el embarazo y en recién nacido?

Dra. Beatriz Oliveri

*INIGEM UBA CONICET Hospital de Clínicas.*

Los niveles de 25hidroxivitamina D (25OHD) del feto dependen de los niveles maternos de 25OHD que difunden a través de la placenta al feto. Al nacer los niveles del neonato son el 60-80% de los maternos. La vida media de la 25OHD es ~3 semanas y disminuye en el primer mes de vida si no recibe vitamina D o exposición a la radiación ultravioleta. A nivel mundial se han descrito altos porcentajes de deficiencia de vitamina D en neonatos sobre todo en altas latitudes, de piel oscura nacidos al final del invierno, de madres sin suplementación con vitamina D o poca exposición al sol por razones culturales. Estudios en Argentina mostraron que los niveles de 25OHD de sangre de cordón de neonatos de Ushuaia(U) (55° S), Río Gallegos(RG) (52° S) y Buenos Aires(BA) (34° S) en invierno fueron  $4,0\pm 2,7$ ,  $8,9\pm 5,7$  y  $11,3\pm 6,0$  ng/ml, respectivamente con niveles de deficiencia severa (25OHD <10 ng/ml) en el 100% de los neonatos de U, 78% de RG y 28% de BA y niveles <20 ng/ml en 100% en U, 96% en RG y 90% en BA. Los niveles maternos oscilaron entre  $6,3\pm 4,8$ ,  $15,1\pm 8,1$  y  $14,4\pm 8,7$  ng/ml, con niveles <10 ng/ml en 81% en embarazadas de U, 30% de RG y el 43% de BA. Niveles de 25OHD <20 ng/ml se observaron en 100% de embarazadas de U, 96% de RG y 81% de BA (Tau 2004, Oliveri 1993). La deficiencia de vitamina D en los neonatos se asocia con mayor riesgo de hipocalcemia tardía y raquitismo menor peso de nacimiento, mayor incidencia de infecciones respiratorias y diabetes tipo I. En la embarazadas se comunicó mayor riesgo de preclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y vaginosis bacteriana en las que presentan deficiencia de vitamina D. Sigue siendo tema de controversia las dosis y niveles de 25OHD óptimos en embarazo para niveles adecuados en el neonato para su desarrollo pondoestatural y evitar las complicaciones descriptas tanto en madre como en el hijo.

### ¿Es seguro el aporte de vitamina D y calcio durante el embarazo?

Dr. Gustavo Izbizky

*Sub Jefe del Servicio de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires*

Desde el desastre de la talidomida, la prescripción de medicamentos a mujeres en edad reproductiva y/o embarazadas se da en un contexto donde hay una percepción generalizada de que las drogas no son seguras durante la gestación. A pesar de que se supone que las drogas causan menos del 1% de los defectos congénitos, los médicos deben enfrentarse permanentemente a la incertidumbre acerca de la prescripción durante el embarazo. La enorme dificultad con la que nos solemos encontrar es la falta de datos confiables sobre la seguridad de la droga en seres humanos (particularmente en la embarazada), ya que la información disponible suele ser indirecta, a través de estudios epidemiológicos retrospectivos, o de la traslación a la clínica de los datos obtenidos en experiencias con animales. Desde la década de 1980, en más 13 estudios aleatorizados con alrededor de 15.730 participantes, se ha acumulado abundante evidencia sobre el rol del calcio en la embarazada. Se conoce bien su efecto en la reducción de la presión arterial (RR 0,65; IC 95% 0,53-0,81) y preeclampsia (RR 0,45; IC 95% 0,31-0,65) fundamentalmente en mujeres con baja ingesta de calcio. Mucha menor experiencia existe en torno a la vitamina D, aunque recientemente se ha generado considerable interés sobre el papel de la vitamina D sobre los resultados obstétricos e infantiles. Los resultados de la revisión Cochrane reciente (2012) indica que la suplementación de vitamina D sola o con calcio, si bien se manifiesta por mayores niveles de 25-hidroxivitamina D al término, su significado clínico es incierto ya que no se asocia a mejoras en los resultados medidos Preeclampsia (RR 0,67; IC 95% 0,33-1,35), bajo peso (RR 0,48; IC 95% 0,23-1,01), muerte fetal (RR 0,17; IC 95% 0,01-4,06) o neonatal (RR 0,17; IC 95% 0,01-4,06). No es posible establecer que una droga es segura, sino que de acuerdo al estado actual del conocimiento se puede establecer que no tiene riesgos conocidos. Aunque no hay evidencia de que la mayoría de las drogas causen problemas reproductivos, es necesaria una correcta evaluación del cociente riesgo de daño: posible beneficio, antes de una prescripción.

**VII° CURSO DE DENSITOMETRÍA PARA MÉDICOS Y TÉCNICOS EN DENSITOMETRIA****Densitometría ósea por doble haz de rayos X (DXA).**

Dra. Mirena Buttazzoni

*Sector Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología del HIBA. BsAs.*

Las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) por DXA se correlacionan con riesgo de fractura por esto es considerado el método patrón de oro para evaluar la masa ósea. Posee excelente precisión (<1% coeficiente de variación en columna) y dosis baja de radiación (1-3 uSv). Se evalúan distintas áreas esqueléticas columna (CL), cadera (C), (DXA central) y radio (R), (DXA periférica). En el esqueleto se encuentran 2 tipos de huesos: el cortical (HC) que representa el 80% (diáfisis de huesos largos, plataformas vertebrales) y el trabecular (HT) el 20% del esqueleto (cuerpos vertebrales, pelvis, parte distal de huesos largos). La CL contiene 66%HT/44%HC, la C 50%HT/50%HC, radio medio 1%HT,99%HC. La DMO por DXA es útil para diagnóstico de osteopenia/osteoporosis, predicción del riesgo de fractura, seguimiento de la masa ósea y control de tratamiento. La OMS determinó criterios diagnósticos según el valor T-score (comparación de la DMO actual del paciente con la DMO de referencia del adulto joven - DMO de masa ósea pico). El T-score ( $\leq -2,5$ ) en mujeres postmenopáusicas y hombres > de 50 años es diagnóstico de osteoporosis. El T-score entre -1 y -2,4 se denomina osteopenia (baja masa ósea). En pacientes pediátricos, mujeres premenopáusicas y hombres <50 años se define como baja masa ósea cuando el Z-score  $\leq -2$  (comparación de la DMO actual del paciente con la DMO de referencia del mismo grupo de edad) según ISCD (Sociedad Internacional de Densitometría Clínica). En todos los pacientes se debe evaluar DMO columna lumbar anteroposterior y cadera. El antebrazo no dominante (radio medio) en casos de obesidad mórbida, hiperparatiroidismo (HPT) o imposibilidad de evaluar los sitios anteriores.

Indicaciones de DMO: Indicaciones de DMO: mujer >65 años, mujer <65 años con factores de riesgo\*, hombres >70 años, antecedente de Fx por fragilidad, enfermedad asociada a baja masa ósea, en tratamientos que afecten la masa ósea, inicio de tratamiento para osteoporosis, monitoreo de tratamiento para osteoporosis.

\*(HPT primario o secundario, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing o tratamiento con glucocorticoides, transplantes, inmovilización, déficit de estrógenos, amenorrea secundaria, menopausia temprana, antecedentes familiares de Fx cadera, bajo peso, malabsorción, tabaquismo). Fuente: ISCD.

**Microarquitectura ósea**

Dra. María Belén Zanchetta

*Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM).*

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 parte de la eficacia antifractura de los tratamientos osteoactivos. 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. El concepto actual que se busca entender y llegar a medir es el de calidad ósea. Un hueso de buena calidad va a ser resistente a las fracturas. Este nuevo concepto incluye la microarquitectura ósea, las propiedades de los materiales y también la masa ósea. La microarquitectura ósea es la distribución del volumen óseo en el espacio tridimensional. A su vez, la microarquitectura está determinada por las variaciones y estímulos mecánicos. Esta adaptabilidad de la microarquitectura ósea permite un considerable ahorro del material óseo necesario para soportar el peso de un individuo. En la última década se ha evolucionado mucho en nuevas técnicas de imagen que pueden evaluar de manera segura y precisa la microarquitectura ósea, las más avanzadas utilizan la resonancia magnética o la tomografía computada con altas resoluciones. 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. Una de las principales limitaciones es que la utilidad biológica de la HR-pQCT en relación al esqueleto central en el paciente individual o para la aplicación clínica a gran escala todavía no está determinada y será mejor definida a medida de que esta herramienta continúe siendo estudiada como predictor de riesgo de fractura.

# ÍNDICE DE AUTORES

*Organizado por número de Comunicación Libre (CL)*

Abdala M	26	Costa HS	22
Abranson D	22	Costa OR	20
Acosta Pedemonte N	22	Costanzo PR	3
Alorda B	8	Cutini PH	27,33
Antona ME	20	Chiarpenello J	26
Antonelli C	6	De Benito A	3
Antonenko O	21	Del Valle E	14,30
Aponte LA	16	Díaz de Barboza GE	31,32
Ayala Peña VB	12	Diehl M	18
Ayarzabal V	4	Feldman S	22,29
Ayerza MA	16	Felipe L	4
Battaglino R	22	Ferreira Monteiro AG	20
Belén L	8	Ferretti JL	9,29
Belgorosky A	4	Ferro J	1
Benedetto MM	32	Flynn D	6
Bergada I	10	Friedman SM	5,20
Bertolotto P	31	Galich AM	3,18
Bogado C	14	Gamba CA	5
Bogado CE	30	Garat JA	24
Bohl L	34	Garay K	3
Botticella F	1	Garrido R	17
Brance ML	7,15,26	Gentili CR	28
Brito G	21	Gómez Acotto C	6
Brun LR	7,15,26	Gómez Echarren MP	5
Bryk G	2	Gonzales-Chaves MMS	2
Buttazzoni M	18	Gorosito E	22
Calvo NG	28	Goy DP	22
Campelo AC	27	Grappiolo I	29
Campelo AE	33	Gubert MJ	5
Cámpora MV	1	Jamin A	22
Canteros TM	16	Knoblovits P	3
Capozza RF	9,29	Laiuppa JA	12
Carpentieri A	31	Lapides L	3
Carrizo C	19	Liaudat A	34
Cassinelli HR	10,17	Lombardo M	17
Cointry GR	9,29	Lombarte M	7
Coletta DJ	22	Longobardi VC	14



Losino G	21	Rivoira MA	13
Macri EV	20	Rodríguez P	5
Maffei L	8,11	Rodríguez V	34
Maher C	7	Rodríguez VA	13
Mansur HS	22	Roitman P	16
Marchionatti A	34	Roldán EJA	6
Martin MJ	28	Rossi ML	8
Martín S	31	Rupérez C	31
Martínez Reinoso J	20	Russo de Boland A	28
Massheimer VL	27,33	Sánchez A	26
Mc Daid D	6	Sanchez GA	21
Meheris HE	24	Sandoval MJ	33
Miras M	31	Santillán GE	12
Mitre PI	24	Saraví FD	23
Mondelo N	9	Sarli M	25
Montesinos M	31	Scibona F	1
Morandi AA	16	Signorino M	31
Moreno H	7,15	Silvano L	31
Mortarino P	22	Silveira F	14,18,30
Muñoz L	31	Sobrero G	31
Narvaez C	34	Somoza J	2,21
Negri A	25,30	Spivacow R	14,25
Nocciolino L	9,29	Squillace C	8
Nuñez F	5	Suarez CG	21
Ochetti M	31	Suárez SM	3
Oliva ML	8	Tamborenea MI	3
Oliveri B	26	Tau C	4
Orzuza R	2	Toledo J	22
Pelegrin C	11,31	Tolosa de Talamoni NG	13,31,32,34
Peralta López ME	13	Torrecilla I	11
Pereira MM	22	Torresani ME	1,8
Pérez A	31	Troiano M	10
Picotto G	31,34	Troiano M	17
Plantalech L	16,19	Vidal G	19
Portela Pita ML	2	Villalba J	1
Premrou MV	11	Viterbo G	4
Rauschemberger MB	27,33	Welsh J	34
Reina P	9,29	Zago V	20
Retamozo C	7	Zanchetta JR	14,18,30
Rey P	25	Zanchetta MB	14,18,30
Rey R	10	Zeni SN	2,20,21
Rigalli A	7,15	Zingoni N	22
Rio ME	2		