

RESÚMENES DE DISERTACIONES



Jueves 29 de octubre

Macrófagos y calcificación vascular: uso de análogos de micro-RNA (agomirs) como potenciales herramientas terapéuticas en aterosclerosis avanzada

Dr. Guillermo Vazquez (USA)

Department of Physiology & Pharmacology, University of Toledo College of Medicine, HSC, Toledo, OH. USA

Estudios recientes de nuestro laboratorio han identificado al canal de calcio *Transient Receptor Potential Canonical 3* (TRPC3) como un modulador selectivo de la apoptosis y migración de macrófagos tipo M1. A fin de examinar la relevancia *in vivo* de estos efectos en la composición, estabilidad y regresión de la placa aterosclerótica, hemos creado modelos murinos de aterosclerosis con deficiencia u overexpresión de TRPC3 en el macrófago (respectivamente, *loss-* y *gain-of-function* para TRPC3). Si bien el uso de estos modelos brinda valiosa información sobre los efectos arriba mencionados, no se dispone aún de evidencia experimental que demuestre la factibilidad y beneficios de utilizar TRPC3 de macrófagos como target molecular en aterosclerosis avanzada. En años recientes han surgido varias funciones de micro-RNAs (miRs) en aterosclerosis, algunas de relevancia para los roles del macrófago en esta enfermedad. miR-26b es un miR intrónico que mapea en el gen *Scp1*. La secuencia de miR-26b-5p maduro tiene un sitio de ligado en la región 3'UTR de TRPC3 altamente conservado en el humano, ratón y rata, lo cual ha sido validado en ensayos reporte de luciferasa. Utilizando RNA-seq hemos analizado el transcriptoma completo de macrófagos polarizados (M1 y M2) *wild-type* y *knockout* para TRPC3, no detectándose miR-26b-5p. Esto sugiere que este miR podría utilizarse como un miR "no strings attached" (sin compromisos) para reprimir la expresión de TRPC3 en macrófagos. En esta presentación, introduciré los resultados más recientes obtenidos con un análogo sintético de miR-26b-5p (agomir-26b). En particular, se discutirán los efectos de agomir-26b *in vitro* cuando se expresa en macrófagos polarizados (M1 y M2), e *in vivo*, cuando se lo administra a un modelo murino de regresión de placa aterosclerótica.

La salud ósea en la enfermedad de Gaucher

Dra. Beatriz Oliveri

Investigadora Independiente CONICET. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. INIGEM, UBA-CONICET. Hospital de Clínicas "José de San Martín"

La enfermedad de Gaucher (EG) es la patología lisosomal más frecuente. Es causada por una mutación en el gen que codifica para la síntesis de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCasa) localizado en el cromosoma 1 región q2.1. Su transmisión es autosómica recesiva y se han descrito más de 300 mutaciones del gen por análisis molecular. El diagnóstico definitivo de la EG se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima GCasa. El estudio genético con secuenciación total del gen es fundamental para el asesoramiento genético, la identificación de portadores y se encuentra en investigación su implicancia en la gran heterogeneidad fenotípica de EG.

La ausencia o deficiencia de GCasa produce la acumulación de su sustrato glucosilceramida en los lisosomas del Sistema Monocítico Macrofágico (SMM) de médula ósea, bazo, hígado, esqueleto, y con menor frecuencia en pulmones y en las formas neurológicas en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica

Clásicamente la EG se ha dividido en EG tipo1 (no neuropática), EG tipo 2 (neuropática aguda) y EG tipo3 (neuropática subaguda). En la actualidad esta clasificación está discutida debido a la posibilidad de manifestaciones neurológicas también en el tipo 1.

El fenotipo más frecuente es el tipo I, con manifestaciones hematológicas, viscerales y esqueléticas. Su



frecuencia en el mundo varía desde 1:40.000 hasta 1:100.000 en la población general, pero exhibe una alta prevalencia en individuos con ascendencia judía Ashkenazi (aproximadamente 1:800).

El 90% a 95 % de los pacientes (incluso pacientes asintomáticos) tienen afectación ósea: deformación en frasco de Erlenmeyer, disminución de densidad mineral ósea (DMO), infartos óseos, osteoesclerosis, necrosis ósea avascular (NOA), lesiones osteolíticas, fracturas, dolor y crisis óseas. Estas alteraciones causan trastornos de la funcionalidad y movilidad con disminución de la calidad de vida.

La patogénesis de la afectación ósea no está totalmente dilucidada y su esclarecimiento es un desafío para mejorar el tratamiento integral del paciente. Actualmente se la considera multifactorial.

Entre los mecanismos propuestos se encuentran: 1) Factores mecánicos: expansión de la médula ósea infiltrada que ocasiona alteración de la vascularización, y como consecuencia fenómenos oclusivos y compresivos, generando infartos y osteonecrosis. 2) Activación de los macrófagos por acumulación de glucocerebrósidos. Esta activación induciría la expresión de citoquinas y factores inflamatorios [IL6, IL-1 β , TNF α , proteína inflamatoria macrofágica (MIP), etc] que aumentan la resorción ósea y otros como IL-10 que inhibirían la formación ósea, promoviendo un desbalance en el remodelamiento óseo. 3) Participación del TNF- α y las células T (CD3⁺) en la diferenciación de precursores de osteoclastos a osteoclastos funcionalmente activos en la resorción ósea. 4) Otros factores como deficiencia de vitamina D y disminución de actividad de carga por el estado general de los pacientes con EG influyen en la salud ósea.

La afectación ósea posee gran heterogeneidad clínica, incluso entre aquellos pacientes con el mismo genotipo. Los factores que hasta ahora se han asociado a mayor afectación ósea son la esplenectomía, hepatomegalia, la magnitud de la anemia, el comienzo tardío del tratamiento específico, y la presencia de algunas mutaciones de GCasa y algunos polimorfismos asociados a osteoporosis

La introducción del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) basado en la infusión de GCasa (Alglucerasa) desde el año 1991 ha cambiado radicalmente la evolución de los pacientes mejorando sustancialmente las citopenias y el crecimiento en los niños, reduciendo la hepatoesplenomegalia y el dolor óseo y su institución temprana disminuyendo la incidencia de complicaciones irreversibles como la NOA. Las alteraciones esqueléticas muestran una mejoría más lenta que las complicaciones hematológicas y viscerales, siendo incluso algunas de ellas irreversibles. Siendo que la mayoría de los pacientes de EG en nuestro país como en el mundo son diagnosticados en las dos primeras décadas de vida, la institución temprana del tratamiento también permitiría alcanzar un adecuado pico de masa ósea y evitar lesiones irreversibles (NOA, Infartos óseos).

En la actualidad aparte de la clásica TRE con GCasa (Imiglucerasa, Velaglucerasa, Taliglucerasa), existen drogas con diferente mecanismo de acción como las terapias de reducción de sustrato (TRS) de uso oral (Miglustat, Eliglustat) que han ampliado así, las posibilidades terapéuticas de los pacientes con EG.

El estudio del perfil bioquímico y de imágenes de las alteraciones óseas y su evolución por métodos adecuados es fundamental. Imágenes: radiología convencional (Rx anteroposterior de ambos fémures y perfil de columna dorsal y lumbar), densitometría ósea (DXA,) y la Resonancia Nuclear Magnética de ambos fémures y columna con la aplicación de diferentes scores para valorar el grado de infiltración de la médula ósea. Estudios bioquímicos: niveles de 25OHD, metabolismo fosfocálcico básico, marcadores remodelamiento óseo y específicos de EG

Si bien la enfermedad ósea es una de las consecuencias más invalidantes de EG, no se ha aclarado por completo su patogenia, ni se ha definido si hay marcadores específicos que podrían predecir su evolución, o incluso si es necesario la adición de otros tratamientos (medicación anti-inflamatoria, anticuerpos contra citoquinas como TNF α , RANK-L, medicaciones anticatabólicas o anabólicas óseas específicas). Por lo cual sigue siendo fundamental acentuar que la mejor forma de tratar la enfermedad ósea en EG es prevenirla, con un diagnóstico y tratamiento precoz.

Impacto óseo de la mastocitosis sistémica

Dra. María Diehl

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.

La mastocitosis es una enfermedad rara causada por la proliferación anormal de células mastocíticas. La mastocitosis cutánea aislada es la forma más común en niños mientras que en adultos es usualmente sistémica con compromiso de uno o más órganos internos (médula ósea y tracto gastrointestinal entre otros) con o sin lesiones cutáneas.

Los mastocitos se desarrollan a partir de progenitores hematopoyéticos en respuesta a varias citocinas siendo la más importante el SCF (stem cell factor) que se une al receptor CD 117 codificado por el gen KIT.

La mastocitosis sistémica (MS) es una alteración clonal de los progenitores mieloides CD 34+, asociada a una mutación que aumenta la actividad de tirosina kinasa del receptor CD 117. La mutación más frecuente es KIT D816V.

El diagnóstico de MS requiere como criterio mayor la presencia de infiltrados multifocales densos (agregados con más de 15 mastocitos) en médula ósea y/o algún otro órgano extra cutáneo y como criterios menores que más del 25% de los mastocitos sean atípicos o inmaduros, los valores de triptasa sérica total persistentemente mayores de 20 ng/ml, la mutación activante del KIT en el codón 816 y la expresión de CD 2 y/o CD 25 por los mastocitos. Es necesaria la presencia de un criterio mayor y uno menor o de tres menores para confirmar la enfermedad.

La activación de los mastocitos lleva a una liberación de múltiples mediadores entre los que se encuentran la histamina, triptasa y otras proteasas, heparina, TNF- α , FGF, IL-4, IL-6, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario.

Los síntomas por liberación de mediadores como prurito, palpitaciones, broncoespasmo, hipotensión, síncope, malestar abdominal, diarrea, dolores óseos y anafilaxia pueden orientar al diagnóstico así como las lesiones cutáneas si están presentes (urticaria pigmentosa entre otras).

Existe una marcada heterogeneidad clínica, desde formas asintomáticas a cuadros graves. Las lesiones óseas pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad.

El compromiso óseo se observa en un 50-70% de los casos y puede consistir en osteopenia, osteoporosis, osteoesclerosis difusa o lesiones líticas o esclerosas focales.

Se ha descrito la presencia de osteopenia u osteoporosis en más de la mitad de los pacientes con MS y fracturas en un tercio de los casos. Las lesiones esclerosas son menos frecuentes.

El esqueleto axial es el más afectado pero también pueden existir alteraciones a nivel apendicular.

Algunos autores observaron aumento de los marcadores de remodelamiento óseo en pacientes con MS que se correlacionó con la severidad de la enfermedad.

Los pacientes con MS pueden tener síntomas por liberación de mediadores o por la infiltración de distintos tejidos por mastocitos. En la mayoría de los casos el curso es indolente y el tratamiento está dirigido al control de los síntomas mientras que las formas avanzadas pueden requerir quimioterapia con o sin trasplante alogénico.

Los bifosfonatos son de utilidad en pacientes con osteoporosis, osteopenia con factores de riesgo para fractura, dolores óseos o lesiones osteolíticas. También puede considerarse el uso de interferón- α .

La infiltración por mastocitos y la compleja interacción de sustancias bioactivas liberadas por los mismos podría explicar la diversidad de las alteraciones óseas descritas en la MS. La osteopenia es atribuida a la liberación de heparina, proteasas, prostaglandinas e IL-6. El mecanismo por el cual las células mastocíticas producen osteoclastosis no está claro pero la histamina podría influir en la fibrosis y esclerosis.

Es importante considerar la MS en el diagnóstico diferencial en pacientes osteoporosis, osteoesclerosis o lesiones líticas no explicables por otras causas.



Viernes 30 de octubre

Trasplante óseo

Dr. Luis Aponte-Tinao

Jefe de Banco de Tejidos Osteoarticulares - Coordinador Unidad de Trasplantes -Hospital Italiano de Buenos Aires

En la actualidad, el tratamiento primario de elección de los sarcomas óseos de las extremidades incluye, luego del tratamiento inicial con quimioterapia, la resección quirúrgica del tumor con márgenes libres. Esta opción quirúrgica evita la pérdida del miembro en un alto porcentaje de pacientes, pero genera una pérdida esquelética masiva muy compleja de reconstruir ortopédicamente. Por otro lado, gracias al avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos, estos pacientes presentan una mayor expectativa de vida con menor índice de complicaciones, por lo que la función y la durabilidad de la reconstrucción esquelética es un punto clave dentro del tratamiento.¹

Debido a la limitación en la durabilidad de los implantes metálicos, que muchas veces no acompañan el aumento en la sobrevida de estos pacientes, se ha puesto mucho énfasis en alternativas biológicas de reconstrucción esquelética.^{2,3} Los trasplantes óseos alogénicos permiten la transmisión mecánica del peso y la reinserción de tejidos y ligamentos del receptor.⁴ Además, se almacenan en bancos de tejidos facilitando la selección del aloinjerto según tamaño y forma, y en el momento del trasplante se pueden recortar y tallar para su mejor adaptación con el receptor. Otra potencial ventaja que tienen los aloinjertos sobre otros métodos sintéticos de reconstrucción, es su incorporación progresiva por el receptor.³ Sin embargo, pueden presentar ciertas desventajas, como la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, así como de generar complicaciones relacionadas con la unión donante-receptor, con el módulo de elasticidad o la resistencia a la carga axial.^{5,6}

A pesar del riesgo de transmisión viral, no se han reportado en los últimos dos décadas reportes debido a los criterios estrictos de selección de los injertos. Sin embargo, una de las principales causas de falla de los trasplantes óseos masivos es la infección bacteriana con tasas reportadas de aproximadamente 9%, siendo los factores de riesgo recientemente reportados los trasplantes localizados en la tibia, la no utilización de quirófanos de flujo laminar para estas cirugías y el último factor de riesgo son los pacientes de sexo masculino.⁷

Otra causa de falla de los trasplantes óseos son las fracturas, con tasas que oscilan entre el 10% y el 18% dependiendo del hueso trasplantado, siendo el fémur uno de los huesos más sensibles a esta complicación.^{8,9}

La unión de la osteotomía entre el donante y el receptor es un punto crítico en la evolución de estos aloinjertos, ya que a partir de su consolidación, se inicia el proceso de incorporación. La consolidación donante-receptor, depende de una variedad de factores dentro de los cuales, la fijación interna cumple un rol muy importante permitiendo un contacto cortical estable y la transmisión de carga parcial hasta su consolidación. Una fijación interna insuficiente genera movilidad excesiva del foco, de tal manera que la unión donante-receptor puede inhibirse con la consecuente falla del trasplante.

La experiencia mundial sobre el uso de aloinjertos en cirugía oncológica reconstructiva, reporta un índice de pseudoartrosis que varía entre el 17 y el 63%.¹⁰⁻¹² Los pacientes con esta complicación, muchas veces tratados con quimioterapia, deben ser reoperados con la posibilidad de sufrir fracturas o infecciones y la consecuente falla del trasplante.

A pesar de que las endoprótesis metálicas son una opción para grandes defectos óseos, hay situaciones en las cuales los trasplantes óseos son claramente una mejor opción ya que restituyen la anatomía normal y la función del miembro como en los trasplantes segmentarios intercalares y los trasplantes hemicílicos. Las aloprótesis son de preferencia sobre los osteoarticulares porque no necesitan de una congruencia anatómica tan estricta. Los trasplantes osteoarticulares son las reconstrucciones mas demandantes técnicamente, y necesitan de una larga curva de aprendizaje y de un banco de tejidos con una gran variedad de piezas para encontrar el trasplante más adecuado al receptor. Sin embargo, los trasplantes óseos permiten restaurar el stock óseo y preservar la superficie articular en situaciones en las cuales las endoprótesis metálicas deben sacrificar tejido óseo normal y superficies articulares no comprometidas.

Referencias:

1. Sim FH, Beauchamp CP, Chao EY. Reconstruction of Musculoskeletal Defects about the knee for tumor. *Clin Orthop Related Res.* 1987; 221:188-201.
2. Parrish FF, Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A:1-22.
3. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983;174:28-42.
4. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation: the first ten years. *Clin Orthop* 1983;174:69.
5. Berry BH, Lord CF, Gebhardt MC, Mankin HJ. Fractures of allografts. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A:825-33.
6. Gornet MF, Randolph MA, Schofield BH, Yaremchuck MJ, Weiland AJ. Immunologic and ultrastructural changes during early rejection of vascularized bone allografts. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:860-8.
7. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. What Are the Risk Factors and Management Options for Infection After Reconstruction With Massive Bone Allografts? *Clin Orthop Relat Res.* 2015.
8. Thompson RC, Pickvance EA, Garry D. Fractures in large-segment allografts. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A:1663-73.
9. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. Should fractures in massive intercalary bone allografts of the lower limb be treated with ORIF or with a new allograft? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:805-11.
10. Donati D, Capanna R, Campanacci D, et al. The use of massive bone allografts for intercalary reconstruction and arthrodesis after tumor resection: A multicenter European study. *Chir Organi Mov* 1993; 78:81-94.
11. Gebhardt MC, Flugstad DL, Springfield DS, et al. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270:181-96.
12. Gitelis S, Heligman D, Quill G, Piasecki P. The use of large allografts for tumor reconstruction and salvage of the failed total hip arthroplasty. *Clin orthop* 1988; 231:62-70.

Medicina regenerativa. Sus aplicaciones en las enfermedades del aparato locomotor**Dr. Salomón Schächter**

Universidad de Buenos Aires. Pontificia Universidad Católica. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

Esta charla con la que me ha honrado el Comité Ejecutivo de la AAOMM y que agradezco, particularmente en la persona de la Presidenta, la Dra. Virginia Massheimer.

Estamos en los comienzos del Siglo XXI. El Siglo XX ha sido el Siglo de la Tecnología Informática. El Siglo XXI va a ser el Siglo de la Revolución Biotecnológica.

La Mitología Griega nos describe situaciones que son perfectamente extrapolables a las vivencias del mundo actual.

Eolo, también llamado el Guardián de los Vientos, obsequió a Ulises una vasija que contenía encerrados los vientos desfavorables de la navegación.

Los compañeros de Ulises abrieron la vasija, en la suposición de que hallarían inmensas riquezas, pero solo lograron dejar en libertad las fuerzas tempestuosas e incontenibles.

En la primera década del nuevo milenio, otra vasija es confiada, en este caso, a la humanidad de la mano de la bio-tecno-ciencia.

Nuevamente, con el permiso de Uds. regreso a la Mitología Griega.

El Titán Griego Prometeo es el símbolo de la Medicina Regenerativa.

Como castigo por darle el fuego a la humanidad, Zeus ordenó que Prometeo fuera encadenado a una roca y envió un águila para que le comiera el hígado.

Cada día el hígado de Prometeo se regeneraba permitiéndole sobrevivir y perpetuando el tormento.

Las llaves para ingresar en esta nueva dimensión de la práctica médica, que ya se bautizó como “medicina regenerativa”, parece estar en algunas de las más minúsculas entidades de la vida: las células madre, que dan origen a todo el organismo.

Las Universidades tendrán que formar profesionales de la salud con fuerte formación práctica en biología



molecular para que estén capacitados para interpretar la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades pasibles de ser tratadas con esta nueva metodología.

Me refiero a la “Medicina Regenerativa” que es el gran avance de la Biotecnología.

La medicina busca en la actualidad convertir en realidad el legendario concepto de la Regeneración, mediante el desarrollo de terapias para restaurar, en el cuerpo humano, las células y los tejidos envejecidos o dañados.

El progreso en la investigación de “células toti-potenciales” humanas es causa de mucho entusiasmo para la cirugía del aparato locomotor.

Las células madre tienen potencial terapéutico en la cirugía y clínica ortopédicas, por su capacidad de auto replicación y de diferenciación en varios tipos celulares y tejidos maduros, incluido, por supuesto, el óseo.

La hipótesis de que distintas partes del cuerpo pueden regenerarse surge de una sencilla observación: la naturaleza lo practica constantemente.

Nuestro esqueleto se rehace cada 11 años; la sangre se renueva aproximadamente cada 2 meses; la piel está en continua regeneración.

Tres grupos de científicos lograron hacer la llamada transdiferenciación: uno convirtió tejido conectivo en tejido nervioso; otro en músculo cardíaco y un tercero, células pancreáticas en islotes de Langerhans, que producen insulina.

¡Todas estas investigaciones han sido hechas en lo que va del Siglo XXI, es decir, en poco más de diez años!

Las células pluripotenciales, obtenidas de la médula ósea o del tejido adiposo, son capaces de diferenciarse hacia cualquiera de las células de nuestro organismo.

Estas células han sido designadas con el nombre de “stem cells” en la literatura sajona. Para nosotros son las así llamadas “células madre”.

En realidad el nombre apropiado sería “células progenitoras o regeneradoras titulares”.

Se encuentran en gran cantidad en la médula ósea y en el tejido adiposo.

La transferencia de médula ósea, previo a su procesamiento, es un procedimiento sencillo, poco costoso y puede ser realizado en forma ambulatoria.

Estas células autólogas mesenquimáticas pluripotenciales pueden ser concentradas e incluso expandidas por cultivos, mediante técnicas de laboratorio, para luego reinyectarlas con el fin de lograr regeneración tisular.

Las células madre pueden ser expandidas por cultivo, de 20 a 40 veces y se pueden conservar indefinidamente a -120° C para su posterior utilización.

Estas células madre hematopoyéticas son también formadoras de vasos sanguíneos.

En los casos indicados la administración de células madre debe ser utilizada como tratamiento adyuvante a los procedimientos quirúrgicos u ortopédicos ortodoxos:

El uso de la reinyección de la médula ósea procesada segrega citoquinas que generan una marcada angiogénesis y subsecuente aumento de la osteogénesis. Donde hay sangre hay vida.

El uso clínico de estas células progenitoras puede sugerir implicancias éticas, morales e incluso religiosas.

Estas argumentaciones pueden ser válidas cuando se usan células embrionarias o eventualmente células del cordón umbilical. No existen estas objeciones cuando se usan células autólogas.

Los avances en el conocimiento de las células madre y su rol en el desarrollo y reparación esquelética, abre nuevas posibilidades en la ingeniería de regeneración tisular.

Queda una incógnita: ¿Qué edad biológica tienen estas células prodigiosas? Si las tomamos de una persona de 70 años, volvemos el reloj a 0 o no?

Efectos del alendronato sódico sobre la remodelación ósea de los maxilares

Dr. Victor E. Arana-Chavez

Profesor Titular, Departamento de Biomateriales y Biología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

El tejido óseo es un tipo de tejido conjuntivo caracterizado por la presencia de un componente inorgánico, mineral, en su matriz. Los órganos formados por el tejido óseo son los huesos, que en conjunto constituyen el esqueleto. Debido al aspecto inerte que los huesos presentan, estos son muy dinámicos, tanto durante su formación y crecimiento como en el adulto. Numerosas regiones del esqueleto son reabsorbidas, al mismo tiempo que otras son neoformadas, procesos alternados que constituyen el fenómeno de remodelación ósea. La remodelación ósea es más intensa durante la formación y crecimiento de los huesos, cuando predomina la formación ósea sobre la reabsorción. Cuando el crecimiento termina, la remodelación se da con el equilibrio entre reabsorción y neoformación. La remodelación ósea es susceptible a estímulos de diversa naturaleza, sistémicos o locales. Estímulos mecánicos sufridos por los huesos durante actividades físicas como caminadas, corridas y saltos son distribuidos por el tejido óseo hasta que se disipan, ejerciendo señales para el proceso de remodelación.

Así, la remodelación ósea no ocurre solamente durante el crecimiento. Algunas áreas son reabsorbidas, mientras que otras son neoformadas de modo alternado durante toda la vida. Eso se da por la necesidad de adaptación del hueso a la función, a los estímulos, principalmente locales, y a la necesidad de renovar pequeñas áreas que pueden haber sido microfracturadas por los impactos. Sin embargo, el desequilibrio de los dos procesos desencadena trastornos como la osteoporosis, en la cual la actividad reabsortiva es mayor que la formativa, resultando en la disminución de la masa ósea, con la consecuente menor resistencia de los huesos y su predisposición a las fracturas.

Los huesos maxilares tienen tres regiones diferentes, tanto en su origen, como en su función. La región del hueso basal se remodela principalmente durante el crecimiento. El proceso alveolar, que forma los rebordes en los cuales están los dientes, sufre remodelación durante toda la vida, debido a los constantes estímulos de la masticación. El hueso alveolar, que constituye la pared de los alveolos, tienen gruesos haces de colágeno que se insertan en su matriz y que establecen el principal componente del periodonto de inserción, que conecta las raíces de los dientes a los huesos maxilares.

Los osteoclastos son las células que reabsorben la matriz mineralizada del hueso. Diferentes de los osteoblastos, que forman el tejido óseo y de los osteocitos, que son osteoblastos que fueron rodeados por matriz mineralizada, los osteoclastos derivan de células precursoras mononucleares, las cuales, por su parte, derivan de células de la médula ósea. Las células madre multipotentes de la médula ósea originan las células mieloides, capaces de proliferar y diferenciarse en células sanguíneas de la familia de los leucocitos, entre las cuales se encuentra la llamada células formadoras de colonias de la línea monocítica-macrofágica, cuyo reclutamiento depende de interacciones entre osteoblastos o células de revestimiento óseo con células del estroma de la médula ósea y de las propias células hematopoyéticas. Estas últimas liberan factores como la interleuquina 3 y el factor estimulante de colonias de la línea monocítica (M-CSF), para los cuales los precursores de osteoclastos responden, proliferando y luego fundiéndose, originando células multinucleadas con 3 a 50 núcleos. Además, los precursores poseen en su membrana plasmática un receptor denominado RANK (del inglés "receptor activator of NF- κ B"), el cual es activado por una molécula ligante, llamada, por lo tanto, RANKL. Las células multinucleadas son también activadas por la interacción RANKL-RANK. La expresión y secreción de RANKL por los osteoblastos/células de revestimiento óseo y por las células indiferenciadas es regulada por la vitamina D (1,25(OH) $_2$ D $_3$), por la hormona de la paratiroides (PTH), por prostaglandinas y por el M-CSF. Las mismas células secretan una proteína soluble, la osteoprotegerina (OPG), que se liga al RANKL, inmovilizándolo, regulando negativamente la activación de los osteoclastos y sus precursores. Células del sistema inmune, especialmente linfocitos T, también secretan RANKL y OPG. Con la activación, el citoesqueleto de los osteoclastos se reorganiza por la acción de la proteína intracelular c-SRC, estableciendo la polarización de estas células, por la cual una proyección llamada podosoma se adhiere a la matriz mineralizada. El podosoma tiene, en su periferia un borde, que como no presenta organelos se llama zona clara,



mientras que en su región central la membrana se dobla, denominándose borde en escoba. La zona clara posee, en su membrana plasmática, las integrinas $\alpha v \beta 3$, que se ligan a la secuencia RGD de la osteopontina y de la sialoproteína ósea, presentes en la matriz mineralizada, mientras que en el citoplasma, un desarrollado citoesqueleto mantiene la polaridad del osteoclasto adherido a la matriz ósea.

La disolución de los cristales de hidroxapatita en la región central del podosoma, ósea en el borde en escoba, ocurre por la acidez generada en el centro, por el bombeado de iones de hidrógeno (protones), lo cual disminuye el pH, inicialmente neutro, hasta 4-5. El bombeado de protones ocurre por medio de la bomba de ATPasa y por la presencia de canales de cloro en la membrana plasmática del borde en escoba. Los protones se forman en el citoplasma del osteoclasto, a partir de la quiebra del ácido carbónico por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Después que el mineral es disuelto, el osteoclasto libera numerosas enzimas proteolíticas, entre ellas, cisteinoproteasas, serinoproteasas, metaloproteinasas, catepsinas y fosfatasa ácida resistente al tartarato (TRAP). Los componentes orgánicos degradados por las enzimas son fagocitados por el osteoclasto y llevados al lado opuesto de la célula (dominio basolateral) por medio de un mecanismo de transcitosis.

Los bisfosfonatos constituyen parte de un grupo de fármacos con propiedades antireabsorptivas, usados para el tratamiento de enfermedades óseas como osteoporosis, enfermedad de Paget y metástasis óseas. Ellos pueden ser divididos en dos grupos, los no-nitrogenados y los nitrogenados. Esa división se basa en la composición de sus cadenas laterales, de lo cual dependen tanto el mecanismo de acción como la potencia anti-reabsorptiva de los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos no-nitrogenados (llamados también de primera generación), como el etidronato y el clodronato, presentan un radical hidroxilo (OH) o un átomo de cloro en una de sus cadenas laterales y son los de menos potencia. Estos bisfosfonatos actúan sobre el metabolismo del ATP de los osteoclastos, resultando en productos no hidrolizables que se acumulan en el citoplasma, inhibiendo varias enzimas, comprometiendo la función celular. Los bisfosfonatos nitrogenados (o de segunda generación) poseen un radical NH_2 , lo cual aumenta significativamente su potencia reabsorptiva. Pertenecen a este grupo el alendronato, pamidronato, risedronato y el ácido zoledrónico, los cuales presentan alta afinidad por cristales de hidroxapatita. Su efecto sobre los osteoclastos consiste en la inhibición de la vía del mevalonato, interfiriendo, así, la síntesis del colesterol y otros lípidos, además de evitar la prenilación de GTPasas esenciales para diversas funciones celulares. El uso de los bisfosfonatos ha despertado cada vez más el interés de Odontólogos, pues hay continuos reportes de complicaciones post-operatorias tales como osteomielitis y osteonecrosis de los maxilares, además de problemas en la oseointegración de implantes y en el movimiento dentario durante tratamientos ortodóncicos.

De todos los bisfosfonatos, el alendronato sódico es el más utilizado en el tratamiento de enfermedades óseas, especialmente la osteoporosis. Por esa razón, en los últimos años hemos realizado diversos abordajes para analizar su influencia en la región cráneo-facial, en especial de los huesos maxilares, tanto en eventos de formación y crecimiento, como en la reparación de tejidos mineralizados. En general, fue visto que el alendronato afecta la activación de las células multinucleadas, impidiendo que estas se adhieran o que permanezcan adheridas a las superficies óseas para reabsorberlas. Sin embargo, este bisfosfonato nitrogenado no inhibe el reclutamiento de precursores, su proliferación o la posterior fusión. Las regiones en las que debería haber reabsorción ósea aparecen histológicamente con numerosos osteoclastos multinucleados inactivos, ósea, a cierta distancia de la superficie ósea. Con eso, la falta de reabsorción ósea afecta directamente el desarrollo y la estructura de los huesos maxilares.

Materiales bio-inspirados: un desafío para la ingeniería de tejido óseo

Prof. Dra. Ana María Cortizo

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

En los últimos años, los avances en el área de la nanotecnología han llevado al desarrollo de materiales novedosos y funcionales con aplicaciones en diferentes campos. En particular su aplicación en la ingeniería de tejidos ha llevado a considerarlos promisorios para la reparación de diferentes tejidos. La ingeniería de te-

jididos hace uso de conceptos de ingeniería y las ciencias biológicas, enfocada hacia el avance de desarrollos terapéuticos alternativos que estimulen el desarrollo de un determinado órgano. Para esto es fundamental entender la interacción entre los materiales y las células así como los posibles efectos adversos o tóxicos que el material podría generar. Las propiedades fisicoquímicas del material (topografía de superficie, porosidad, hidrofobicidad, cargas superficiales) dictaran la interacción con las células. Los investigadores han diseñado diversos materiales nano-estructurados, inspirados en las finas características del sistema biológico humano, estructurado en base a moléculas biológicas que se auto-ensamblan. Se intenta desarrollar materiales que simulen la matriz extracelular en cuanto a composición, biocompatibilidad y propiedades mecánicas, manteniendo la interacción celular sin efectos tóxicos adversos y que ayuden a regenerar un tejido dañado. Discutiremos los avances en el desarrollo de materiales bioinspirados y su aplicación en particular en ingeniería de tejido óseo.

Se han desarrollado “constructos” o matrices compuestas, basadas en diversos materiales poliméricos (naturales o sintéticos), inorgánicos (cerámicos, hidroxihapatita), que pueden también incluir factores de crecimiento, diversas drogas, materiales osteogénicos u osteoinductivos. Estos materiales pueden estructurarse a nivel nano o macroscópico, con un orden determinado según la metodología utilizada, dando lugar a materiales bi o tridimensionales, nanotubos, hidrogeles, dendrímeros, vesículas uni o multilamelares, polimerosomas etc. Los criterios más importantes de que debe llenar un material bioinspirado son: biocompatibilidad, biodegradabilidad, estructura tridimensional, no desarrollar inmunogenisidad, propiedades no corrosivas, porosidad con poros interconectados, propiedades mecánicas adecuadas así como su bioactividad. Se han usado diferentes metodologías para desarrollar estas matrices, por ej. técnicas de *casting* o fundición, liofilización, *electrospinning* o electrohilado, métodos de *layer-by-layer* o capa sobre capa, etc. Dependiendo de la técnica utilizada para diseñar el material, se pueden adaptar los puntos de anclaje de las células y las micropropiedades del material. Los puntos de anclaje dentro de los poros del scaffold nos permiten aumentar la relación área de crecimiento/volumen, de tal manera de modificar la distribución espacial del crecimiento del tejido. Por otro lado, una de las señales claves para la adhesión celular deriva de las características de la superficie (topografía) a través de la adsorción de proteínas desde el medio externo. Se ha demostrado previamente que la presencia de ranuras y diferentes patrones superficiales se traducen en cambios en la morfología celular, un efecto mediado por la red de citoesqueleto celular. En la interacción célula-superficie se generan también señales a través de receptores superficiales: de factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular, contactos celulares; los cuales disparan un sistema de señalización intracelular que definirá el destino celular.

El desarrollo de materiales bioinspirados requiere también el desarrollo de diversas estrategias de análisis de sus propiedades biológicas, basadas en modelos *in vitro* o *in vivo*. Los materiales deberán servir como una guía para la adhesión, el crecimiento, diferenciación y síntesis de matriz por las células que se encargaran de reparar el tejido dañado. Cuando se implantan en un sistema vivo, las propiedades del material dictaran la respuesta del tejido huésped: inflamatoria e inmunológica. En una primera fase, los investigadores hemos usado diferentes líneas celulares relacionadas con el tejido de interés. En particular, para la regeneración de tejido óseo se han usado líneas pre-osteoblásticas clonadas (MC3T3E1, ROS, etc.) de osteosarcoma (UMR106), células del linaje monocito-macrófagos (Raw 274.1) o células primarias derivadas de calvaria de rata, células estromales o progenitoras de médula ósea etc. De acuerdo a la fuente del donador, las células progenitoras poseen diferentes potenciales para diferenciarse. El uso de diferentes modelos nos dan una aproximación a lo que ocurriría *in vivo* y nos permite seleccionar el material más adecuado según la interacción célula-matriz que podamos evaluar. De esta manera, se puede investigar aspectos espacio-temporales relacionados con las señales que se generan desde el material nanoestructurado sobre diferentes respuestas celulares.

Una estrategia interesante en el diseño de materiales bioinspirados hace uso de diversas técnicas para desarrollar sistemas “inteligentes” de liberación controlada de drogas o compuestos con acciones farmacológicas. Además de inducir una respuesta específica a nivel celular, estos sistemas pueden modular otras propiedades del material como la humectabilidad, adhesión celular y mineralización.

Finalmente, el incremento en el conocimiento y desarrollo de materiales bioinspirados deberá también equilibrarse con cuestiones reglamentarias y de viabilidad comercial, de tal manera de llegar a un producto exitoso y factible para su aplicación en la reparación del tejido afectado.



Genómica, epigenómica de enfermedades raras del esqueleto

Dr. Emilio J. A. Roldán

ICORD, Gador SA, Buenos Aires.

La expresión clínica de los trastornos del metabolismo fosfo-cálcico está limitada por una cantidad de órganos y tejidos del sistema que pueden reaccionar en forma dis-, sub- o supra- normal. Un conjunto de variables define a los cuadros clínicos. Las variantes genéticas subyacentes, sin embargo, son muchas más, por lo que un fenotipo dado puede ser el resultado de una cantidad de variantes genotípicas. Lo que hoy identificamos como un cuadro clínico único puede en realidad ser la expresión de múltiples enfermedades, cada una de ellas con un criterio de diagnóstico epigenético y tratamientos particulares. Asimismo un mismo defecto genético evoluciona en diferentes tiempos de comienzo y diferentes formas de severidad o respuestas a los tratamientos, según sean las vías patogénicas cursadas entre el genotipo y la clínica. La osteoporosis, o las osteoporosis son ejemplo de enfermedad prevalente con muy alta incidencia de factores epigenéticos, complejos y difíciles de discriminar en cada individuo afectado. Con mayor facilidad pueden determinarse la vía patogénica completa y sus variantes en las llamadas enfermedades raras del esqueleto, generalmente de origen mono o digénico. Luego mediante un paciente trabajo de mapeo de vías metabólicas afectadas entre la enfermedad común y las diferentes enfermedades raras, pueden conectarse alteraciones comunes a ambas en lo que se denomina conectoma. El conjunto de alteraciones puede estudiarse en niveles biológicos moleculares, celulares u orgánicos/funcionales. Las partes compartidas de los conectomas (interconectomas) identifican posibilidades terapéuticas comunes, por lo que un tratamiento de una enfermedad puede reposicionarse para intervenir sobre la otra. De ese modo investigando a las enfermedades raras del esqueleto pueden beneficiarse también las enfermedades comunes estratificando sub-poblaciones con mejor respuestas a blancos terapéuticos. Lo que debe quedar atrás en el pensamiento del investigador es que una sola explicación fisiopatológica puede aplicarse a todos los pacientes, en todo momento y que un solo mecanismo de acción de un tratamiento es racional para todos los casos. En efecto, los medicamentos tienen múltiples punto de impactos biológicos, algunos que se identifican como un modo de acción y otros como modos de eventos indeseables. Pero un tratamiento crónico en el transcurso de la enfermedad deben lógicamente tener variantes de acción que hoy no están identificadas (“dejo de funcionar”, “apareció un evento adverso” decimos en la concepción lineal del proceso patogénico). Con la idea de facilitar al investigador se clasifican a las enfermedades raras del esqueleto de acuerdo con la vía patogénica mayormente afectada, el estudio de estas condiciones permitirá acelerar en el entendimiento de las enfermedades prevalentes, racionalizar los usos de los recursos terapéuticos y hallar blancos originales para mediaciones originales. Todo un nuevo mundo de ciencia y asistencia a la vuelta de sencillos cambios culturales.

Nuevos roles del macrófago en necrosis y calcificación de la placa aterosclerótica: efecto de canales de calcio TRPC3

Dr. Guillermo Vazquez (USA)

Department of Physiology & Pharmacology, University of Toledo College of Medicine, HSC, Toledo, OH. USA.

Aterosclerosis es la causa principal de enfermedad cardíaca coronaria y se presenta como una patología vascular crónica con un componente inflamatorio dominante. Las manifestaciones clínicas de aterosclerosis incluyen eventos isquémicos y/o síndromes tromboembólicos –v.g., infarto de miocardio, isquemia cerebral-subsiguientes a la ruptura de la placa aterosclerótica. Los principales objetivos terapéuticos en aterosclerosis son: reducir la progresión de la placa, estimular la regresión de la lesión, y/o estabilizar las placas vulnerables. El macrófago tiene un rol central en cada uno de estos procesos. En particular, el macrófago desempeña funciones que influyen el contenido necrótico y la calcificación de placas ateroscleróticas, dos determinantes críticos de la estabilidad de la lesión. Un aspecto con frecuencia ignorado es el hecho que los macrófagos presentes en la lesión aterosclerótica representan una población fenotípica y funcionalmente diversa. Es imperativo reconocer el impacto distintivo que los diferentes tipos de macrófagos poseen en determinar las

características de la lesión aterosclerótica, ya que esto podría derivar en la identificación de nuevos targets moleculares que permitan el desarrollo de estrategias terapéuticas alternativas o complementarias a las existentes. En esta conferencia discutiré estudios recientes de nuestro laboratorio que han identificado al canal de calcio *Transient Receptor Potential Canonical 3* (TRPC3) como un modulador selectivo de la apoptosis y migración de macrófagos tipo M1. Empleando modelos murinos de aterosclerosis con deficiencia selectiva de TRPC3 en medula ósea o en macrófago hemos obtenido evidencia indicando que TRPC3 es un componente obligatorio en mecanismos de apoptosis de macrófagos M1 inducida por ER stress y en la modulación de la capacidad de estas células de migrar en respuesta a factores quimiotácticos. En el curso de estos estudios hemos descubierto que macrófagos M1 exhiben una actividad constitutiva de señalización a través del eje BMP2/SMAD1/5 que sería fundamental en la activación del programa osteogénico de células musculares lisas en la placa aterosclerótica. Este mecanismo novedoso se aparta de los modelos clásicos de calcificación vascular que consideran al macrófago como promotor de osteogénesis simplemente a través de la secreción de citoquinas o como precursor osteoclástico. Si bien TRPC3 no contribuiría en forma directa al mecanismo autocrino/paracrino de acción de BMP2, el marcado efecto de TRPC3 en mecanismos que regulan el egreso de macrófagos M1 de la placa ejerce un impacto significativo en la calcificación de la lesión. TRPC3 se perfila entonces como el primer candidato molecular que permitiría modular de manera selectiva funciones del macrófago M1 asociadas a necrosis y calcificación de la placa aterosclerótica.

Sábado 31 de octubre

Osteocitos y homeostasis ósea: mensajeros y mecanismos

Teresita Bellido, Ph.D

Indiana University School of Medicine. Veterans Administration Medical Center. Indianapolis, Indiana, United States of America.

Por muchos años, los osteocitos han sido las células óseas olvidadas y consideradas espectadores inactivos enterrados en la matriz ósea mineralizada. Intensa investigación de los últimos 20 años nos enseña que los osteocitos detectan y responden a estímulos mecánicos y hormonales para coordinar la resorción y la formación de hueso. Hoy sabemos que los osteocitos son la mayor fuente de producción de moléculas que regulan la actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos, incluyendo RANKL, OPG y esclerostina, y manipulaciones genéticas o farmacológicas de estas moléculas afectan marcadamente la homeostasis ósea. Además de jugar un rol fundamental en el balance óseo en condiciones fisiológicas, evidencia más reciente sugiere que alteraciones en la función osteocítica y disregulación en el grado de sobrevivencia de los osteocitos constituyen la base de trastornos del esqueleto caracterizados por pérdida de hueso y fragilidad ósea. En esta presentación, se discutirán los mecanismos y los mensajeros moleculares involucrados en la regulación de la homeostasis ósea por los osteocitos.

Diabetes y hueso

Dra. Claudia Sedlinsky

Servicio de Endocrinología del Hospital César Milstein y el LIOMM, Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral de la Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

En las últimas décadas se ha puesto en evidencia la existencia de una estrecha relación entre el metabolismo energético y el metabolismo óseo. Desde la mutua retroalimentación regulatoria fisiológica, hasta la afectación de ambas en condiciones patológicas.

Hay en la actualidad una evidencia considerable de la existencia de una patología ósea relacionada con la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2). Algunos metanálisis muestran un aumento significativo del riesgo de



fractura en individuos diabéticos, tanto cuando se considera el riesgo de fracturas de cadera como del riesgo de fractura de cualquier hueso.

En individuos con DM2 se observó que a pesar de exhibir una masa ósea que incluso puede estar incrementada al ser evaluada por DXA, existe un incrementado riesgo de fracturas tanto en mujeres como en hombres. Nuevas tecnologías de imágenes como la HRpQCT, que tiene la capacidad de analizar de manera diferencial los compartimientos trabeculares y corticales óseos dando una idea más aproximada de microarquitectura ósea, mostraron que en comparación con sujetos no diabéticos, los individuos diabéticos mostraban mayor porosidad de sus corticales, y que este incremento en la porosidad cortical era más evidente en las pacientes diabéticas que habían presentado una fractura.

Cuando se evaluaron los marcadores de recambio óseo se constató que tanto los marcadores de formación como los de reabsorción ósea se hallaban disminuidos en los pacientes que presentaban DM2 comparados con una población de edad y contextura física similar no diabéticos. Esto se asoció con la constatación en estudios histológicos de que individuos diabéticos presentan una menor tasa de formación y de reabsorción ósea.

En diferentes modelos experimentales se demostró que la diabetes se asocia a una disminución de la diferenciación de células progenitoras hacia células del linaje osteoblástico, mostrando una disminución de la expresión de factores de transcripción específicos como Runx2 o Dlx5. Asimismo se verificó el efecto de la presencia de productos de glicación avanzada (AGE) afectando la estructura del colágeno óseo alterando de esta manera la calidad ósea. También se comprobó que la presencia de AGEs afecta tanto la proliferación, diferenciación como la supervivencia de osteoblastos. Este efecto se produce a través de la interacción de los AGE con receptores específicos para los mismos en células del linaje osteoblástico y la exacerbación del estrés oxidativo intracelular.

Los fármacos antidiabéticos también mostraron influir en el metabolismo óseo. Agentes insulinosensibilizadores como las tiazolidindionas afectan la osteoblastogénesis, favoreciendo la diferenciación de las células progenitoras hacia el linaje adipocítico en detrimento de las células óseas. Diferentes estudios clínicos mostraron una asociación entre su uso y un aumento del riesgo de fracturas. La metformina por el contrario, mostró en estudios *in vitro* e *in vivo* favorecer la diferenciación hacia el linaje osteoblástico a través de la activación de AMPK.

Estos nuevos conocimientos y los estudios aún en desarrollo nos van a aproximar a un abordaje integral de la patología diabética y colaborar en el diseño de estrategias terapéuticas que cada vez se acerquen más al tratamiento óptimo.

Obesidad, nutrición y salud ósea

Dra. Susana Zeni

Laboratorio de Osteopatías Médicas. INIGEM. UBA. CONICET. Argentina

La conexión entre el tejido adiposo y el esqueleto es similar a la existente entre las dos enfermedades que afectan a ambos tejidos: obesidad y osteoporosis (OP). Ambas patologías resultan de la desregulación de una célula precursora común, que corresponde a una célula madre estromal mesenquimática presente en medula ósea. Tanto la obesidad como la OP constituyen dos problemas de salud pública, asociados a una significativa morbilidad y mortalidad.

Los adipocitos acumulan grasa en forma de triglicéridos (TGL), los que pueden liberarse como ácidos grasos libres (AGL) de acuerdo a las necesidades metabólicas (Lafontan M, 2005). Al mismo tiempo, los adipocitos maduros expresan y secretan una gran variedad de hormonas, mediadores inflamatorios y efectores del sistema inmune. Estos factores denominados adipoquinas o adipocitoquinas, pueden actuar en forma auto-paracrina o bien en forma sistémica. Las adipoquinas regulan gran variedad de procesos fisiológicos; algunas de las adipoquinas son exclusivas del adipocito (leptina, resistina, adiponectina) y otras también pueden ser producidas por otros tipos celulares (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), fibrinógeno, factor inducible por hipoxia 1-hh, y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

La obesidad ha sido definida como una condición caracterizada por excesiva acumulación y depósito de grasa del organismo con cambios en su distribución. Sin embargo, el tejido adiposo no está formado únicamente por adipocitos, ya que estos ocupan sólo el 60% de su volumen. El tamaño de los adipocitos puede incrementarse mediante una adaptación mecánica hasta 1000 veces su volumen, con lo cual la expansión del tejido graso se realiza por hipertrofia de las células presentes y no por un aumento en el número de células. El tejido graso blanco puede expandirse considerablemente ante una sobrecarga nutricional y alcanzar hasta un 50% del peso corporal. Esto se debe a que una vez desencadenada la obesidad no sólo se produce aumento del tamaño sino también del número de adipocitos. Esta plasticidad se debe a que los adipocitos presentan una renovación constante, basada en la diferenciación de precursores adipocíticos, la cual se ha estimado en aproximadamente 10% anual. La expansión del tejido graso visceral incrementa la secreción de adipocinas con actividad de citoquinas las que, a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), contribuyen al desarrollo de enfermedades metabólicas. Asimismo, los adipocitos de los sujetos obesos presentan menor cantidad de receptores de insulina y mayor cantidad de receptores adrenérgicos β_3 , lo cual incrementa la tasa de lipólisis con liberación de ácidos grasos libres (AGL), con varias consecuencias metabólicas debido entre otros a mayor producción de radicales libres y sinergismo en la producción de TNF- α e IL 6.

La patofisiología de la OP primaria, asociada a la edad y a la menopausia, se produce debido a un desbalance entre la formación osteoblástica y la resorción osteoclástica. Por un lado, la falta de estrógenos de la postmenopausia incrementa la resorción por sobre la formación ósea, lo cual induce pérdida de hueso. La aromatasa CYP450 dependiente, se expresa en el tejido óseo, con lo cual se ha propuesto que la producción local de estrógenos regularía la diferenciación de las células mesenquimales hacia la progenie osteoblástica, regulando negativamente la vía adipogénica. Con el envejecimiento, los niveles umbrales de estradiol disminuyen lo que afecta la regulación de la aromatasa y en consecuencia la diferenciación de las células mesenquimales. Asimismo con los años, tanto en hombres como en mujeres, existe una reducción en la formación ósea asociada a una disminución en la actividad osteoblástica. Este hecho aumenta la incidencia de OP con la edad, pero también la incidencia de obesidad se encuentra asociada a la edad y más aún, ambas situaciones se encontrarían interconectadas. En este sentido, con la edad existe un cambio en la composición de la médula ósea, en la cual se observa un incremento en el número de adipocitos y en la actividad osteoclástica junto a una disminución en la actividad osteoblástica (1 de World J Orthop 2014). Esta modificación favorecería el desarrollo de OP asociado al aumento de grasa dentro de la médula ósea debido a la acción de los diversos factores hormonales y citoquinas proinflamatorias liberadas por los adipocitos. Se ha demostrado que estos factores, actuando en forma paracrina, afectan la diferenciación, función y apoptosis de los osteoblastos, al mismo tiempo que incrementan la actividad osteoclástica. El interés respecto del efecto que el mayor porcentaje de grasa corporal ejerce sobre el hueso se ha incrementado en los últimos años debido a la epidemia de obesidad existente. En este punto se debe aclarar que la obesidad ha sustituido a la desnutrición como problema de salud pública a nivel mundial, y nuestro país no es ajeno a ello. La prevalencia de obesidad global se ha estimado de 1 en 10 y su número se encuentra en aumento. Varias co-morbilidades se encuentran asociadas a la obesidad incluyendo osteoartritis, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, cáncer. Hasta hace muy poco tiempo se creía que la obesidad reducía el riesgo de OP y que el bajo peso corporal presentaba el mayor riesgo de fracturas por fragilidad. Sin embargo, estudios recientes evidenciaron que la masa magra, y no la masa grasa, favorece el desarrollo del esqueleto, por lo cual la obesidad sería perjudicial para el hueso. El flujo diario de TGL, (AGL), glucosa y otros componentes de los alimentos inician una respuesta inmune innata (i.e. inflamatoria) que se extiende por pocas horas.