

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 12, SUPL. I - 2016

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, Scopus & Embase y SIIC Data Bases

1º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA

XXXIII Reunión Anual de AAOMM
XXII Congreso Argentino de Osteoporosis



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (Print);
ISSN 1669-8983 (Online)
Revista Cuatrimestral
Rosario (Santa Fe), Argentina
www.osteologia.org.ar



A.A.O.M.M.

1º CONGRESO DE OSTEOLÓGÍA
XXXIII REUNIÓN ANUAL AAOMM
XII CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOPOROSIS

27-29 de Octubre 2016
Salguero Plaza - Jerónimo Salguero 2686
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina



SAO



*Fotografía de tapa:
Puente de la Mujer
Autor: Dr. Luis Fernando Somma*

VOL. 12, SUPL. 1
Octubre 2016
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 12, SUPL. I - 2016

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Luisa Carmen Plantalech: Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D Perón 4190, Ciudad de Buenos Aires (C1181ACH), Argentina.

Lucas R. M. Brun: Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe 3100 (2000). Rosario, Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta 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 (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

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).

Esta es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor con excepción del uso comercial. Sin embargo, los derechos de propiedad intelectual deben ser reconocidos, y para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciado, indicando la autoría y la fuente bibliográfica.

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

Scope

Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

This is an Open Access journal. All content is freely available without charge. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full text of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author except for commercial use. However, intellectual rights should be acknowledged, and to that purpose, any reproduction of the contents of any article of this Journal should be duly referenced, stating the authorship and the bibliographical source.

The content and opinions expressed in published articles are responsibility of the authors.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

EDITORES RESPONSABLES

Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
editora-responsable@osteologia.org.ar

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.
editor-responsable@osteologia.org.ar

EDITORES ASOCIADOS

Lilian I. Plotkin

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

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIAS DE REDACCIÓN

María Lorena Brance

Centro de Reumatología, Rosario, Argentina.
redaccion@osteologia.org.ar

Mirena Buttazzoni

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. redaccion@osteologia.org.ar

ASISTENTES COMITÉ EDITORIAL

Manuel Rebón

Licenciado en Ciencias de la Comunicación y Magister en Comunicación y Cultura de la Facultad de Ciencias Sociales, UBA.

Prof. María Isabel Siracusa

Correctora de textos.

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.

Teresita Bellido

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

David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP, Brazil.

Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CE-MFoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Ana María Galich

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

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.



Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentino.

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

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

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche

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

Alfredo Rigalli

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

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Helena Salerni

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

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.



A.A.O.M.M.

1º CONGRESO DE OSTEOLÓGÍA
XXXIII REUNIÓN ANUAL AAOMM
XII CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOPOROSIS

27-29 de Octubre 2016
Salguero Plaza - Jerónimo Salguero 2686
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina



SAO

COMISIÓN DIRECTIVA AAOMM

AUTORIDADES DE AAOMM 2015-2017

Presidente

Dra. Cristina Tau

Vicepresidente

Dra. Susana Zeni

Secretaria

Dra. Patricia Mandalunis

Tesorera

Dra. María Diehl

Vocales

Dra. María Lorena Brance
Dra. Mirena Buttazzoni
Dra. Virginia Lezcano
Dra. María Pía Lozano
Dra. Ana María Marchionatti
Dra. Marcela Morán
Dra. Paula Rey
Dra. María Belén Zanchetta

Comisiones Especiales

Revista AAOMM

Dr. Lucas Brun

Densitometría

Dra. Mirena Buttazzoni

Docencia

Dra. Luisa Plantalech

Página web

Dra. Virginia Lezcano

Subsidios y Premios

Dra. María Lorena Brance

Ateneos "Günther Fromm"

Dra. Diana González



COMISIÓN DIRECTIVA SAO

AUTORIDADES DE SAO 2015-2017

Presidente

Dr. José Luis Mansur

Vicepresidente

Dr. Luis Fernando Somma

Secretaria

Dra. Evangelina Giacoia

Prosecretaria

Dra. Silvia Karlsbrum

Tesorero

Dr. Pablo René Costanzo

Protesorero

Dr. Gustavo Lancioni

Vocales titulares

Dra. Susana Moggia

Dra. María Rosa Ulla

Dra. Patricia Cowan

Dra. María Silvia Larroudé

Vocales suplentes

Dra. Débora Yankelevich

Dra. Laura María Schiró

Revisores de cuenta titulares

Dra. Rosa María Scuteri

Dra. Susana Giorgi

Revisor de cuenta suplente

Dr. Sebastián Suárez

1° CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA AAOMM-SAO

Presidentes

Dra. Cristina Tau (AAOMM)

Dr. José Luis Mansur (SAO)

COMITÉ ORGANIZADOR

Dr. Pablo Costanzo (SAO)

Dra. María Diehl (AAOMM)

Dra. Evangelina Giacoia (SAO)

Dra. Patricia Mandalunis (AAOMM)

Dr. Sebastián Suárez (SAO)

Dra. María Belén Zanchetta (AAOMM)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dra. Virginia Massheimer (AAOMM)

Dr. Osvaldo Messina (SAO)

Dra. María Josefina Pozzo (AAOMM)

Dra. Helena Salerni (SAO)

Dr. León Schurman (SAO)

Dra. Nori Tolosa de Talamoni (AAOMM)



A.A.O.M.M.

1º CONGRESO DE OSTEOLOGÍA
XXXIII REUNIÓN ANUAL AAOMM
XII CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOPOROSIS



SAO

ÍNDICE

COMITÉ EVALUADOR	9
AUSPICIOS/DIFUSIÓN	10
SUBSIDIOS	10
AGRADECIMIENTOS	11
INVITADOS EXTRANJEROS	12
INVITADOS NACIONALES	12
PALABRAS DE BIENVENIDA 1º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLOGÍA Dra. Cristina Tau (AAOMM) - Dr. José Luis Mansur (SAO)	13
PROGRAMA CIENTÍFICO ABREVIADO	15
PROGRAMA CIENTÍFICO DETALLADO	17
RESÚMENES DE LAS DISERTACIONES	24
COMUNICACIONES LIBRES	36
ÍNDICE DE AUTORES	69

COMITÉ EVALUADOR 2016

Bagur Alicia (Argentina)	Millán José Luis (USA)
Bellido Teresita (USA)	Morelli Susana (Argentina)
Bozal Carola (Argentina)	Negri Armando (Argentina)
Brance Lorena (Argentina)	Oliveri Beatriz (Argentina)
Brun Lucas (Argentina)	Perez Adriana (Argentina)
Campusano Claudia (Chile)	Picotto Gabriela (Argentina)
Cassinelli Hamilton (Argentina)	Plantalech Luisa (Argentina)
Claus-Hermberg Haraldo (Argentina)	Plotkin Lilian (USA)
Cointry Gustavo (Argentina)	Pozzo María Josefina (Argentina)
Del Río Luis (España)	Rey Paula (Argentina)
Di Loreto Verónica (Argentina)	Rigalli Alfredo (Argentina)
Diaz Gabriela (Argentina)	Roldán Emilio (Argentina)
Drnovsek Mónica (Argentina)	Russo de Boland Ana (Argentina)
Dusso Adriana (España)	Salerni Helena (Argentina)
Ercolano Mónica (Argentina)	Sánchez Ariel (Argentina)
Feldman Sara (Argentina)	Sandoval Marisa (Argentina)
Ferretti José Luis (Argentina)	Santillán Gabriela (Argentina)
Frigeri Adriana (Argentina)	Saraví Fernando (Argentina)
Galich Ana María (Argentina)	Sarli Marcelo (Argentina)
González Diana (Argentina)	Schurman Leon (Argentina)
Guadagna Norma Magdalena (Argentina)	Sedlinsky Claudia (Argentina)
Guañabens Nuria (España)	Somma Fernando (Argentina)
Karlsbrum Silvia (Argentina)	Spivacow Rodolfo (Argentina)
Larroudé María Silvia (Argentina)	Tamborenea María Inés (Argentina)
Mandalunis Patricia (Argentina)	Tau Cristina (Argentina)
Mansur José Luis (Argentina)	Tolosa de Talamoni Nori (Argentina)
Marchionatti Ana María (Argentina)	Vega Eduardo (Argentina)
Massheimer Virginia (Argentina)	Weisinger José (Venezuela)
Mastaglia Silvina (Argentina)	Zanchetta José (Argentina)
Messina Osvaldo (Argentina)	Zeni Susana (Argentina)



AUSPICIOS/DIFUSIÓN

American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)
Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)
International Osteoporosis Foundation (IOF)
Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FOEMO)
Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SIBOMM)
Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)
Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)
Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)
Sociedad Argentina de Nutrición (SAN)
Sociedad Argentina de Nefrología (SAN)
Sociedad Argentina de Investigación Odontológica (SAIO)
Asociación Odontológica Argentina (AOA)
Universidad Nacional del Sur (UNS)
Sociedad de Endocrinología de Neuquén y Río Negro (Filial FASEN)
Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Mendoza (Filial FASEN)
Asociación de Ortopedia y Traumatología de San Juan (AOTSJ)
Asociación de Traumatología y Ortopedia de Jujuy
Colegio de Médicos Provincia de Buenos Aires, Distrito I
Colegio de Médicos Provincia de Buenos Aires, Distrito V
Colegio de Médicos Provincia de Buenos Aires, Distrito VII
Sociedad Argentina de Pediatría (Difusión)
Medcenter (Difusión)

SUBSIDIOS RECIBIDOS

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (AGENCIA)
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las Empresas que colaboraron en la realización de este Congreso

ELI LILLY

GlaxoSmithKline

ALEXION

GADOR

BIOSIDUS

BETA

ELEA

SANDOZ

SANOFI

SPEDROG CAILLON

TRB PHARMA

SHIRE

DOMECQ & LAFAGE Laboratorios

OSTEOMEDICAL

GP Imágenes

INVESTI

DANONE



INVITADOS EXTRANJEROS

Dr. John Kanis (USA)
Dr. José Luis Millán (USA)
Dra. Lilian Plotkin (USA)
Dr. Frank Rauch (Canadá)

INVITADOS NACIONALES

Dra. Alicia Bagur	Dr. Osvaldo Messina
Dra. María Lorena Brance	Dra. Susana Moggia
Dr. Lucas R. Brun	Dra. Marcela Morán
Dra. Mirena Buttazzoni	Dra. Susana Morelli
Dr. Haraldo Claus-Hermberg	Dra. Beatriz Oliveri
Dr. Pablo Costanzo	Dra. Claudia Pellizas
Dra. Patricia Cowan	Dra. Gabriela Picotto
Dra. María Diehl	Dra. Luisa Plantalech
Dra. Mónica Drnovsek	Dra. María Josefina Pozzo
Dra. Sara Feldman	Dra. Paula Rey
Dra. Ana María Galich	Dr. Emilio Roldán
Dr. Juan Gamez	Dr. Ariel Sánchez
Dra. Evangelina Giacoia	Dr. Fernando Saraví
Dra. Claudia Gomez Acotto	Dra. Claudia Sedlinsky
Dra. Diana Gonzalez	Dr. Leon Schurman
Dra. Verónica González Pardo	Dra. Rosa Scuteri
Dra. Norma Guadagna	Dra. Laura Schiro
Dr. Rodolfo Guelman	Dr. Fernando Somma
Dra. Silvia Karlsbrum	Dr. Sebastián Suárez
Dr. Jorge Jacobo	Dra. Nori Tolosa de Talamoni
Dra. María Silvia Larroudé	Dra. María Rosa Ulla
Dra. Patricia Mandalunis	Dr. Eduardo Vega
Dra. Ana María Marchionatti	Dra. Débora Yankelevich
Dra. Virginia Massheimer	Dra. María Belén Zanchetta
Dra. Silvina Mastaglia	Dra. Susana Zeni

PALABRAS DE BIENVENIDA

1° CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA

XXXIII REUNIÓN ANUAL AAOMM

XII CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOPOROSIS

Este es un año especial, con orgullo compartimos la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) y la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) el Primer Congreso Argentino de Osteología. En este Congreso se incluye la XXXIII Reunión Anual de AAOMM y el XII Congreso Argentino de Osteoporosis (CAO).

Tanto para la Sociedad Argentina de Osteoporosis como para la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, es un motivo de alegría la realización de este Primer Congreso Argentino de Osteología. Hemos concretado así un viejo anhelo de muchos ex presidentes y asistentes a los congresos de ambas sociedades.

Es un nuevo desafío y estamos muy entusiasmados compartiendo esta primera experiencia de dos sociedades relevantes en el área del metabolismo óseo en nuestro país. Sin lugar a dudas nos enriqueceremos mutuamente.

Contamos con la participación de cuatro invitados internacionales. El Profesor Dr John Kanis (*World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK*), actual Presidente de la International Osteoporosis Foundation (IOF) quien se referirá a Umbrales para el tratamiento y el Diagnóstico de la Osteoporosis. El Profesor Dr José Luis Millán (*Sanford Children's Health Research Center and Sanford-Burnham Medical Research Institute*) científico argentino radicado en La Jolla California (USA) luego de 39 años, se referirá a Hipofosfatasa y los mecanismos fisiológicos de iniciación de la calcificación ósea y dental y la fisiopatología de la hipofosfatasa y las calcificaciones vasculares. La Profesora Dra. Lilian Plotkin científica argentina (*PhD Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, USA*), se referirá a las Conexinas y Panexinas: canales de membrana moduladores de la generación y actividad de las células óseas. El Profesor Dr. Frank Rauch (*Shriners Hospitals for Children, Montreal, Canadá*) científico clínico especialista en los desórdenes hereditarios óseos de niños y adolescentes, particularmente Osteogénesis Imperfecta, es Director de bioquímica, histomorfometría y diagnóstico molecular, se dedicará al tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta y la relación con el fenotipo y el genotipo.

Destinamos muchas horas de trabajo, tratamos de ofrecerles un programa científico atractivo, que permita a los concurrentes una actualización adecuada sobre los últimos avances en distintos tópicos de la especialidad, englobando una amplia variedad de temas que serán abordados desde diferentes perspectivas, en pos de enriquecer a nuestros asistentes.

El programa incluye 4 conferencias, de las cuales 1 es plenaria, 5 miniconferencias y 7 simposios. La temática es variada: actividad de las células óseas, actualización y umbrales diagnósticos para el tratamiento de la osteoporosis, tratamientos secuenciales para osteoporosis, osteoporosis en la pre-menopausia, retraso en la consolidación de fracturas, vitamina D, impacto óseo en enfermedades raras como hipofosfatasa, enfermedad de Gaucher, tratamiento



de Osteogénesis Imperfecta y su relación con el fenotipo y el genotipo, relación del hueso con la glándula tiroides, Hipoparatiroidismo, Osteomalacia tumoral, Ácidos Biliares y su relación con la absorción del calcio, Sarcopenia. En lo relacionado a imágenes, el progreso del pQCT en diferentes patologías y su correlación con la densitometría ósea. Las exposiciones serán abordadas por prestigiosos invitados nacionales y extranjeros de reconocida trayectoria.

Una mención especial merecen las comunicaciones libres. Con orgullo anunciamos que tendremos 48 comunicaciones libres que reflejan el crecimiento continuo de nuestras entidades que brindan al investigador un ámbito apropiado para difundir y debatir sus avances en la investigación básica o clínica. Los mejores trabajos serán seleccionados a premios. Los premios a los trabajos básicos llevan el nombre Dr. Ricardo Boland (en memoria), socio fundador de AAOMM. Las distinciones a los trabajos clínicos serán otorgados por AAOMM y por SAO. Los premios clínicos AAOMM se denominan Dr. Günther Fromm en honor al emérito ex presidente y socio fundador de la Asociación.

Queremos expresar nuestro reconocimiento a todos los que participan en diferentes actividades de este congreso, disertantes, coordinadores y jurado de premios.

Un especial reconocimiento al CONICET, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica que a través de sus subsidios prestigian esta actividad.

Nuestra gratitud a la industria farmacéutica que mediante sus generosas participaciones han hecho posible el desarrollo de este Congreso.

Todo nuestro agradecimiento y especial reconocimiento a las Comisiones Organizadoras, Científicas y Directivas de AAOMM y SAO que nos acompañaron con su diligencia, eficiencia, entusiasmo y dedicación que posibilitaron la reunión en conjunto de las dos entidades.

A nuestras familias y amigos por estar siempre y por su incondicional apoyo.

Les damos una cálida bienvenida y los invitamos a compartir nuestro 1° Congreso Argentino de Osteología en conjunto AAOMM-SAO. ¡Esperemos que lo disfruten!

DRA. CRISTINA TAU
Presidente AAOMM

DR. JOSÉ LUIS MANSUR
Presidente SAO

PROGRAMA CIENTÍFICO

1º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA AAOMM-SAO



A.A.O.M.M.

XXXIII Reunión Anual de AAOMM
XII Congreso Argentino de Osteoporosis (CAO)

27 al 29 de Octubre 2016

Salguero Plaza, Jerónimo Salguero 2686, CABA



SAO



Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
Sociedad Argentina de Osteoporosis

JUEVES 27 de OCTUBRE

8.00 hs	Acreditación
8.15 hs	Acto de Apertura
8.30 - 9.30 hs	CONFERENCIA: Conexinas y Panexinas: canales de membrana moduladores de la generación y actividad de las células óseas.
9.30 - 10.30 hs	COMUNICACIONES LIBRES
10.30 - 11.00 hs	Intervalo
11.00 - 12.30 hs	SIMPOSIO: Vitamina D.
12.30 - 14.00 hs	SIMPOSIO SATÉLITE GlaxoSmithKline.
14.00 - 15.00 hs	Receso
15.00 - 16.00 hs	COMUNICACIONES LIBRES
16.00 - 17.00 hs	CONFERENCIA: Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Relation with phenotype and genotype.
17.00 - 17.30 hs	Intervalo
17.30 - 18.30 hs	COMUNICACIONES LIBRES
18.30 - 19.30 hs	SIMPOSIO: Hormonas tiroideas y hueso.
19.30 - 20.30 hs	CONFERENCIA: Hipofosfatasa: Los mecanismos fisiológicos de iniciación de la calcificación ósea y dental. Alteraciones que causan la fisiopatología de la hipofosfatasa y las calcificaciones vasculares.
20.30 hs	Cóctel de Bienvenida



VIERNES 28 de OCTUBRE	
8.00 - 9.30 hs	MINICONFERENCIAS: 1. Retardo de consolidación de fracturas. 2. Osteomalacia tumoral. 3. Ácidos biliares y absorción de calcio.
9.30 - 10.15 hs	COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Básica. Premio Ricardo Boland.
10.15 - 10.45 hs	Intervalo
10.45 - 11.30 hs	COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Clínica. Premio Günther Fromm.
11.30 - 12.50 hs	SIMPOSIO IOF. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis.
13.00 - 14.30 hs	SIMPOSIO SATÉLITE Lilly: Enfoque práctico del tratamiento de la osteoporosis.
14.30 - 15.15 hs	COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Clínica. Premio SAO.
15.15 - 16.30 hs	SIMPOSIO. Nuevas perspectivas de tratamiento para enfermedades poco frecuentes.
16.30 - 17.30 hs	COMUNICACIONES LIBRES
17.30 - 18.00 hs	Intervalo
18.00 - 18.30 hs	CONFERENCIA: Tratamientos secuenciales para osteoporosis.
18.30 - 19.30 hs	COMUNICACIONES LIBRES
19.30 - 20.10 hs	MINICONFERENCIAS: 1. HRpQCT en distintas patologías: correlación con DXA. 2. Sarcopenia.
20.15 hs	ASAMBLEA AAOMM

SABADO 29 de OCTUBRE	
9.00 - 10.30 hs	SIMPOSIO: Osteoporosis en la premenopausia.
10.30 - 11.00 hs	Intervalo
11.00 - 12.00 hs	COMUNICACIONES LIBRES
12.00 hs	Acto Clausura y entrega de Premios a las mejores Comunicaciones Libres.

PROGRAMA CIENTÍFICO

1º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA AAOMM-SAO

XXXIII Reunión Anual de AAOMM

XII Congreso Argentino de Osteoporosis (CAO)

27 al 29 de Octubre 2016

Salguero Plaza, Jerónimo Salguero 2686, CABA



A.A.O.M.M.



SAO

CONICET



AGENCIA



**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
Sociedad Argentina de Osteoporosis**

JUEVES 27 DE OCTUBRE



8.00 hs: **Acreditación**

8.15 hs: **Acto de Apertura**

8.30-9.30 hs: **CONFERENCIA: Conexinas y panexinas: canales de membrana moduladores de la generación y actividad de las células óseas.**

Dra. Lilian Plotkin (USA).

Coordinadora: Dra. Virginia Massheimer

9.30-10.30 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

Coordinadores: Dr. Sebastián Suárez

Dra. Ana María Marchionatti

Dra. Mirena Buttazzoni

CL1.- Efecto del índice de masa corporal y estado menopáusico sobre los niveles de osteocalcina total y decarboxilada en mujeres adultas normoglucémicas.

Lugones C, Brito GM, Watson DZ, Oliveri B, Zago L, González Infantino JC, Zeni SN.

CL2.- Efecto de los bifosfonatos sobre células progenitoras de pulpa dental de rata.

Fernández JM, Gangoiti MV, Cortizo AM, Molinuevo MS.

CL3.- Prevalencia de osteoporosis: ¿qué medir? ¿columna lumbar o fémur?

Mastaglia S, Bagur A, Mautalen C.

CL4.- Evaluación de la microarquitectura ósea, resistencia ósea y porosidad cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de 3 años de dieta libre de gluten.

Longobardi V, Zanchetta MB, Silveira F, Costa F, Bogado C, Bai JC, Zanchetta JR.



CL5.- Aislamiento y caracterización de células progenitoras de pulpa dental de rata.

Gangoiti MV, Fernández JM, Lino AB, Cortizo MC, Cortizo AM, Molinuevo MS.

CL6.- Factores de riesgo de osteonecrosis mandibular por bifosfonatos. A propósito de un caso.

Elias N, Young P, Rella N, Morán M, Curriá M.

10.30-11.00 hs: Intervalo

11.00-12.30 hs: SIMPOSIO: Vitamina D.

Coordinadores: Dr. José Luis Mansur
Dra. Nori Tolosa de Talamoni

11.00-11.30 hs: **Efectos antineoplásicos y antiinflamatorios de la vitamina D.**
Dra. Verónica González Pardo.

11.30-12.00 hs: **Hipercalcemia por inactivación del CYP24A1.**
Dra. Claudia Sedlinsky

12.00-12.30 hs: **Tratamiento. ¿Vitamina D2? ¿Vitamina D3? ¿Megadosis o dosis continua?**
Dra. Beatriz Oliveri

12.30-14.00 hs: SIMPOSIO SATÉLITE GlaxoSmithKline.

Dra. Helena Salerni
Dra. María Belén Zanchetta

14.00-15.00 hs: RECESO

15.00-16.00 hs: COMUNICACIONES LIBRES

Coordinadores: Dra. Norma Guadagna
Dra. Lorena Brance
Dr. Fernando Saraví

CL7.- Dos casos de osteoporosis relacionada con embarazo y lactancia tratados exitosamente con Denosumab.

Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K.

CL8.- Estudio comparativo de la acción de los fitoestrógenos y extracto de alga en células tumorales.

Lezcano V, Fernández C, Parodi E, Morelli S.

CL9.-Significativa pérdida ósea luego de la suspensión del denosumab.

Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR.

CL10.- Efectos de la multiparidad sobre la masa ósea y la expansión perióstica.

Lozano MP, Rey M, Martínez MP, Bomarito MJ, Medina E, Pozzo MJ, Claus Hermberg H.

CL11.- Efectos del $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 en células de rhabdomyosarcoma a nivel del ciclo celular.

Irazoqui AP, Buitrago CG.

CL12.- Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo.

Mansur JL, Giacoia E, Costanzo PR.

16.00-17.00 hs: CONFERENCIA: Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Relation with phenotype and genotype.

Dr. Frank Rauch (Canadá).
Coordinadora: Dra. Cristina Tau

17.00-17.30 hs: **Intervalo**

17.30-18.30 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

Coordinadores: Dr. Jorge Jacobo
Dra. Susana Morelli
Dra. María Diehl

CL13.- Niveles de 25-hidroxi-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Brance ML, Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Sánchez A, Brun LR.

CL14.- La fructosa produce estrés oxidativo y disminuye la absorción intestinal de calcio.

Rodríguez VA, Rivoira MA, Guizzardi S y Tolosa de Talamoni NG.

CL15.- Efectos del tratamiento con vitamina D sobre marcadores de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes adultos mayores ambulatorios con insuficiencia de vitamina D.

Sedlinsky C, Schurman L, Mingote E, Frid S, Morosán Y, Rosmarín M, Rosenfarb J, Sforza N, Fernández AC, Clemente R, Blanc E, Faingold MC.

CL16.- Evidencia original de una reducción diferencial del anabolismo insulínico en huesos, músculos y tejido adiposo en mujeres pre-menopáusicas hiperinsulinémicas normoglicémicas.

Capozza RF, Ulla MR, Sánchez A, Nocciolino LM, Ferretti JL, Cointy GR

CL17.- Evaluación del tejido óseo trabecular en ratones knock-out de fosfatasa alcalina intestinal.

Brun LR, Lombarte M, Cornejo A, Villarreal L, Millán JL, Rigalli A.

CL18.- Fracturas vertebrales múltiples post suspensión de denosumab.

Buttazzoni M, Galich AM.

18.30-19.30 hs: **SIMPOSIO: Hormonas tiroideas y hueso.**

Coordinadoras: Dra. Helena Salerni
Dra. Claudia Gomez Acotto

18.30-19.15 hs: **Aspectos moleculares de la acción tiroidea a nivel óseo.**

Dra. Claudia Pellizas

19.15-19.30 hs: **Caso clínico: Hipercalcemia severa por hipertiroidismo.**

Dr. Juan Gamez.

19.30-20.30 hs: **CONFERENCIA: Hipofosfatasa: los mecanismos fisiológicos de iniciación de la calcificación ósea y dental. Alteraciones que causan la fisiopatología de la hipofosfatasa y las calcificaciones vasculares.**

Dr. José Luis Millán (USA).

Coordinadores: Dra. María Inés Tamborenea
Dr. Emilio Roldán

20.30 hs: **CÓCTEL DE BIENVENIDA**



VIERNES 28 DE OCTUBRE



8.00-9.30 hs: MINICONFERENCIAS

Coordinadores: Dr. Leon Schurman
Dra. María Josefina Pozzo

8.00-8.30 hs: **Retardo en la consolidación de las fracturas.** Dr. Ariel Sánchez

8.30-9.00 hs: **Osteomalacia tumoral.** Dra. Silvia Karlsbrum

9.00-9.30 hs: **Ácidos biliares y absorción de calcio.** Dra. Ana María Marchionatti

9.30-10.15 hs: COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Básica. Premio Ricardo Boland.

Coordinadoras: Dra. Gabriela Picotto
Dra. Lilian Plotkin

CL19.- El alendronato modula favorablemente procesos celulares y moleculares implicados en la calcificación/remodelado vascular.

Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL.

CL20.- Efecto de diferentes dosis de ácido zoledrónico sobre el hueso de ratas en crecimiento.

Lupión PM, Brun LR, Di Loreto VE.

CL21.- Primera evidencia de que el signo del control mecanostático óseo (relevante para la transición de osteopenias a osteoporosis) puede ser sitio-dependiente.

Nocciolino LM, Cointry GR, Luscher SH, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF.

CL22.- La formación de osteoclastos gigantes es un efecto temprano del alendronato en animales experimentales.

Rodas JA, Mandalunis PM, Escudero ND.

10.15-10.45 hs: Intervalo

10.45-11.30 hs: COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Clínica. Premio Günther Fromm.

Coordinadoras: Dra. Luisa Plantalech
Dra. Diana González

CL23.- Análisis de los cambios en el hueso cortical y trabecular mediante DXA-3D en mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de un año de dieta libre de gluten.

Longobardi V, Zanchetta MB, Humbert L, Martelli Y, Sesta M, Bogado C, Zanchetta JR.

CL24.- Mejoría persistente de la microarquitectura ósea trabecular luego de 3 años del inicio de dieta libre de gluten: estudio longitudinal prospectivo en mujeres con enfermedad celíaca.

Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Silveira F; Bogado C; Bai JC; Zanchetta JR.

CL25.- Niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con neumonía aguda de la comunidad con requerimiento de internación en sala general: resultados preliminares.

Brance ML, Miljevic J, Lagrutta M, Tizziani R, Taberna ME, Grossi GP, Toni P, Parodi R, Greca A, Valentini E, Trepas A, Zaccardi J, Moro J, Finuci Curi B, Tamagnone N, Ramírez M, Severini J, Chiarotti P, Consiglio F, Piñesky R, Guelfi A, Kilstein J, Street E, Moretti D, Oliveto V, Mariño M, Manera J, Brun LR. Proyecto de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

CL26.- Los valores de los mínimos cambios significativos para composición corporal pediátrica por DXA son mayores en el sexo femenino.

Saraví FD, Uzuriaga Castro CG.

11.30-12.50 hs: SIMPOSIO IOF: Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis.

Dr. John Kanis (Inglaterra)

Coordinadores: Dr. Osvaldo Messina. Dr. Ariel Sánchez

Panelistas: Dr. León Schurman – Dr. Haraldo Claus-Hermberg

13.00-14.30 hs: SIMPOSIO SATÉLITE Lilly: “Enfoque práctico del tratamiento de la osteoporosis”.

Dr. Pedro Nel Rueda (Colombia). Dra. Ana Maria Galich (Argentina).

Coordinador: Dr. Ariel Sánchez

14.30-15.15 hs: COMUNICACIONES LIBRES: Investigación Clínica. Premios SAO.

Coordinadores: Dr. Fernando Somma

Dra. Rosa Scuteri

CL27.- Afectación ósea en enfermedad de Gaucher: importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.

Oliveri B, González D, Quiroga F, Silva C.

CL28.- Antecedentes familiares en niños con litiasis renal.

Abdala R, Spivacow R, Loachamin F

CL29.- Incidentalomas paratiroides: un nuevo diagnóstico, un nuevo problema. Incidencia en nuestro medio.

Mansur JL, Ivankovic L, Torchiari F.

CL30.- Análisis original del poder determinante independiente de la musculatura, la masa grasa, el peso corporal, la talla y la edad sobre el CMO del cuerpo entero en 6.255 individuos normales de 5 a 90 años.

Denova Gutiérrez E, Capozza RF, Nocciolino LM, Ferretti JL, Clark P, Salmerón J, Cointy GR

15.15-16.30 h: SIMPOSIO: Nuevas perspectivas de tratamiento para enfermedades poco frecuentes.

Coordinadora: Dra. Patricia Cowan

15.15-15.45 hs: **Enfermedad de Gaucher.** Dra. Beatriz Oliveri.

15.45-16.15 hs: **Hipoparatiroidismo.** Dra. Ana María Galich.

16.30-17.30 hs: COMUNICACIONES LIBRES

Coordinadoras: Dra. María Rosa Ulla

Dra. Patricia Mandalunis

Dra. Paula Rey

CL31.- Hiperparatiroidismo primario por mutación del receptor de calcio: tratamiento con cinacalcet.

Bosco MB, Pasqualini T, Galich AM, Diehl M, Mazzaro E, Jaén A, Plantalech L.

CL32.- Efecto del fluoruro de sodio sobre los niveles de apoptosis y sobre la microarquitectura del hueso trabecular de ratas en crecimiento.

Fina BL, Rigalli A, Di Loreto VE.

CL33.- Fractura femoral atípica en paciente con hiperparatiroidismo primario.

Kitaigrodsky AV, Diehl M, Plantalech L, Carabelli G, Galich AM.

CL34.- Masa mediastinal posterior como causa de hiperparatiroidismo primario persistente: desafío diagnóstico.

Guzmán M, Musumeci M., Salas J, Rodríguez P, Giacoia E, Corino M.

CL35.- Caracterización de matrices poliméricas con estroncio para ingeniería de tejido óseo: estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad.

Lino AB, Fernández JM, McCarthy AD.



CL36.- Osteonecrosis mandibular y fractura femoral atípica en una paciente osteoporótica tratada crónicamente con bifosfonatos.

Sánchez A, Bruchmann G, Blanco R.

17.30-18.00 hs: Intervalo

18.00-18.30 hs: CONFERENCIA: Tratamientos secuenciales para osteoporosis.

Dra. Silvina Mastaglia.

Coordinadores: Dr. Pablo Costanzo

Dr. Rodolfo Guelman

18.30-19.30 hs: COMUNICACIONES LIBRES

Coordinadores: Dra. Laura Schiro

Dr. Lucas Brun

Dr. Eduardo Vega

CL37.- Búsqueda sistemática de alteraciones radiológicas femorales en pacientes asintomáticas tratadas con bifosfonatos por más de 5 años.

Sánchez A.

CL38.- Naringina: posible agente osteoprotector en la diabetes mellitus tipo I experimental.

Rivoira MA, Rodríguez V, Picotto G, Battaglino R, Tolosa de Talamoni NG.

CL39.- Evaluación de TBS en pacientes menopáusicas con y sin fracturas.

Galich AM, Maffei L, Premrou V, Frigeri A, Vega E.

CL40.- Hipercalcemia en sarcoidosis, un mediador no esperado.

Galich A, Diehl M, Kitaigrodsky A, Ullmann T.

CL41.- Regulación del eje óseo-vascular por agentes nutracéuticos

Cepeda SB, Sandoval MJ, Massheimer VL.

CL42.- Efectos bioquímicos de la suplementación con vitamina D o calcitriol en el hiperparatiroidismo primario.

Perez BM, Podestá MP, Córdoba-Figueroa GR, Serrano-Salinas R, Pavlove M, Karlsbrum S, Salerni H.

19.30-20.10 hs: MINICONFERENCIAS.

Coordinadoras: Dra. Evangelina Giacoia

Dra. Beatriz Oliveri

19.30-19.50 hs: HRpQCT en distintas patologías; correlación con DXA.

Dra. Belén Zanchetta

19.50-20.10 hs: Sarcopenia.

Dr. Osvaldo Messina

20.15 hs: ASAMBLEA AAOMM



SÁBADO 29 DE OCTUBRE



9.00-10.30 hs: SIMPOSIO: Osteoporosis en la premenopausia.

Coordinadoras: Dra. Susana Moggia
Dra. Silvina Mastaglia

9.00-9.30 hs: **Baja masa ósea o constitucional.** Dra. Mónica Drnovsek

9.30-10.00 hs: **Causas secundarias.** Dra. María Diehl

10.00-10.30 hs: **Alternativas terapéuticas.** Dra. Alicia Bagur

10.30-11.00 hs: Intervalo

11.00-12.00 hs: COMUNICACIONES LIBRES

Coordinadoras: Dra. Débora Yankelevich
Dra. Sara Feldman
Dra. Marcela Morán

CL43.- Alteraciones de la reabsorción ósea del hueso alveolar causadas por intoxicación con plomo. Estudio histomorfométrico bajo distintas condiciones experimentales.

Mitre PI, Garat JA.

CL44.- Las mujeres con sarcopenia presentan mayor prevalencia de fracturas por fragilidad.

Zanchetta M.B, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR.

CL45.- Osificaciones heterotópicas.

Gullace ME, Etchenique MP, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Barla J, Carabelli G, Guolo C, Mansur JL, Sancineto C.

CL46.- Glutamina: un aminoácido protector de la absorción intestinal de calcio.

Moine L, Díaz de Barboza G, Pérez A, Tolosa de Talamoni N.

CL47.- Composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en transgénero mujer previo al tratamiento feminizante: ¿diferencias con la biología masculina?

Abdala R, Nagelberg A, Zanchetta MB, Silveira F, Schultheis K.

CL48.- Enfermedad de Camurati-Engelmann con compresión de la médula espinal: reporte de un caso y valoración de la microarquitectura ósea mediante HR-pQCT.

Uña CR, Zanchetta MB, Rivero JJ, Rodríguez FO, Zanchetta JR, Messina OD.

12.00 hs: Entrega de Premios a las mejores Comunicaciones Libres

Clausura

RESÚMENES DE LAS DISERTACIONES

JUEVES 27 DE OCTUBRE

Conexinas y panexinas: canales de membrana moduladores de la generación y actividad de las células óseas**Lilian I. Plotkin***Associate Professor, Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, U.S.A.*

La regulación del metabolismo óseo depende de las acciones coordinadas de los osteoblastos, las células que forman el hueso, y los osteoclastos, las células que resorben el hueso. La generación y la actividad de osteoblastos y osteoclastos son controladas por los osteocitos, células derivadas de los osteoblastos que se encuentran rodeadas por la matriz ósea. Esta regulación se lleva a cabo a través de la producción de citoquinas secretadas por los osteocitos, así como también por el contacto directo entre células a través canales de conexinas. Las conexinas forman hexámeros en la membrana celular que pueden alinearse con otros hexámeros en células adyacentes para formar uniones *gap*, o mediar el intercambio de moléculas pequeñas entre las células y el medio extracelular (llamados hemicanales). En las células de hueso, la conexina 43 (Cx43) es la más abundante. Se ha demostrado que su expresión es esencial para la expresión de genes necesarios para la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. Más aún, la ausencia de Cx43 en los osteocitos lleva a un aumento en la muerte celular por apoptosis y el consiguiente reclutamiento de osteoclastos a áreas adyacentes a las regiones donde se acumulan los osteocitos apoptóticos, aumentando así la resorción ósea en forma localizada. Además, varios estudios genéticos demostraron la presencia de mutaciones en el gen que codifica para Cx43 (Gja1) en pacientes con oculodentogigitodisplasia (ODDD), una enfermedad congénita que, entre otras malformaciones, deriva en la formación de un esqueleto anormal. La expresión de Cx45 también se ha detectado en las células óseas, y se cree que su función es la de contrarrestar las acciones de Cx43. Nuestro laboratorio recientemente describió la presencia y función de Cx37 en el hueso, mostrando que es necesaria para la formación de los osteoclastos, y que su ausencia se traduce en un aumento de la masa ósea debido a la falla en la actividad resorptiva de los osteoclastos. Alrededor de 15 años atrás se describió la existencia de panexinas, canales celulares con topología similar a conexinas, pero sin relación ontogénica. Esta familia de proteínas comprende 3 miembros: panexinas 1, 2 y 3, y se cree que solo forman hemicanales y no uniones *gap*. La función de las panexinas en el hueso está comenzando a ser estudiada. En este sentido, nuestro laboratorio ha demostrado que las 3 formas se expresan en las células óseas y que la remoción de panexina 1 de los osteocitos lleva a un aumento en la masa ósea. Más aún, la administración de un agente que previene la actividad de las panexinas revierte la disminución en la masa ósea en ratones envejecidos. Actualmente estamos estudiando los cambios celulares y moleculares que llevan a este aumento en la masa ósea. En resumen, diversos estudios llevados a cabo en los últimos 20 años han demostrado la importancia de los canales de membrana formados por conexinas y panexinas en el desarrollo y actividad de las células óseas, controlando la masa y función del hueso.

Vitamina D: efectos antineoplásicos y antiinflamatorios**Verónica González Pardo***Investigador Científico Conicet, Instituto del Inv. S. Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS)*

La vitamina D se descubrió en la década del treinta y se le adjudicó un papel importante en la prevención del raquitismo. Actualmente, con el estudio de su metabolismo y funciones, es considerada como una hormona por ser sintetizada en el cuerpo y por su mecanismo de acción. Los metabolitos biológicamente activos de la vitamina D se acoplan a su receptor para regular la transcripción de ciertos genes. Entre las funciones clásicas regula la homeostasis del calcio y el fósforo y la mineralización ósea. Además, está implicada en la modulación de la respuesta inmune, en la proliferación/diferenciación celular e inflamación. Conocer su mecanismo de acción en estos procesos es importante para su potencial uso en trastornos proliferativos e inflamatorios, como por ejemplo, el sarcoma de Kaposi. Sin embargo, su uso terapéutico se ve limitado por los efectos indeseados tales como hipercalcemia y hipercalciuria, razón por la se han elaborado diversos análogos sintéticos, algunos de los cuales presentan menor efecto calcémico pero conservando su efecto antiproliferativo. El sarcoma de Kaposi es

un tumor multifocal caracterizado por la presencia de células de característica endotelial altamente proliferativas, profundo edema y activa angiogénesis e inflamación. El herpes virus humano 8 (HH-8/KSHV) es el agente etiológico de la enfermedad. El genoma viral del KSHV codifica una proteína receptora asociada a la proteína G (vGPCR) que, cuando es constitutivamente expresada en células endoteliales, es capaz de inducir lesiones *in vivo* como ocurre en el sarcoma de Kaposi. Por lo tanto, controlar la vía de señalización de la vGPCR podría ser importante para el tratamiento del sarcoma de Kaposi. En nuestro laboratorio estudiamos el efecto potencial del calcitriol y un análogo de este menos calcemiante, TX 527, sobre el sarcoma de Kaposi. Los primeros estudios demostraron que el calcitriol y el TX 527 inhiben la proliferación de las células endoteliales que expresan el receptor vGPCR *in vitro*, como también el crecimiento de tumores inducidos por xenotrasplante de células vGPCR positivas en ratones “nude”. Por otra parte, se demostró el potencial antiinflamatorio del calcitriol y su análogo por su capacidad para regular la vía NF- κ B, siendo parte del mecanismo antiproliferativo. A su vez, encontramos que el TX 527 inhibe la producción de la citoquina IL-6 y quimioquinas MCP-1 y MIP3 α . Dichos efectos son dependientes de la inhibición de la vía NF- κ B, lo que demuestra la importancia de la inhibición de esta vía inflamatoria en los efectos mediados por la hormona o su análogo TX 527 o por ambos. Profundizando en el mecanismo de acción antineoplásico de los agonistas del receptor de vitamina D (VDR), demostramos que el calcitriol y el TX 527 inducen apoptosis en las células que expresan el receptor viral vGPCR, eventos que ocurren en forma similar a la inhibición farmacológica de la vía NF- κ B por el compuesto bortezomib y son dependientes del VDR. En conjunto, estos resultados indican que los efectos antineoplásicos y antiinflamatorios del calcitriol y su análogo menos calcemiante en el modelo celular del sarcoma de Kaposi es producido por la regulación negativa de la vía NF- κ B y son dependientes del VDR. Las evidencias obtenidas se suman al papel importante de la forma activa de la vitamina D en la prevención/tratamiento de los trastornos proliferativos e inflamatorios.

Hipercalcemia por inactivación del CYP24A1

Claudia Sedlinsky

Servicio de Endocrinología, Hospital César Milstein. LIOMM, UNLP

La integridad del sistema endocrino de la vitamina D es esencial tanto para mantener los niveles de calcio séricos dentro de los límites requeridos para proveer de calcio a las diferentes células para cumplir con sus funciones fisiológicas, así como para proteger a los individuos de presentar hipercalcemia y aumento de la excreción urinaria de calcio, con el consiguiente aumento del riesgo de desarrollar cálculos renales, nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

La vitamina D activa, 1,25-dihidroxitamina D (1,25D) es el activador endógeno más potente del receptor de la vitamina D (VDR) para ejercer la gran cantidad de acciones biológicas de la vitamina D, incluido el mantenimiento de la homeostasis mineral y la salud ósea. Sin embargo, se demostró que la 25-hidroxitamina D (25D) también puede unirse al VDR con acciones sinérgicas con la 1,25D para la activación del VDR.

En el año 1974, Knutson y col. describieron por primera vez que la 25D se inactivaba por una enzima mitocondrial, la 25 D-24-hidroxilasa. A lo largo de los últimos años se ha demostrado que la actividad 24-hidroxilasa corresponde al CYP24A1 y que CYP24A1 cataliza la inactivación tanto de 25D como de 1,25D, llevada a cabo a través de un proceso de cinco pasos hacia una serie de productos 24 y 23 hidroxilados, que lleva a la producción del metabolito inactivo, hidrosoluble, de cadena lateral truncada –el ácido calcitrico– que se excreta principalmente por la vía biliar.

Durante muchos años se creyó que la 1,25D controlaba sus propios niveles a través de dos mecanismos, la supresión de su propia síntesis y la estimulación de su propia degradación a través de la inducción de la expresión del gen CYP24A1, presente en la mayoría de los tejidos que responden a la vitamina D. Sin embargo, los animales *knockout* para el CYP24A1 mostraron niveles marcadamente elevados de 1,25D, hipercalcemia y nefrocalcinosis, con un 50% de mortalidad perinatal; esto destaca no solo la importancia de dicha enzima en la prevención contra la toxicidad de la vitamina D, sino la relativa relevancia de la inhibición de la 1,25D sobre su propia síntesis.

En el año 2011, por primera vez, Schillingmann y col. describen –en varias pequeñas cohortes de pacientes con diagnóstico de hipercalcemia infantil idiopática– la presencia de mutaciones inactivantes del CYP24A1. Se identificaron a partir de entonces varias mutaciones de pérdida de función del gen CYP24A1. Estas mutaciones fueron identificadas en niños con hipercalcemia infantil, seguido por una historia de larga evolución de episodios de hipercalcemia y formación de cálculos renales, que eventualmente progresaban a nefrocalcinosis e insuficiencia renal, y también en adultos con hipercalcemia e hipercalciuria de larga data en ausencia de hiperparatiroidismo, malignidad o enfermedad granulomatosa que estimularan la producción de 1,25D.



Si bien la confirmación del diagnóstico de hipercalcemia por inactivación de CYP24A1 ocurre por análisis genético de la mutación de dicho gen, la presencia de hipercalcemia, hipercalcemia, niveles suprimidos de PTH y elevados de 1,25D, con niveles normales o discretamente elevados de 25D, en ausencia de malignidad o enfermedades granulomatosas, debería hacer sospechar esta entidad nosológica e implementar estrategias terapéuticas para evitar la hipercalcemia persistente y, de esta manera, prevenir la progresión de la enfermedad a la nefrocalcinosis o al daño renal.

Tratamiento. ¿Vitamina D2? ¿Vitamina D3? ¿Megadosis o dosis continua?

Beatriz Oliveri

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas. INIGEM (UBA-CONICET), Hospital de Clínicas José de San Martín

Los niveles suficientes de vitamina D (VD), evaluados por su marcador nutricional: el metabolito 25-hidroxivitamina D (25OHD), son fundamentales para la regulación del metabolismo fosfocálcico y la salud ósea en todas las edades. También se han asociado con disminución del riesgo de mortalidad general y de la incidencia de varias patologías (enfermedades autoinmunes, infecciosas, cardiovasculares, metabólicas), aunque los niveles óptimos de 25OHD para estas acciones no clásicas serían superiores.

La alta prevalencia mundial y en la Argentina de hipovitaminosis D ha llevado a recomendaciones y guías sobre las dosis y diferentes esquemas de suplementación con VD. Se observa una gran variabilidad en el aumento de los niveles de 25OHD luego de administrarla, dependiendo de tipo de VD administrada: ergocalciferol (D2) o colecalciferol (D3), de la dosis, el esquema de administración, el índice de masa corporal, los niveles basales de 25OHD, la edad e incluso, en investigación actual, la influencia de varios polimorfismos, entre ellos los de las enzimas relacionadas con la metabolización de VD y su proteína transportadora (VDBP).

Los esquemas terapéuticos son varios y deben ser adecuados a cada paciente; la suplementación con D2 y D3 puede ser diaria o semanal y, si elegimos períodos de intervalo mayor (mensual, bimestral), la forma de VD para administrar es D3 con vida media superior. Las dosis varían según los niveles basales de 25OHD. Si el paciente presenta niveles de deficiencia, se utilizarán dosis de carga mayores durante 2-3 meses hasta alcanzar los niveles óptimos, y luego dosis de mantenimiento que pueden ser diarias o intermitentes, para conservarlos. En situaciones especiales (obesidad, uso de medicamentos que promuevan mayor metabolización/excreción VD, hemodiálisis), las dosis sugeridas son mayores. La VD presenta una ventana metabólica amplia, que permite administrar dosis relativamente altas (10.000 UI/día) sin riesgo de hipercalcemia u otras manifestaciones de toxicidad.

Es un tema de controversia en la actualidad si la suplementación con dosis diarias de VD es equivalente a la que utiliza dosis mayores de forma intermitente. En los tejidos que no poseen el sistema de captación de 25OHD megalina-cubilina, no solo serían importantes los niveles de 25OHD alcanzados, sino también los niveles circulantes de la vitamina D madre. Incluso con relevancia de las concentraciones de fracciones libres de VD y de 25OHD, como sustrato para la conversión al metabolito activo: 1,25(OH)₂D, fundamentalmente para sus acciones extraesqueléticas. Los niveles deberían ser constantes y estar disponibles en concentraciones óptimas, las que se obtendrían preferentemente con esquemas continuos.

Un metanálisis reciente de estudios en adultos mayores, con megadosis únicas (300.000-600.000 UI/anuales), dosis superiores a 100.000 UI (100.000-150.000) por intervalos mayores de un mes (cada 3-4 meses), para evaluar el efecto sobre mortalidad, fracturas y/o caídas, ha demostrado el fracaso de estos esquemas en disminuir dichos riesgos.

Es fundamental la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados para completar adecuadamente el análisis de las diferentes dosis y esquemas de administración sobre la salud ósea y general.

Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Relation with phenotype and genotype

Frank Rauch

Shriners Hospital for Children and McGill University, Montreal, Quebec, Canadá

Osteogenesis Imperfecta (OI) is the most prevalent heritable bone fragility disorder in children. It has been known for three decades that the majority of individuals with OI have mutations in COL1A1 or COL1A2, the two genes coding for collagen type I alpha chains, but in the past 10 years defects in at least 17 other genes have been linked to OI. Almost all individuals with a typical OI phenotype have a mutation in one of the currently known OI-related genes. The therapeutic goals in OI vary with phenotype and mobility status. Children with mild OI (OI type I) may have similar levels of physical activity as their

healthy peers. Therefore, orthopedic and rehabilitation treatments in mild OI are typically limited to fracture management. In this context, medical follow-up chiefly serves to screen for complications, such as vertebral compression fractures. In contrast, moderate to severe OI (OI types other than OI type I) is often associated with long-bone deformities, scoliosis and reduced mobility, creating the need for orthopedic and rehabilitation interventions. Regarding medical treatment, intravenous bisphosphonate therapy is the most widely used medical approach. This has a marked effect on vertebra in growing children and can lead to vertebral reshaping after compression fractures, but there is little effect of bisphosphonate therapy on the development of scoliosis. Bisphosphonate treatment decreases long-bone fracture rates, but such fractures still occur frequently despite therapy. It is thus obvious that more effective medical approaches are required to treat OI. Apart from bisphosphonates, bone resorption can also be inhibited with denosumab, a drug based on an antibody that recognizes a surface protein of osteoclasts. A few case series have been published on the use of denosumab in children with OI type VI (caused by *SERPINF1* mutations) and in patients with OI caused by *COL1A1* or *COL1A2* mutations. As the genetic defect underlying OI primarily affects the osteoblast, it is intuitively appealing to attempt therapy with stimulators of bone formation. A randomized controlled trial on teriparatide in adults with OI showed increased bone density in mild OI and less effect in moderate to severe OI. Another approach to stimulate bone formation is through antibody-mediated sclerostin inhibition. However, clinical experience with sclerostin antibody treatment of OI has not yet been reported. In conclusion, bisphosphonates are still the main treatment modality in OI. Although newer treatment approaches hold promise, their safety and efficacy in OI is not yet established.

Aspectos moleculares de la acción tiroidea a nivel óseo

Claudia G. Pellizas

CIBICI-CONICET, Dpto Bioq. Clínica-Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Córdoba

El hueso es un tejido exquisitamente sensible y arquetipo de la acción de la hormona tiroidea (HT) activa: triyodotironina (T3). A este nivel, la T3 demuestra un papel crítico durante el desarrollo y crecimiento lineal, así como en el recambio óseo y mantenimiento en el hueso adulto. La tirotoxicosis (exceso de hormonas tiroideas) es una causa demostrada de osteoporosis secundaria, y una anormal señalización de HT ha sido recientemente identificada como un factor de riesgo de osteoartritis. Los modelos de ratones genéticamente modificados han reproducido fielmente trastornos genéticos en seres humanos, revelando la compleja relación fisiológica entre la regulación central del estado tiroideo y las acciones periféricas de las HT. Los estudios en ratones mutantes también han establecido el paradigma de que T3 ejerce acciones anabólicas durante el crecimiento y catabólicas en el hueso adulto. Así, el esqueleto representa un sistema fisiológico ideal en el que caracterizar el transporte de HT, su metabolismo y acción, durante el desarrollo, la adultez y la respuesta a lesiones.

La comprensión de la acción tiroidea a nivel óseo implica el conocimiento de: a) la fisiología tiroidea, b) la fisiología esquelética, c) las células blanco esqueléticas y los mecanismos de señalización tiroidea (acciones de tirotrófina –TSH– y T3 en condrocitos, osteoblastos y osteoclastos), d) ratones genéticamente modificados (con blanco en la señalización a través de TSH y T3, en el desarrollo y crecimiento óseos, y en el hueso adulto), e) las consecuencias esqueléticas de las mutaciones en la señalización en los seres humanos (TSH, receptor de TSH, receptores de HT tipos α y β), f) el estado tiroideo y el desarrollo del esqueleto (consecuencias óseas del hipotiroidismo y la tirotoxicosis, resistencia a la acción de las HT), g) el estado tiroideo y el mantenimiento óseo (marcadores de recambio, densidad mineral ósea, riesgo de fractura) y h) la osteoartritis y variación génica de señalización tiroidea.

Si bien el conocimiento de la compleja acción de la economía tiroidea sobre el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis mineral y ósea ha sido comprendido por las consecuencias de los trastornos tiroideos, es crucial considerar la edad del paciente (y de los animales en estudios experimentales), como también el estado madurativo en la mujer adulta (premenopáusico y posmenopáusico).

El análisis futuro de la acción de T3 en líneas celulares óseas proveerá nuevas evidencias acerca de mecanismos moleculares célula-específicos y permitirá identificar otros blancos terapéuticos para enfermedades crónicas degenerativas como osteoporosis y osteoartritis.

Referencias: 1) Pellizas CG, et al. Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas. En: Calandra R y Barontini M (eds.). Fisiología Molecular y Clínica Endocrinológica. Buenos Aires: Eli Lilly Interamérica; 2015, p. 499-517. 2) Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev.* 2016; 37:135-87. 3) Xing W, et al. Thyroid hormone receptor β 1 signaling is critically involved in regulating secondary ossification via promoting transcription of the *Ihh* gene in the epiphysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310:E846-E854. 4) Cardoso LF, et al. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58:452-63. 5) Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J.* 2013; 2:3-13.

**Los mecanismos fisiológicos de iniciación de la calcificación ósea y dental. Alteraciones que causan la fisiopatología de la hipofosfatasa y las calcificaciones vasculares****José Luis Millán***Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, CA 92037*

La calcificación de los tejidos esqueléticos y dentales es un proceso complejo que se inicia dentro de vesículas de la matriz (MV) producidas por los condrocitos y osteoblastos para luego expandirse a la matriz colágena extracelular. Dentro de estas vesículas, la enzima PHOSPHO1 hidroliza fosfocolina produciendo fosfato inorgánico (Pi) para la formación de hidroxiapatita. El transportador de fosfato 1 (PiT-1) también contribuye a este proceso por medio de la incorporación de Pi producido en el espacio extravascular por la acción enzimática de la fosfatasa alcalina (TNAP) y de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1) usando como sustrato el ATP extracelular. Una vez producidos, los cristales de hidroxiapatita crecen y rebalsan los confines de la membrana vesicular para expandirse en el espacio extravascular donde su propagación sobre la matriz colágena está determinada por las concentraciones de pirofosfato inorgánico (PPi) y de osteopontina fosforilada (p-OPN), dos potentes inhibidores de la calcificación. La TNAP cumple aquí la función primordial de hidrolizar PPi (y desfosforilar p-OPN) para permitir la propagación de la calcificación en los tejidos óseos y dentales. La hipofosfatasa (HPP) es causada por mutaciones hipomórficas en el gen *ALPL* que codifica la TNAP. La consiguiente deficiencia funcional de TNAP en pacientes y ratones con HPP lleva a la acumulación de PPi extracelular, lo que causa el raquitismo y la osteomalacia característicos de esta enfermedad, así como a los defectos de la dentina, el cemento y el esmalte dental. Los bebés con las formas más graves de HPP también sufren ataques epilépticos causados por una deficiencia de fosfato de piridoxal (PLP, vitamina B6) en el sistema nervioso central (SNC). El PLP es otro sustrato natural de la TNAP que necesita ser desfosforilado a piridoxal (PL) para ser absorbido a través de las membranas citoplasmáticas para luego ser refosforilado a PLP en el SNC. Este paso de desfosforilación está comprometido en HPP, lo que explica la deficiente absorción de PL y la concentración deficiente de PLP en el SNC; esto lleva a una deficiencia en la síntesis de neurotransmisores (ácido γ -aminobutírico, serotonina, glutamina), lo cual explica en parte los ataques epilépticos. Tanto los déficits de mineralización ósea y dental como los ataques epilépticos son corregidos por el tratamiento de reemplazo enzimático utilizando una TNAP recombinada que se une en forma específica a la hidroxiapatita, la asfotasa alfa. Pero existen aún aspectos de la HPP que no se corrigen con este tratamiento y cuya fisiopatología desconocemos, tales como la craneosinostosis, la nefrocalcinosis, la inflamación y la hiperalgia. Las alteraciones en el coeficiente ATP/adenosina y los resultantes cambios en la señalización purinérgica podrían ser parte de la explicación bioquímica de estos procesos. También se desconoce el motivo de la mejoría rápida de la fuerza muscular experimentada por los pacientes en tratamiento; aún no ha sido evaluado el posible riesgo cardiovascular del tratamiento con asfotasa alfa en adultos con HPP y comorbilidades que manifiestan calcificaciones vasculares.

VIERNES 28 DE OCTUBRE

Retardo en la consolidación de las fracturas

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

Aproximadamente un 10% de los pacientes fracturados presentan retardo o falta de consolidación.

Esto puede deberse a varios factores, y entre los más comunes están la conminución, la infección, una fijación inadecuada, tumores, falta de aporte sanguíneo, trastornos metabólicos y enfermedades concomitantes.

Algunos medicamentos han sido implicados en la patogenia. Es difícil encontrar un criterio uniforme en la literatura o entre los cirujanos ortopédicos, pero puede decirse que, si luego de 6-8 semanas de inmovilizada o intervenida la fractura no aparecen claros signos radiológicos de formación de un buen callo, se está ante un retardo de la consolidación. Otros requieren intervalos más largos (hasta 6 meses) para diagnosticar esta complicación. El costo anual del manejo de cada caso de falla en la formación del callo se estima en 16.000 dólares.

En esta conferencia se analiza el proceso biológico de la cicatrización ósea, los mecanismos implicados en el retardo de consolidación en pacientes añosos, y se mencionan los fármacos utilizados para el manejo médico del problema (vitamina D, calcitriol, hidroxiapatita microcristalina, hormona paratiroidea y ranelato de estroncio). Finalmente se muestran 3 casos con buena respuesta al tratamiento médico.

Osteomalacia oncogénica

Silvia Karlsbrum

Coordinadora de la Sección Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Hospital Durand. Médica de planta de Cicemo

Es un síndrome paraneoplásico cuya presentación clínica incluye dolor óseo, muscular, y fracturas óseas que pueden acompañarse de pérdida de altura y peso. Esto último se atribuye a una ingesta nutricional escasa y pérdida de la masa muscular que genera estado de debilidad. Este síndrome es causado por tumores endocrinos muy pequeños secretantes fundamentalmente de factores fosfatúricos denominados fosfatoininas, y en especial el factor FGF23. La identidad bioquímica de esta enfermedad se caracteriza por hipofosfatemia, hiperfosfatúria, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D3 normal o baja y FGF23 plasmático elevado. Debido a la falta de conocimiento de la enfermedad, el tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es muy prolongado. Si esta condición se establece antes del cierre de los platillos de crecimiento, se manifiesta raquitismo. El primer caso fue reportado por Mc. Cance, quien describió a un paciente con dolor, debilidad muscular y marcha anormal asociado a una hipofosfatemia severa. Los síntomas se resolvieron completamente con la extirpación de un tumor que se diagnosticó en el fémur. Andrea Prader fue la primera en reconocer este síndrome como resultado de una sustancia raquitizante que luego se denominó fosfatoinina, al describir a una niña de 11 años que presentó un raquitismo severo en el curso de un año asociado a hipofosfatemia severa y función renal normal. Se le diagnosticó un tumor de células gigantes en una costilla y al extirparlo hubo un alivio inmediato del raquitismo. Desde esta primera asociación se publicaron 337 casos en el mundo. Con respecto a la fisiopatología de la enfermedad, el 85% del fósforo se reabsorbe en el TC proximal renal mediante tres cotransportadores Na-P. Además es regulado por hormonas, fundamentalmente PTH, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D2 y fosfatoininas como FGF23. La PTH ejerce una acción inhibitoria sobre el cotransportador NTP2 aumentando la excreción urinaria de fósforo. El factor FGF23 se une a su receptor FGF1 y lleva a una menor transcripción del cotransportador NTP2 y mayor excreción urinaria de fósforo. Esta acción es dependiente de la PTH. Weddner y Folpe propusieron una clasificación basada en la histología y designaron a los tumores como tumores mesenquimáticos fosfatúricos. El diagnóstico más frecuente ha sido hemangiopericitomas, pero en la serie han incluido sarcomas, hemangiomas, fibromas osificantes, granulomas, osteoblastomas y tumor de células gigantes. Se producen en tejidos como el hueso y su conducta es benigna en la mayoría de los casos. La presentación maligna o con metástasis es poco frecuente, menor del 5% y el diagnóstico histopatológico no los diferencia dada su apariencia benigna. La inmunomarcación es positiva para FGF23 en el 70% de estos tumores. Es importante el examen físico de todo el esqueleto que incluya cabeza, extremidades y cavidad oral, ya que los tumores son pequeños y se pueden localizar además en mandíbula. Las pruebas funcionales como 18FDG-PET/TC y el centellograma con octeotride ayudan a identificar el tumor que puede presentar receptores de somatostatina. También son útiles la RX, la TC y/o la RMN para confirmar la imagen anatómica con el fin de localizar el tumor. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor con márgenes amplios para evitar recidivas. La resección completa es curativa y se acompaña de un rápido alivio de los síntomas. La normalización posquirúrgica de la hipofosfatemia confirma el diagnóstico.



Rol de los ácidos biliares sobre la absorción intestinal de calcio

Ana María Marchionatti

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Los ácidos biliares (AB) y sus sales son los componentes más importantes de la bilis y cruciales para la absorción de grasas y vitaminas liposolubles pero, además, pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades tales como colestasis hepática, enfermedad de Alzheimer, arterosclerosis, obesidad, trastornos metabólicos, etc. Por su carácter anfipático, se comportan como detergentes; esta propiedad es, en muchos casos, la principal causa del desencadenamiento de enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Los AB primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y transportados al intestino donde, por acción enzimática de la flora intestinal, se transforman en ácidos biliares secundarios como el deoxicólico (DXC) y el litocólico (LCA). En el colon, también por acción bacteriana, se forma el ácido ursodeoxicólico (UDCA), considerado AB terciario.

Aunque está bien documentado que los AB producen estrés oxidativo, hay poca información acerca del efecto que ellos producirían sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} (AICa). En los últimos años, varios estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio (Rivoira y col. 2012) demostraron que la sal sódica del DXC disminuye la AICa en forma global. También se puso en evidencia que este AB alteraría la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial afectando el metabolismo redox del enterocito por inhibición de actividades de las oxidorreductasas del ciclo de Krebs. Por su parte, algunos estudios posteriores (Rodríguez y col. 2013 y 2016) han demostrado que el UDCA incrementa la AICa en pollos y ratas, efecto contrario al observado por el DXC. El tratamiento combinado de UDCA y DXC neutraliza ambas respuestas, probablemente porque el UDCA bloquea la apoptosis en los enterocitos maduros y previene los efectos adversos del DXC impidiendo así la inhibición de la absorción intestinal del catión.

En relación con el LCA, por ser un ligando del receptor de vitamina D, planteamos como hipótesis que también podría estimular la AICa y neutralizar el efecto inhibitorio causado por el DXC sobre el metabolismo de los AB. Los resultados obtenidos recientemente han demostrado que el LCA por sí solo no modifica la AICa, pero la protege contra los efectos adversos causados por el DXC y evita la reducción del movimiento transcelular de Ca^{2+} mediante el bloqueo del estrés oxidativo y de la apoptosis desencadenados por dicho AB, normalizando la expresión génica y proteica de las moléculas implicadas en el movimiento del catión desde el lumen hasta la sangre.

En conclusión, podemos decir que estos AB poseen efectos adversos y benéficos sobre la AICa, ya que el DXC disminuye la absorción del catión, efecto prevenido por el UDCA y evitado por el LCA; por lo tanto, los dos últimos podrían ser utilizados como posibles herramientas terapéuticas para mejorar la AICa bajo condiciones oxidantes.

Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis

John A. Kanis

Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Although the diagnosis of the disease relies on the quantitative assessment of bone mineral density (BMD), which is a major determinant of bone strength, the clinical significance of osteoporosis lies in the fractures that arise. In this respect, there are some analogies with other multifactorial chronic diseases. For example, hypertension is diagnosed on the basis of blood pressure whereas an important clinical consequence of hypertension is stroke.

Because a variety of non-skeletal factors contributes to fracture risk, the diagnosis of osteoporosis by the use of BMD measurements is at the same time an assessment of a risk factor for the clinical outcome of fracture. For these reasons there is a distinction to be made between the use of BMD for diagnosis and for risk assessment. Since BMD forms but one component of fracture risk, accurate assessment of fracture risk should take into account other readily measured indices of fracture risk that add information to that provided by BMD.

A large number of additional risk factors for fracture have been identified. For the purposes of risk assessment, interest lies in those factors that contribute significantly to fracture risk over and above that provided by bone mineral density measurements or age.

The FRAX algorithms, developed by the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases at Sheffield, integrate the weight of clinical risk factors for fracture risk, with or without information on BMD, and have been developed by the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases at Sheffield,

UK. The risk factors comprise age, sex, low body mass index, previous fragility fracture, parental history of hip fracture, glucocorticoid treatment, current smoking, alcohol intake 3 or more units daily, rheumatoid arthritis and other secondary causes of osteoporosis. The output of FRAX is the 10-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture.

The use of clinical risk factors in conjunction with BMD and age improves sensitivity of fracture prediction without adverse effects on specificity. The performance of FRAX is enhanced by the use of BMD tests, but FRAX without BMD has a predictive value for fractures that is comparable to the use of BMD alone. The availability and access to densitometry in many countries is low, so that a major advantage of FRAX is the ability to assess fracture risk where BMD is unavailable.

Fracture probability varies markedly in different regions of the world. Thus, the FRAX models need to be calibrated to those countries where the epidemiology of fracture and death is known. Models are currently available for 58 countries across the world.

The question arises how to use FRAX to determine who should be targeted for treatment (i.e. to determine an intervention threshold). The most common approach is to recommend treatment in women with a prior fragility fracture and to reserve the use of FRAX to those without a prior fracture. If a prior fracture is an indication for treatment, then women (without fracture) but a fracture probability that is equivalent or higher also merit treatment. Such age-specific thresholds have been now adopted in more than 20 countries.

Tratamientos secuenciales para la osteoporosis

Silvina Mastaglia.

Investigadora adjunta del CONICET. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA

Las fracturas por fragilidad ósea constituyen una de las causas más importantes de comorbilidad y mortalidad mundial. En las últimas dos décadas, las opciones terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis aumentó significativamente. En la actualidad, los medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis pueden agruparse en dos categorías: los anticatabólicos y los anabólicos. Los primeros incrementan la resistencia ósea por disminución del remodelado óseo mientras que los segundos lo hacen a través del aumento de la masa ósea como resultado de un incremento total del remodelado óseo (la fase de formación es de mayor magnitud que la de resorción).

Los medicamentos anticatabólicos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis son los bifosfonatos y denosumab (Dmab), un inhibidor del receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANKL). La teriparatida (PTH₁₋₃₄ recombinante humana [TTPD]) es un potente promotor de la formación ósea, reservado su uso para pacientes con osteoporosis establecida y grave. En vista de la actual discusión sobre el uso prolongado de los tratamientos anticatabólicos y de las recomendaciones de los organismos regulatorios de indicar TTPD por un tiempo no mayor de 24 meses, el tratamiento de los pacientes con osteoporosis establecida y severa requiere en muchos casos esquemas secuenciales.

Tanto Dmab como TTPD son medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento de la osteoporosis, pero ambos se asocian a una pérdida rápida de la masa ósea posterior a la interrupción de su administración. A la luz de los conocimientos actuales, el orden en que se administran estos potentes medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis parecería condicionar su efecto sobre la masa ósea.

Recientemente, Leder y col¹ comunicaron los resultados del estudio *DATA-switch*, el cual evaluó el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el remodelado óseo en un grupo de mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento secuencial para osteoporosis. El trabajo presentó tres ramas de estudio: las mujeres que recibieron por 2 años TTPD y pasaron a Dmab, aquellas que recibieron primero Dmab y continuaron con TTPD y el grupo combinado que recibió TTPD-Dmab seguido por Dmab. El primer grupo fue el que mostró una mejor respuesta en la DMO de columna lumbar (+18,3%) seguido por el grupo combinado (+16%) y por último el grupo que recibió Dmab-TTPD (+14%). En la DMO de fémur total, el grupo combinado presentó la mejor respuesta, mostrando un incremento del 8,6%, seguido por TTPD-Dmab (+6,6%) y por Dmab-TTPD (+5,0%) a los 48 meses del estudio.

La importancia clínica de este estudio radica en que muestra que el orden en cual se administra un medicamento anabólico seguido por un anticatabólico o viceversa parecería incidir, al menos, en la respuesta alcanzada en la DMO, pero se requieren estudios futuros que evalúen la reducción del riesgo de fracturas conforme al orden de administración de estos potentes medicamentos.

Referencias: 1) Leder BZ, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-switch study): extension of a randomized controlled trial. *The Lancet* 2015; 384:1147-55.



HR-pQCT en distintas patologías: correlación con DXA

María Belén Zanchetta

Coordinación médica, docente y de investigación, IDIM. Profesora adjunta, cátedra de Osteología, Universidad del Salvador

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura con una consiguiente 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. 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.

La tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) 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. La HR-pQCT puede discriminar entre estas poblaciones de pacientes evidenciando que la microarquitectura ósea se deteriora en la osteopenia y la osteoporosis. Un reciente trabajo multicéntrico, del que fuimos parte, demuestra que la evaluación de la arquitectura ósea puede identificar pacientes con antecedentes de fractura no identificados por la medición de la masa ósea densitométrica.

¿En qué situaciones clínicas hipotéticas podría ayudar la medición de la arquitectura ósea?

- Para discriminar en la población de mujeres con osteopenia quienes tienen su arquitectura comprometida con riesgo de fractura y dirigir el tratamiento.

- En mujeres sin respuesta a los tratamientos instituidos. Por ejemplo, pacientes en tratamiento crónico con bifosfonatos, sin mejora densitométrica y sin antecedentes de fractura. En este contexto puede ser útil conocer la arquitectura para tomar decisiones terapéuticas.

- En mujeres sanas premenopáusicas con baja masa ósea sin factores de riesgo para decidir conducta terapéutica. Se ha observado que ciertas mujeres con baja masa ósea pueden tener la arquitectura conservada, lo que implica que poseen poca masa ósea pero bien distribuida espacialmente.

- En pacientes que se fracturan, en quienes la magnitud del traumatismo es difícil de establecer y que presentan densidad ósea normal. El conocimiento de la arquitectura ayudaría a discriminar si la fractura se debió solo al impacto o a las condiciones óseas, y guiar el tratamiento.

Este nuevo método en continua evolución puede ayudar a ver más allá en situaciones que causan dificultades clínicas, especialmente cuando hay divergencias entre la clínica y la densitometría. También puede ser una herramienta valiosa para entender los efectos en la estructura ósea de muchas enfermedades y de las distintas intervenciones terapéuticas.

Sarcopenia: definición e impacto

Oswaldo Daniel Messina

Médico reumatólogo y osteólogo. Miembro del Board of Directors International Osteoporosis Foundation (IOF)

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y de la fuerza, con riesgo aumentado de padecer caídas, discapacidad física, calidad de vida deficiente y mayor mortalidad. El grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas de edad avanzada (EWGSOP) elaboró una definición clínica práctica y criterios diagnósticos de consenso acerca de la sarcopenia relacionada con la edad. Y recomienda utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente para su diagnóstico. La justificación del uso de dos criterios es la siguiente: la fuerza muscular no depende exclusivamente de la masa muscular y la relación entre fuerza y masa no es lineal. Por lo tanto, la definición exclusiva de sarcopenia en relación con la masa muscular es demasiado estrecha y podría tener una utilidad clínica limitada. El término dinapenia resulta más adecuado para describir la pérdida de fuerza y función muscular asociadas a la edad.

El diagnóstico se basa en el criterio 1 más el criterio 2 o 3.

1. Masa muscular baja
2. Menos fuerza muscular
3. Menor rendimiento físico.

SÁBADO 29 DE OCTUBRE

Baja masa ósea constitucional o patológica en mujeres premenopáusicas**Mónica Lucía Drnovsek***Metabolismo Mineral Óseo. División Endocrinología, Hospital "J.M. Ramos Mejía"*

A diferencia de la posmenopausia, cuando el diagnóstico de osteoporosis se establece sobre la base de estudios epidemiológicos que demuestran la existencia de un correlato entre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura, en la premenopausia la relación entre la baja masa ósea (BMO) y el riesgo de fractura es menos categórico. A igual DMO, el riesgo de sufrir una fractura en las mujeres premenopáusicas sanas es mucho menor que para las posmenopáusicas. El valor predictivo de la DMO en la fractura por fragilidad en la mujer joven es poco claro. Por lo tanto, constituye un desafío poder diferenciar la BMO constitucional de la BMO patológica.

La distribución de la masa ósea en la población joven sana sigue la curva de Gauss. El 15% y el 2% de las mujeres sanas premenopáusicas tendrán valores de DMO 1 o 2 desvíos estándar (SD) por debajo de la media, representando la variación normal de la DMO. En estos casos, la BMO refleja un bajo pico de masa ósea genéticamente predeterminado y no una pérdida ósea excesiva luego de haberlo alcanzado. La microarquitectura ósea es normal y el riesgo absoluto de fractura es extremadamente bajo. La mayoría de estas mujeres presentan masa ósea estable a lo largo de la premenopausia.

Debido a la falta de relación entre la DMO y el riesgo de fractura en la premenopausia, el diagnóstico de BMO patológica no debe basarse únicamente en parámetros densitométricos, sino también en datos clínicos, tales como antecedentes personales de fracturas por fragilidad y la presencia de enfermedades subyacentes y/o uso de fármacos que producen pérdida de la masa ósea. El 50% de las mujeres premenopáusicas con BMO patológica tienen un Z-score $\leq -2,0$ SD en la DMO. Es importante considerar que la DMO evaluada por DXA mide la densidad ósea areal en lugar de volumétrica, por lo que puede subestimar la verdadera DMO en personas pequeñas. En estos casos sería útil la medición de la densidad mineral ósea volumétrica por tomografía computarizada cuantitativa.

La osteoporosis idiopática es un trastorno poco común, de etiología incierta, que se caracteriza por la presencia de fracturas por fragilidad en mujeres jóvenes sin causas detectables de pérdida de masa ósea.

Existe también un grupo de mujeres por lo demás sanas y sin antecedentes de fractura que presentan BMO, en las cuales ha sido demostrado mediante estudios no invasivos de la microarquitectura ósea el deterioro de ésta. Algunos autores consideran que se trataría de una etapa asintomática de la osteoporosis idiopática de la premenopausia. Las determinaciones seriadas de la DMO mostrarían pérdida progresiva de la masa ósea. En cuanto a las determinaciones de los marcadores óseos de remodelación en este grupo de pacientes, los resultados no son concluyentes. Algunos investigadores encontraron aumento de los niveles séricos de TRAP5b (fosfatasa ácido tartrato-resistente), sin cambios en NTX urinarios y CTX séricos. Otros encontraron aumento de los marcadores óseos de resorción NTX y CTX, y P1NP y FAL ósea normales.

En las mujeres premenopáusicas, la evaluación clínica con el apoyo de estudios de laboratorio permitirá identificar a aquellas con riesgo de pérdida de masa ósea, orientando su estudio hacia las condiciones médicas que ocasionan una BMO patológica. En esta población se indica la realización de una DMO por DXA.

Osteoporosis en la premenopausia: causas secundarias**María Diehl***Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Sección Osteopatías Metabólicas. Hospital Italiano de Buenos Aires*

La osteoporosis secundaria se caracteriza por la presencia de baja masa ósea, alteración de la microarquitectura y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, en el contexto de una enfermedad o medicación asociada a la pérdida ósea.

Más del 50% de las mujeres jóvenes con osteoporosis premenopáusica presenta una o más causas secundarias y por lo tanto es importante su estudio.

La lista de enfermedades relacionadas con la pérdida ósea es extensa. Incluye aquellas patologías que puedan afectar el desarrollo esquelético o el pico de masa ósea, situaciones asociadas a deficiencia estrogénica como las alteraciones hipotálamo-hipofisarias y la anorexia nerviosa, endocrinopatías como el síndrome de Cushing y el hipertiroidismo, trastornos del metabolismo del calcio, diabetes, malabsorción intestinal asociada a enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística



o cirugías, enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, hepatopatías, trastornos hematológicos, renales e infección por virus de la inmunodeficiencia humana, entre otras.

Los glucocorticoides son los fármacos que con mayor frecuencia producen osteoporosis secundaria. Otros medicamentos también pueden asociarse a pérdida ósea, como los agonistas de GnRH, los inhibidores de la aromatasa, el acetato de medroxiprogesterona, la heparina, el exceso de vitamina A, las tiazolidindionas y algunos antiepilépticos, antirretrovirales y quimioterápicos.

La evaluación debe comenzar por un interrogatorio y examen físico detallados. Es importante contar con información sobre los antecedentes personales o familiares de fracturas o litiasis renal, amenorrea o deficiencia estrogénica, embarazo y lactancia recientes, hábitos alimentarios, consumo de tabaco o alcohol, actividad física, síntomas gastrointestinales, patologías previas, cirugías y medicación. El examen físico puede identificar signos de hipercortisolismo, hipertiroidismo, enfermedades del tejido conectivo, entre otras alteraciones, y permite sospechar la posibilidad de una fractura vertebral en caso de pérdida de talla.

Los estudios de laboratorio detectan causas secundarias que muchas veces no son clínicamente evidentes, como el hiperparatiroidismo, el hipoestrogenismo, la enfermedad celíaca, otras enfermedades malabsortivas, la deficiencia de vitamina D, el exceso de hormona tiroidea, las gammopatías monoclonales, la hipercalcemia y las alteraciones renales, entre otras. Los marcadores del remodelado óseo pueden ser útiles para evaluar el recambio óseo basal, el riesgo de pérdida ósea y la respuesta al tratamiento.

La densitometría ósea se recomienda en mujeres premenopáusicas con fracturas por fragilidad o ante causas conocidas de pérdida ósea u osteoporosis secundaria.

Las radiografías permiten evaluar alteraciones óseas asociadas a la enfermedad de base y detectar fracturas vertebrales que pueden ser asintomáticas.

La biopsia ósea está indicada ante la sospecha de mieloma múltiple o mastocitosis sistémica y puede ser de utilidad para descartar otras patologías óseas como la osteomalacia.

Es fundamental descartar causas secundarias en mujeres premenopáusicas con osteoporosis mediante una historia clínica minuciosa y estudios complementarios, ya que la evolución depende en gran medida del tratamiento de la enfermedad de base y de la disminución o suspensión de fármacos asociados a pérdida ósea cuando sea posible.

Alternativas terapéuticas

Alicia Bagur

Directora Médica Mautalen Salud e Investigación

Las alternativas terapéuticas disponibles para mejorar la masa ósea en las mujeres jóvenes y en etapa fértil deben ser analizadas en cada caso con mucha prudencia. Las indicaciones dependerán de si la paciente presenta una baja masa ósea idiopática, sin fracturas óseas, o una osteoporosis idiopática con fracturas o una osteoporosis secundaria.

En el primer grupo, la causa es habitualmente genética y se observa un pico de masa ósea por debajo de lo deseable. La indicación se basa en recomendaciones generales con el objetivo de mejorar los hábitos de vida. Se indica una ingesta de calcio entre 1000-1200 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día o la dosis necesaria para mantener un adecuado nivel 25OHD (óptimo: mayor de 30 ng/ml). Se aconseja sumar una actividad física regular con predominio aeróbico y reducir los hábitos que puedan perjudicar al hueso, como cafeína, alcohol y tabaco. Peris y col. describen que el tratamiento con calcio, vitamina D, ejercicio físico y recomendaciones de hábitos saludables mejora la densidad mineral ósea (DMO) tanto en la columna lumbar como en la cadera. Actualmente se considera que, para esta población, las medidas descritas son suficientes ya que las mujeres jóvenes tienen estímulo estrogénico, mayor masa muscular, menor remodelado óseo y menor número de caídas que las mujeres posmenopáusicas.

Sin embargo, en las pacientes con osteoporosis primaria en quienes las fracturas son frecuentes, Cohen y col. postulan que el tratamiento con 20 µg/día de teriparatida incrementa un 10,8% la DMO de la columna lumbar, 6,2% el fémur total y 7,6% el cuello de fémur, luego de dos años de tratamiento. La respuesta densitométrica, bioquímica y por biopsia ósea en otros estudios ha sido adecuada. Aproximadamente el 19% de las pacientes no responde al tratamiento y su suspensión produce un paulatino descenso de la DMO en todas las áreas esqueléticas.

En situaciones concretas donde existe pérdida de masa ósea, los bifosfonatos han demostrado ser eficaces para mejorar la DMO. Dado que se acumulan en el hueso y al no existir estudios durante el embarazo, su uso debe ser cuidadoso. Varios estudios realizados en animales han demostrado transferencia placentaria y afectación del desarrollo esquelético fetal. Se contraindica el embarazo durante la administración tanto de esta familia de fármacos como de teriparatida.

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) están contraindicados en las mujeres premenopáusicas debido al bloqueo de los receptores estrogénicos que producen.

En aproximadamente el 50% de las mujeres con disminución de la DMO durante la premenopausia se diagnostica una enfermedad o medicación que la provoca, por lo tanto se denomina osteoporosis secundaria. Dichas causas deben ser investigadas y el tratamiento se destinará a la enfermedad de base, con lo cual frecuentemente el hueso hace una recuperación espontánea.

Una masa ósea baja en la premenopausia no tiene el mismo riesgo de fracturas que en las mujeres posmenopáusicas, lo que permite una actitud cauta al indicar el tratamiento. En la osteoporosis secundaria, el tratamiento es el de la causa que la produce. El uso de fármacos para osteoporosis queda limitado a situaciones de alto riesgo de fracturas o pérdida rápida de DMO.

No existen guías específicas para premenopausia sino recomendaciones dentro de las guías para osteoporosis posmenopáusica por lo cual se debe individualizar, de acuerdo con la experiencia, el mejor tratamiento para cada paciente.



COMUNICACIONES LIBRES

**CL1. Efecto del índice de masa corporal y estado menopáusico sobre los niveles de osteocalcina total y descarboxilada en mujeres adultas normoglucémicas****Lugones C,¹ Brito GM,³ Watson DZ,³ Oliveri B,¹ Zago L,² González Infantino JC,⁴ Zeni SN¹**

1. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas (INIGEM) CONICET-UBA. 2. Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. 3. Cátedra de Nutrición Universidad Nacional de la Matanza. 4. Servicio de Nutrición Hospital de Clínicas, UBA

La osteocalcina (OC), una hormona de origen osteoblástico, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, aún se encuentra en discusión si son los niveles de osteocalcina total y/o de osteocalcina descarboxilada (dOC) las que presentan tal asociación. El presente estudio evalúa el nivel de dOC, OC total, leptina e insulina en 226 mujeres adultas no diabéticas con sobrepeso u obesidad de grado I y II, que presentan niveles de glucosa (80 a 110 mg/dl) y hemoglobina A1c (HbA < 5,7%) dentro del rango de referencia. Las mujeres entre 20 y 86 años fueron divididas en 4 grupos de acuerdo con su estatus menopáusico/premenopausia (65 años). Con el peso y la altura se calculó el índice de la masa corporal (IMC), estableciendo la presencia de sobrepeso (IMC >25 y <30) o distintos grado de obesidad (I: IMC 30-40 y II: >40). Los niveles séricos de glucosa y HbA1c fueron analizados por los medios automatizados habituales de laboratorio, mientras que para determinar los niveles de dOC, OC total, leptina e insulina se utilizaron kits comerciales mediante la metodología de enzoinmunoensayo (ELISA). Resultados (media±DS) en el siguiente orden: dOC (ng/ml); OC total (ng/ml); insulina (μU/l); leptina (ng/ml): sobrepeso premenopáusicas: 1,96±1,08; 29,9±2,7; 9,2±3,9; 11,1±3,3; perimenopáusicas: 2,75±1,22; 31,3±7,3; 5,8±1,1; 9,7±1,7; menopausia temprana: 2,20±1,34; 35,1±5,3; 6,1±1,7; 9,7±1,1; menopausia tardía: 3,81±1,89; 29,1±4,6; 5,2±1,4; 7,3±2,5; obesidad grado I premenopáusicas: 2,21±0,98*; 30,0±2,21; 11,7±1,9*; 17,8±4,3*; perimenopáusicas: 2,93±0,78*; 31,6±5,9; 11,8±2,4*; 18,2±2,4*; menopausia temprana: 3,41±0,96*; 37,1±9,5; 9,8±1,5*; 20,9±5,2*; menopausia tardía: 3,81±0,96; 24,9±4,5; 11,8±3,2*; 17,7±6,3* obesidad grado II premenopáusicas: 4,08±0,41*; 19,9±8,6*; 16,0±6,4*; 43,7±8,8*; perimenopáusicas: 4,50±0,22*; 2,6±11,3*; 12,5±2,5*; 25,3±6,14*; menopausia temprana: 4,11±0,6*; 21,7±4,7*; 10,3±1,7*; 27,1±4,4*; menopausia tardía: 5,52±1,7*; 26,9±5,2; 12,8±1,8*; 31,0±8,2* (*) p<0,05 vs. sobrepeso; (**) p<0,05 vs. obesidad grado I. Para un mismo estatus fisiológico, los niveles de dOC, insulina y leptina aumentaron con el incremento del IMC, mientras que los niveles de OC se encontraron disminuidos solo en mujeres con obesidad grado II. Para un mismo IMC, los niveles de dOC tendieron a aumentar con el estatus menopáusico, mientras que los de OC total no se modificaron. Conclusiones: si bien se necesita ampliar los estudios, estos resultados sugieren que los niveles de dOC y no los de OC total serían dependientes del IMC en mujeres no diabéticas normoglucémicas. Subsidios: PROINCE E-006 (UNLaM 2015-1016) y CONICET.

CL2. Efecto de los bifosfonatos sobre células progenitoras de pulpa dental de rata**Fernández JM, Gangoiti MV, Cortizo AM, Molinuevo MS**

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115 (1900) La Plata, Argentina.

Los bifosfonatos ejercen acciones moduladoras sobre la resorción y formación ósea; poseen gran afinidad por la hidroxiapatita y permanecen adheridos a los tejidos mineralizados. La dentina es un tejido conectivo parcialmente mineralizado que posee un gran contenido de hidroxiapatita. Varios estudios recientes han demostrado que el alendronato estimula la capacidad de los odontoblastos de secretar dentina *in vivo*, y se deposita junto con este material de manera similar a lo que ocurriría en la hidroxiapatita ósea. Sin embargo, actualmente existen pocos datos respecto de la acción directa de los bifosfonatos sobre los odontoblastos o sus precursores. Por ello, el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto directo del alendronato (Ale) y el risedronato (Rise), sobre células progenitoras de pulpa dental (CPPD). Para ello, las CPPD fueron obtenidas de ratas Sprague-Dawley macho adultas, sacrificadas bajo anestesia mediante dislocación cervical para diseccionar los incisivos inferiores. La pulpa dental se extrajo mediante tracción mecánica con un tiranervio introducido por el canal radicular y fue resuspendida en DMEM-10% de FBS e incubada en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37 °C hasta obtener una monocapa celular. Después se evaluó la proliferación luego de 48 horas con dosis crecientes de Ale o Rise (ensayo de cristal violeta). La diferenciación odontoblástica se evaluó incubando las células en medio osteogénico

en presencia o ausencia de Ale (10^{-7} M) o Rise (10^{-7} M). Tras 15 días se determinó la actividad de fosfatasa alcalina (FAL, degradación de p-nitrofenilfosfato [p-NPP] a pH=10,5); colágeno tipo 1 (COLt1, tinción con Sirius Red) y luego de 21 días el depósito de mineral (MIN, tinción con rojo de alizarina). Previamente se ha demostrado que, durante el envejecimiento, los odontoblastos desarrollan sistemas lisosomales autofágicos que poseen fosfatasa ácida, y disminuyen su capacidad secretora. Así, evaluamos la actividad de fosfatasa ácida (FAC, degradación de p-NPP, pH=5) como marcador de envejecimiento luego de 14 días de cultivo en medio osteogénico. Encontramos que tanto Ale como Rise en dosis menores de 10^{-6} M estimulan la proliferación de las CPPD (efecto máximo a 10^{-7} M: Ale: $140\% \pm 10\%$; Rise: $136\% \pm 2\%$ vs. basal), mientras que dosis mayores producen una inhibición de estas. Tal efecto se previno por coincubación con 1 mM PD98059, un inhibidor de la activación de la vía de las ERK. Luego de 14 días de incubación encontramos un incremento en la actividad de FAL (Ale: $181\% \pm 15\%$ y Rise: $188\% \pm 10\%$ vs. basal) y el Colt1 (Ale: $151\% \pm 11\%$ y Rise: $160\% \pm 9\%$ vs. basal); ambos efectos fueron prevenidos con la coincubación con PD98059. Además, se observó un incremento en la producción de MIN respecto del basal (Ale: $142\% \pm 8\%$ y Rise: $162\% \pm 9\%$). Finalmente, ambos bifosfonatos reducen la actividad de FAC luego de 14 días de incubación en medio osteogénico (Ale: $56\% \pm 3\%$ y Rise: $47\% \pm 4\%$ vs. basal). En conclusión, nuestros estudios demuestran que tanto Ale como Rise, estimulan la proliferación y la diferenciación odontoblástica de las CPPD, al mismo tiempo que previenen su envejecimiento; estos efectos estarían mediados por la activación de la vía de señalización mediada por ERK. Esos estudios indicarían que el tratamiento con bifosfonatos podría ejercer un efecto beneficioso sobre las CPPD, permitiendo una respuesta más eficaz de la pulpa dental frente a agresiones que impliquen la necesidad de producción de dentina.

CL3. Prevalencia de osteoporosis: ¿qué medir? ¿columna lumbar o fémur?

Mastaglia S,^{1,2} Bagur A,¹ Mautalen C¹

1. Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires. 2. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA).

Un reciente editorial de Gupta SK,¹ sobre el estudio de prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires,² señala la utilidad de estos estudios y enfatiza la importancia de medir simultáneamente tres áreas: columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y fémur total, ya que los resultados pueden discrepar de acuerdo con el área evaluada. Objetivo: evaluar la utilidad de dos áreas esqueléticas (CL y CF) en el diagnóstico de osteoporosis, revisando estudios en idioma inglés efectuados en diferentes poblaciones sobre el tema. Métodos: se analizaron 9 trabajos Henry (2000, Australia), Tenenhouse (2000, Canadá), Iki (2001, Japón), Ikeda (2002, Japón), Sanfelix (2010, España), Lee (2014, Corea), Park (2014, Corea), Lu (2016, China) y Mautalen (2016, Argentina), en los cuales se midió simultáneamente la densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría por rayos X (DXA) en CL y CF. Se diagnosticó osteoporosis cuando la DMO era inferior a un T-score: -2.5 DS respecto del valor promedio joven. Se obtuvieron los promedios de los resultados de los 9 estudios por década de vida a partir de los 50 años y en la franja 50 - >80 años. Resultados: la Tabla 1 muestra la prevalencia promedio de osteoporosis de los estudios evaluados por década de edad y por la población total a nivel de la CL y del CF en mujeres y hombres. La tercer columna indica el porcentaje de subvaloración del diagnóstico evaluando sólo el cuello femoral. En las mujeres, en todos los estudios, salvo en la franja > 80, la prevalencia de osteoporosis fue mayor en la CL que en el CF, confirmando lo descripto por el NHANES 2005-2008: 54% de subdiagnóstico de osteoporosis evaluando solo el CF.³ En los hombres, se revisaron solo 3 estudios, todos efectuados en poblaciones asiáticas; la subvaloración diagnóstica desaparece ya en la franja 70-79 y en la valoración total.

Tabla 1. Prevalencia (%) de osteoporosis a nivel de columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) en mujeres y hombres.

Edad	Mujeres*			Hombres**		
	CL %	CF %	Subdiagnóstico con solo CF (-)	CL %	CF %	Subdiagnóstico con solo CF (-)
50-60	9,9	2,7	-72,7	3,0	1,2	-61,0
61-70	21,7	9,8	-54,8	4,5	3,8	-14,9
71-80	34,7	27,2	-21,6	9,8	14,9	+34,3
>80	29,5	35,8	+17,6	Sin datos	-	-

*9 estudios; **Solo 3 estudios en Corea y China.



Conclusiones: a pesar de las recomendaciones de algunos autores, la revisión de 9 estudios efectuados en distintas poblaciones muestra claramente la necesidad de evaluar CL y CF para establecer la prevalencia de osteoporosis, especialmente en mujeres menores de 80 años. Referencias: 1. Gupta SK. Editorial: Prevalence of Osteoporosis in Women in Buenos Aires Based on Bone Mineral Density at the Lumbar Spine and Femur. *J Clin Densitom* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.005>. 2. Mautalen C, et al. *J Clin Densitom* 2016 (en prensa) (10.1016/j.jocd.2016.01.003). 3. Wright NC, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2104; 29:2520-6.

CL4. Evaluación de la microarquitectura ósea, resistencia ósea y porosidad cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de 3 años de dieta libre de gluten

Longobardi V,^{1,3} Zanchetta MB,^{1,3} Silveira F,¹ Costa F,² Bogado C,¹ Bai JC,² Zanchetta JR^{1,3}

1. IDIM. 2. Hospital de Gastroenterología "Dr. B. Udaondo". 3. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador

Previamente hemos identificado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en pacientes con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT), con afección principalmente del hueso trabecular. Recientemente hemos comunicado que, luego de 3 años de dieta libre de gluten (DLG), observamos una mejora significativa en la microarquitectura ósea. Objetivo: comparar la microarquitectura ósea, la resistencia ósea y la porosidad cortical de un grupo de mujeres con EC, luego de 3 años del inicio de la DLG con las de un grupo de mujeres sanas de la misma edad e índice de masa corporal (IMC). Diseño: esta comunicación es parte de un estudio prospectivo, que evaluó en forma consecutiva 31 mujeres con EC al diagnóstico, y luego de 1 y 3 años de DLG. A los 3 años del inicio de la dieta, 24 pacientes completaron el control con evaluación de la microarquitectura, resistencia ósea y porosidad cortical por HR-pQCT (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza), además de la evaluación clínica, bioquímica y densitométrica. Mediante Softwares Scanco se determinó la porosidad cortical como el porcentaje de "void space" en la corteza y la resistencia ósea mediante el cálculo de la rigidez y "failure load" por análisis microestructural de elementos finitos (FEA). Estos resultados fueron comparados con un grupo control de mujeres sanas de la misma edad e IMC (n=22, para parámetros de microarquitectura, y n=18 para porosidad cortical y FEA). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student o Wilcoxon Rank Sum, según la distribución de los datos. Resultados: las pacientes con EC y el grupo control fueron comparables en términos de edad, altura, peso e IMC (p=ns). En cuanto a los parámetros de microarquitectura ósea trabecular, las pacientes con EC con respecto al grupo control tuvieron: menor densidad y volumen óseo trabecular (p<0,01), menor número de trabéculas (p=0,03) y menor grosor trabecular (p=0,02) en el radio. En la tibia se encontró menor densidad y volumen óseo trabecular (p=0,04) y menor número de trabéculas (p=0,01). Ambos grupos presentaron valores similares en cuanto a la densidad, el espesor y la porosidad cortical (p=ns). En las pacientes con EC se observó una menor rigidez y "failure load" en el radio (-14%, p<0,01) y en la tibia un 8% menor, aunque sin alcanzar significancia estadística. Conclusiones: en este grupo de mujeres premenopáusicas con EC, los parámetros de microarquitectura ósea trabecular y de resistencia ósea luego de 3 años de iniciado el tratamiento con DLG aún persisten alterados con valores menores respecto de un grupo control de mujeres sanas de similar edad e IMC. El seguimiento prospectivo de estas pacientes nos permitirá evaluar el grado de recuperación que alcanza el esqueleto con la DLG en esta patología.

CL5. Aislamiento y caracterización de células progenitoras de pulpa dental de rata

Gangoiti MV,¹ Fernández JM,¹ Lino AB,¹ Cortizo MC,² Cortizo AM,¹ Molinuevo MS¹

1. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP, Argentina. 2. Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP, Argentina

En medicina regenerativa se hace un gran esfuerzo por obtener células madre multipotentes de origen mesenquimático a partir de nuevas fuentes, con el objeto de aplicarlas a la ingeniería de tejidos. Entre ellas, las células progenitoras de pulpa dental (CPPD) poseen gran atractivo, ya que constituyen una población de células fácilmente extraíbles a partir de dientes deciduos o permanentes. El objetivo de este trabajo consistió en aislar y evaluar la plasticidad de las CPPD de rata. Las CPPD se aislaron de la pulpa dental de los incisivos inferiores de ratas adultas y se cultivaron en DMEM-10% de suero fetal bovino (medio basal). Se evaluó la capacidad de proliferación (bioensayo del cristal

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

CL6. Factores de riesgo de osteonecrosis mandibular por bifosfonatos. A propósito de un caso

Elias N, Young P, Rella N, Morán M, Curriá M

Hospital Británico de Buenos Aires

Introducción: los bifosfonatos se han empleado durante años y han demostrado un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) grave en pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con bifosfonatos intravenosos por largos períodos. **Caso clínico:** paciente femenina, de 72 años, con antecedentes de adenocarcinoma de mama derecha, cuadrantectomía y vaciamiento ganglionar axilar. Al año del diagnóstico intercurrió con metástasis óseas por lo que recibió radioterapia, tamoxifeno y pamidronato 90 mg/mes. A los 2 años consultó por dolor en el cuerpo derecho del maxilar inferior luego de un mes de haber sido sometida a la extracción de piezas dentarias inferiores. Se constató úlcera intraoral extensa que dejaba expuesta parte del cuerpo de la mandíbula y pérdida de piezas dentarias, observándose solo el segundo molar inferior derecho. La radiografía confirmó lesión osteolítica y trazo de fractura en esa localización. La paciente no había recibido radioterapia en dicha área. La TC del macizo facial reveló alteración ósea y de partes blandas por fuera y por dentro de la rama del maxilar inferior y engrosamiento del seno maxilar derecho.

Se realizó la biopsia, la cual informó trabéculas óseas desvitalizadas e inflamación aguda con necrosis y se descartó presencia de células neoplásicas. Por lo expuesto, se estableció el diagnóstico de ONM estadio clínico 3. Se realizó exodoncia de las piezas 12, 18 y 19 e irrigación con clorhexidina al 0,12%, con el fin de lograr la delimitación del proceso. A pesar del tratamiento conservador, presentó dolor intenso y supuración por lo que se realizó resección del maxilar inferior derecho sin reconstrucción ósea. Se discontinuó el tratamiento con pamidronato. La paciente tuvo progresión de su enfermedad de base y falleció meses después. **Comentario:** el motivo de esta presentación es destacar la importancia de considerar factores de riesgo de ONM al momento de realizar una conducta odontológica invasiva. La incidencia estimada de esta patología en los pacientes oncológicos que reciben bifosfonatos intravenosos es del 1 al 10%. Los factores de riesgo para ONM pueden estar relacionados con los bifosfonatos, factores locales, sistémicos y demográficos. En este caso, sexo femenino, pamidronato 90 mg/mes por 2 años y extracción de piezas dentarias. La presencia de factores de riesgo motiva el uso de técnicas quirúrgicas menos invasivas e implementación de un tratamiento antibiótico adecuado antes y después de dichos procedimientos. Si bien la interrupción del uso de bifosfonatos no es necesaria antes de la cirugía, es meritorio realizarla después de esta para lograr una óptima cicatrización.

**CL7. Dos casos de osteoporosis relacionada con embarazo y lactancia tratados exitosamente con denosumab****Sánchez A,¹ Zanchetta MB,² Danilowicz K³**

1. Centro de Endocrinología, Rosario. 2. IDIM Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. 3. Hospital de Clínicas, Buenos Aires.

Se presentan 2 casos de osteoporosis relacionada con el embarazo y lactancia (entidad rara). El caso 1 fue una mujer de 35 años que sufrió lumbalgia aguda en el 8° mes de embarazo, el dolor se reagudizó en el 4° mes del puerperio, y la RMN mostró deformación reciente de L1 y deformaciones antiguas de otras 3 vértebras lumbares. El laboratorio fue normal. La DMO (DXA) era normal en fémur proximal (Z-score -1,8). La pQCT de alta resolución mostró adelgazamiento cortical y severa afectación del hueso trabecular en radio y tibia distales. Se le practicó cifoplastia y se inició denosumab (Dmab) s.c. semestral. Al año, el volumen trabecular había aumentado 17% en el radio y 7% en la tibia; el grosor trabecular había aumentado 21% y 13%, respectivamente, sin cambios en el hueso compacto. El caso 2 fue una puérpera primípara de 33 años, con dorsalgia aguda en la 3ª semana posparto que estaba amamantando. La RMN mostró hundimiento de los platillos superiores de D5 a 7. El laboratorio era normal, salvo leve deficiencia de 25OHD (23 ng/ml). Baja DMO (DXA) en columna y cuello femoral (Z-scores -4,6 y -2,5 respectivamente). Recibió calcitonina nasal por breve tiempo; no respondió a ranelato de estroncio administrado durante 1 año, pero tuvo una buena respuesta densitométrica al Dmab (+14% en columna al año). Ambas pacientes continuaron el tratamiento con Dmab. No hemos encontrado en la literatura informes de casos similares tratados con esta medicación.

CL8. Estudio comparativo de la acción de los fitoestrógenos y extracto de alga en células tumorales
Lezcano V,¹ Fernández C,² Parodi E,² Morelli S¹

1. INBIOSUR, Universidad Nacional del Sur (UNS), CONICET, Depto. BByF. Bahía Blanca, Argentina. 2. IADO, UNS, CONICET, Depto. BByF. Bahía Blanca, Argentina

Los fitoestrógenos (FE) son polifenoles que poseen similitud estructural y funcional con los estrógenos. Los más conocidos son las isoflavonas, que se encuentran en los vegetales y tienen un demostrado efecto anticancerígeno. Existe evidencia controvertida en relación con los efectos de FE sobre cáncer de mama. En estudios previos demostramos los efectos benéficos del FE quercetina (QUE) en células osteoblásticas normales, así como su acción antitumoral en células de cáncer de mama. Las macroalgas son uno de los recursos naturales más ricos en compuestos bioactivos, con actividad antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, anticoagulante, antiviral y apoptótica. Buscando compuestos naturales alternativos, en el presente trabajo comparamos los efectos de QUE con un extracto de alga (EA) *Cladophora surera*, que presenta alto contenido de polifenoles y poder antioxidante. Se estudió el efecto antitumoral de ambos compuestos evaluando proliferación, migración y adhesión de células derivadas de cáncer mamario humano (MCF-7) que expresan el receptor de estrógeno. Los ensayos de proliferación celular indican que EA y QUE inhiben el número de células vivas en forma dependiente de la dosis, luego de 48 horas de tratamiento; es más eficaz la dosis máxima de EA (80%±7,6 vs. control). No obstante, la viabilidad celular determinada por el ensayo colorimétrico MTS, solo se encuentra disminuida en forma significativa con 100 µg/ml de EA (20%±3,31 vs. control, p<0,05). Para evaluar la migración celular se realizó el ensayo de reparación de la herida y se observó que ambos compuestos inhiben la migración celular en forma dependiente de la dosis, con una inhibición del 78,5% y 50,7% inducida por las dosis máximas de EA y QUE, respectivamente. Luego del tratamiento con diferentes dosis de EA y QUE durante 48 horas, se evaluó el número de células con posibilidad de adherirse en 30 min a una nueva superficie. Se observó que QUE 10-50 µM inhibe la adhesión celular en un 45% con un mayor efecto a 100 µM (83,60%±3,24; p<0,0001). A su vez, los resultados indican que el tratamiento con EA afecta considerablemente la capacidad de adhesión de células tumorales en forma dependiente de la dosis y es más eficaz que QUE en todas las dosis estudiadas (78,24%±3,6 y 95%±8,36 de inhibición con respecto al control a 10 y 100 µg/ml, respectivamente). Los resultados indican que los polifenoles estudiados serían útiles como terapia preventiva antitumoral por sus efectos en la regulación de procesos involucrados en la metástasis, tales como la migración, proliferación y adhesión celular, en células derivadas de cáncer mamario humano.

CL9. Significativa pérdida ósea luego de la suspensión del denosumab
Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Una vez suspendido el denosumab, varios estudios preliminares observaron una rápida pérdida de la DMO, un aumento de los marcadores de resorción, e incluso ha habido algunos reportes de fracturas vertebrales, durante el año posterior a la suspensión. Objetivo: evaluar los cambios en los valores de den-

sitometría ósea en un grupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con denosumab a un año de la discontinuación de la droga. **Materiales y métodos:** un grupo de mujeres que habían recibido denosumab por al menos 7 años fueron invitadas a participar. Se constataron datos clínicos como ocurrencia de fracturas, suplementación con calcio y vitamina D, uso de drogas u otras condiciones que pudieran afectar a la salud ósea. Todas las pacientes realizaron una densitometría ósea de columna lumbar y cadera (Lunar Prodigy Advance, software 13.6), el laboratorio específico (calcio, fósforo, PTH, vitamina D, C-telopéptidos y osteocalcina) y una radiografía de columna. Los resultados fueron comparados con el último valor obtenido durante el tratamiento con denosumab para evaluar los cambios luego de la suspensión. **Resultados:** 38 mujeres aceptaron participar (edad media $81 \pm 3,4$ años, IMC: $28,4 \pm 5,4$). Diecisiete pacientes habían recibido denosumab por 7 años y 21 pacientes durante 10 años. El tiempo promedio entre la última dosis de denosumab y la evaluación fue de 18 meses. Ninguna de las pacientes había recibido bifosfonatos luego de suspender el denosumab o referido otra condición que pudiera afectar el metabolismo óseo. La DMO disminuyó significativamente en todas las regiones evaluadas (-8% en CL, -6% en cuello femoral y -8,4% en cadera total). Los valores de C-telopéptidos fueron 996 ± 307 pg/ml (valor normal para la mujer premenopáusica 550 pg/ml); osteocalcina $55,2 \pm 18,6$ ng/ml (valor normal hasta 42 ng/ml), vitamina D $23,7 \pm 6,9$ ng/ml y PTH $44,7 \pm 12,1$ pg/ml. Cuatro pacientes sufrieron una nueva fractura vertebral y una paciente sufrió una fractura de muñeca luego de suspender el tratamiento. **Conclusión:** en este grupo de mujeres de edad avanzada que habían recibido tratamiento con denosumab durante al menos 7 años observamos un rebote en los marcadores de recambio óseo y una significativa pérdida ósea en todas las regiones evaluadas luego de la suspensión del tratamiento. Aunque este estudio es demasiado pequeño para evaluar la ocurrencia de fracturas, los hallazgos pueden alertar sobre el potencial riesgo de suspender el tratamiento en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada.

CL10. Efectos de la multiparidad sobre la masa ósea y la expansión perióstica

Lozano MP,¹ Rey M,¹ Martínez MP,¹ Bomarito MJ,¹ Medina E,² Pozzo MJ,¹ Claus Hermberg H¹

1. Servicio de Endocrinología. 2. Servicio de Densitometría Ósea. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: numerosas variables fisiológicas se alteran durante el embarazo y la lactancia configurando un nuevo escenario, normal para esa instancia de la vida de la mujer. El metabolismo fosfocálcico y el esqueleto no escapan a esos cambios. Las investigaciones relativas a posibles efectos alejados del embarazo, en especial en la menopausia, han dado resultados contradictorios, probablemente debido a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas. A esto se agrega la inconsistencia de la DMO (DMO = CMO/Área) por DXA para capturar cambios en la masa ósea de acuerdo con el proceso que la determina. La DMO no informa si sus modificaciones son solo el resultado del balance de la remodelación ósea o si es la expresión de un proceso combinado de esta con la aposición ósea subperióstica. Ésta eventualidad podría explorarse analizando simultáneamente DMO, CMO y área de cada región. **Objetivo:** relacionar los parámetros previamente descriptos con el antecedente de paridad, tendiente a obtener información con respecto a eventual expansión perióstica vinculada al embarazo, en una población de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas menores de 60 años y de características demográficas homogéneas. **Material y métodos:** estudio transversal retrospectivo. De las DMO realizadas por DXA entre enero y marzo de 2016, se seleccionaron 101 mujeres entre 45 y 60 años y que hubiesen contestado en el cuestionario de rutina el ítem “número de hijos” y se las dividió en 4 grupos: G0: sin hijos, G1: 1 hijo, G2: 2 hijos y G3: 3 a 14 hijos. Se midieron DMO, CMO y área de la región lumbar (L1-L4), cuello femoral (CF), fémur total (FT) y subregión diafisaria (RD). Se efectuó test de ANOVA para cada una de estas variables. También se efectuaron comparaciones de medias en grupos creados “ad hoc” por prueba t de Student y análisis de covarianza para potenciales confundidores como edad, peso y talla. **Resultados:** composición de los grupos: G0 N: 18, G1 N: 25, G2 N: 24 y G3 N: 34. ANOVA fue significativo para DMO de L1-L4 ($p = 0,020$) y cuello femoral ($p = 0,015$). El grupo de 3 o más hijos presentó una media significativamente más elevada que los demás grupos, los que a su vez no mostraban diferencias entre sí en las posteriores pruebas bivariadas. En función de estos resultados exploratorios se dividió a la población en dos grupos: < 3 y ≥ 3 hijos. Las siguientes variables presentaron diferencias significativas (< 3 hijos vs. ≥ 3 hijos, p t de Student): DMO L1-L4: $1,064 \pm 0,17$ vs. $1,131 \pm 0,15$ g/cm² ($p = 0,03$); CMO L1-L4: 53 ± 9 vs. $60,4 \pm 10$ g ($p = 0,001$); Área L1-L4: $50,6 \pm 5$ vs. 53 ± 4 cm² ($p = 0,01$); CMO CF: $4 \pm 0,6$ vs. $4,35 \pm 0,5$ g ($p = 0,019$); CMO RD: $14,9 \pm 2,3$ vs. 16 ± 2 g ($p = 0,04$); Área RD: $13,9 \pm 0,9$ vs. $14,3 \pm 0,013$ cm² ($p = 0,018$). A pesar que DMO no mostró diferencias en cuello femoral y subregión diafisaria, si las hubo en CMO de ambas regiones y en Área de subregión diafisaria. En fémur total no hubo diferencias en ninguno de los parámetros. **Conclusiones:** la multiparidad de 3 o más embarazos tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea que se prolonga por lo menos hasta los 60 años y que se expresa de modo diferente en la DMO, el CMO y el Área. El aumento del Área en algunas regiones implica además un aporte óseo estructural de especial significado biomecánico.

**CL11. Efectos del $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D₃ en células de rabdomiosarcoma a nivel del ciclo celular Irazoqui AP, Buitrago CG***INBIOSUR (UNS-CONICET). Bahía Blanca, Argentina*

Nuestro grupo de trabajo ha abierto recientemente una nueva línea de investigación sobre las acciones del $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D₃ (1,25D) en células de rabdomiosarcoma. Esta patología es un tipo de cáncer de tejido blando que afecta el músculo esquelético y también el hueso, predominantemente en niños y ancianos. Los tratamientos para este tipo de enfermedad no han avanzado en los últimos 30 años. En este trabajo de investigación utilizamos la línea celular RD de rabdomiosarcoma humano y evidenciamos que la hormona provoca cambios interesantes en el ciclo celular. Nuestros datos indican que 1 nM de 1,25D disminuye significativamente la cantidad de células vivas a 72 horas de tratamiento (respecto del control). Al analizar las fases del ciclo celular por citometría de flujo se observa que la hormona disminuye la cantidad de células en fase S (a 48 y 72 horas de tratamiento) con un concomitante aumento del número de células en fase G0/G1. Esto revela que el 1,25D controla la proliferación de células de rabdomiosarcoma. Para profundizar estos resultados se estudió además el comportamiento de proteínas clave del ciclo celular mediante ensayos Western blot. Se determinó que 72 horas de tratamiento con 1,25D inducen un aumento en la expresión de ciclina D1 y ciclina D3 en células RD. De relevancia, se evidenció que la hormona aumenta los niveles proteicos de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas. Nuestros resultados indican que la hormona regula el ciclo celular de células de rabdomiosarcoma y esto nos abre las puertas para investigar, en profundidad, la modulación de diferentes cascadas de señalización involucradas en la inhibición de la proliferación en estas células de cáncer ejercida por el 1,25D.

CL12. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo**Mansur JL,¹ Giacoia E,² Costanzo PR³**

1. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. 2. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". 3. Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO)

Introducción: la obesidad materna es considerada un factor de riesgo para el déficit de vitamina D y ambos factores (obesidad y déficit de vitamina D) predisponen a patologías materno-fetales. En nuestro país existe una amplia variación estacional de los niveles de vitamina D, pero no está aclarado si la suma de ambos factores (obesidad y estacionalidad) aumenta el riesgo de tener déficit de aquella. **Objetivo:** comparar niveles de vitamina D en embarazadas de alto riesgo en tercer trimestre teniendo en cuenta variación estacional (invierno-verano) y el índice de masa corporal (IMC). **Método:** estudio de corte transversal. Se evaluaron pacientes en tercer trimestre de embarazo de alto riesgo, definido por la presencia de disfunción tiroidea, diabetes pregestacional, hipertensión inducida por el embarazo o diabetes gestacional. Se consideró: edad, semana de embarazo, IMC, estación del año (invierno/verano) y medición de 25(OH) vitamina D (25OHD). Las pacientes no recibieron suplemento previo. Se definió obesidad con IMC: ≥ 30 kg/m². Según nivel de 25OHD, se clasificó en: deficiencia severa: ≤ 10 ng/ml, deficiencia: 10,1-19,9 ng/ml, insuficiencia: 20-29,9 ng/ml y suficiencia ≥ 30 ng/ml. **Análisis estadístico:** los datos fueron analizados utilizando InStat Statistical Software (GraphPad®, versión 3.01, San Diego, CA); se utilizaron como pruebas estadísticas: prueba de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión lineal. Los datos se presentan como $\bar{X} \pm \text{DE}$. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** 60 mujeres embarazadas de $30,1 \pm 6,3$ años, en tercer trimestre ($31,2 \pm 4,3$ semanas) 1) Los valores de 25OHD fueron menores en invierno ($n=19$) vs. verano ($n=41$): $10,7 \pm 3,5$ vs. $26,3 \pm 8,2$ ng/ml ($p < 0,0001$), respectivamente; no se observaron diferencias en edad, semana de embarazo e IMC. 2) Comparando los niveles de 25OHD en invierno vs. verano, la prevalencia de pacientes con deficiencia severa fue: 47,4% vs. 2,5% ($p < 0,0001$), deficiencia: 94,7% vs. 17,1% ($p < 0,0001$), insuficiencia: 100% vs. 61% ($p = 0,001$), respectivamente. Ninguna paciente tuvo niveles de suficiencia en invierno v. 39% en verano. 3) Las pacientes obesas ($n=22$) tuvieron menores niveles de 25OHD vs. no obesas ($n=38$): $18,0 \pm 9,1$ vs. $23,4 \pm 10,3$ ng/ml ($p = 0,04$), respectivamente. 4) Al analizar según IMC y estación del año, las obesas tuvieron menor 25OHD en comparación con no obesas tanto en invierno: $8,9 \pm 1,4$ vs. $11,8 \pm 3,9$ ng/ml ($p = 0,03$), como en verano: $22,2 \pm 7,9$ vs. $28,7 \pm 7,6$ ng/ml ($p = 0,01$), respectivamente. Se halló una correlación negativa entre IMC y 25OHD en verano ($r: -0,24$, $p = 0,028$) y no se halló correlación entre IMC y 25OHD en invierno. 5) Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD < 20 ng/ml según estación e IMC, en verano se encuentran diferencias significativas entre obesas y no obesas: 33,3% vs. 7,7% ($p = 0,049$), respectivamente; en invierno no se hallaron diferencias: 100 % vs. 91,6%, respectiva-

mente. Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD <30 ng/ml no se observan diferencias en invierno ni en verano entre pacientes obesas y no obesas. Conclusiones: las embarazadas de alto riesgo en el tercer trimestre tienen valores de vitamina D significativamente más bajos en invierno que en verano y en obesas que en no obesas. Las pacientes con obesidad y durante el invierno deben ser consideradas con muy alto riesgo de déficit de vitamina D.

CL13. Niveles de 25-hidroxi-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Brance ML,^{1,2} Ramírez Stieben LA,³ Dobry R,³ Anca L,³ González A,³ López MI,³ Bayo S,³ Sánchez A,⁴ Brun LR²

1. Centro de Reumatología de Rosario. 2. Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. 3. Servicio de Endocrinología del Hospital Español de Rosario. 4. Centro de Endocrinología de Rosario.

Se ha demostrado que bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) han sido asociados con insulinoresistencia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DM2). Además, los pacientes DM2 presentan incremento en el riesgo de fractura. El objetivo de este trabajo fue estudiar los niveles de 25OHD, la densidad mineral ósea (DMO) y la presencia de fracturas vertebrales (FxV) en pacientes con DM2. Se realizó un estudio observacional en el cual se incluyeron 91 pacientes mayores de 18 años de ambos sexos de la ciudad de Rosario (32°52'18"S), 51 pacientes con diagnóstico de DM2 y 40 como grupo control (GC). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia, collagenopatías, enfermedades autoinmunes, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica o suplementados con vitamina D. La determinación de 25OHD total se realizó por quimioluminiscencia (enero-marzo 2016). La DMO (g/cm²) se determinó por DXA (Lunar Prodigy). Las fracturas vertebrales se evaluaron mediante radiografías de columna dorsolumbar (clasificación de Genant). Los resultados se expresan como media±EE. La comparación entre los grupos se realizó con el test de Mann-Whitney, las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman y las tablas de contingencia con la prueba de χ^2 . Resultados: el grupo DM2 (n=51), constituido por 33 mujeres (30 posmenopáusicas) y 18 hombres presentó 59,86±1,57 años, 7,51±0,94 años de diagnóstico de diabetes, 82,3% con síndrome metabólico y HbA_{1c} promedio de 7,45±0,24%. En el grupo control (n=40) se incluyeron 33 mujeres (26 posmenopáusicas) y 7 hombres con 59,68±3,12 años. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la edad, edad de menopausia, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, urea, creatinemia, albuminemia, TGP, TGO y fosfatemia. En DM2 se observó mayor índice de masa corporal (GC=26,80±0,83, DM2=34,20±0,87 kg/m², p<0,0001) y mayor porcentaje de obesos y con sobrepeso (prueba de χ^2 , p<0,0001). La DMO (g/cm²) fue significativamente mayor en DM2 (L1-L4: GC=0,936±0,049, DM2=1,097±0,139, p=0,04; cuello femoral: GC=0,759±0,025, DM2=0,842±0,028 g/cm²; p=0,02). Sin embargo, la prevalencia de FxV fue significativamente mayor en DM2 (prueba de χ^2 , RR: 2,9, p=0,02). La 25OHD fue significativamente menor en DM2 (GC=27,0±1,8, DM2=21,4±1,0 ng/ml, p=0,01) sin diferencias entre pacientes con FxV y sin ella. Además, en DM2 se halló mayor proporción de pacientes con deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml): GC=25%, DM2= 49%, p=0,02. La calcemia mostró diferencias (GC=9,3±0,08, DM2=10,0±0,11 mg/dl, p<0,0001) pero sin correlación con los niveles de 25OHD. La 25OHD sí mostró correlación negativa con el IMC (r= -0,25) pero no con la edad de los pacientes. Cuando se compararon los pacientes diabéticos según presentaran SM (n=42) o no (n=9), el grupo sin SM mostró significativamente menor edad e IMC, mayores niveles de 25(OH)D (con SM=27,56±2,26; sin SM=20,12±1,076 ng/ml). El índice triglicéridos/HDL, marcador indirecto de insulinoresistencia, fue significativamente mayor en DM2 (GC=2,1±0,2, DM2=4,1±0,4) y correlacionó significativamente con la HbA_{1c} (r=0,39). Si bien sin diferencia estadística, los pacientes con deficiencia de 25OHD presentaron mayor índice triglicéridos/HDL (3,8±0,6 vs. 2,8±0,2). Se concluye que los pacientes DM2 presentan menores niveles de 25OHD, con mayor porcentaje de pacientes en el rango de deficiencia y mayor prevalencia de fracturas vertebrales a pesar de tener mejor DMO.

CL14. La fructosa produce estrés oxidativo y disminuye la absorción intestinal de calcio

Rodríguez VA, Rivoira MA, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni NG

Laboratorio "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA. CONICET- Universidad Nacional de Córdoba

El síndrome metabólico (SM) es una enfermedad de alta prevalencia que afecta aproximadamente al 25% de la población adulta del mundo. Es una combinación de factores de riesgo cardiovascular como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. La fructosa (FRU) es un azúcar altamente lipogénico que tiene importantes efectos metabólicos en el hígado y se ha asociado con muchos



de los componentes del SM. La naringina (NA) es un flavonoide glicosilado natural que posee numerosas propiedades biológicas antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la FRU y del tratamiento con el antioxidante NA sobre el estado redox duodenal y la absorción intestinal de calcio. Se utilizaron tres grupos de ratas Wistar machos de dos meses de edad: 1) controles; 2) FRU: se les suministró diariamente FRU al 10% (P/V) en el agua de bebida durante 30 días consecutivos; 3) FRU+NA: al tercer día del suministro de FRU se inyectaron diariamente 40 mg/kg de peso corporal de NA. Se midió la absorción intestinal de Ca^{+2} por la técnica del asa intestinal ligada *in situ* y la captación de Ca^{+2} en enterocitos maduros. El contenido de glutatión (GSH), las actividades de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y fosfatasa alcalina (FA) y los niveles de anión superóxido (O_2^-) duodenal se midieron por espectrofotometría. Los resultados revelaron que la ganancia de peso, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y los triglicéridos séricos fueron significativamente mayores en las ratas que consumieron FRU en comparación con los de las ratas controles. Estos parámetros se normalizaron con el tratamiento con NA. Tanto la absorción intestinal de Ca^{+2} como la captación del catión por los enterocitos y la actividad de FA disminuyeron en las ratas FRU en comparación con las controles, efectos que se revirtieron con NA. Las ratas FRU exhibieron valores de GSH menores que los correspondientes de las ratas controles, mientras que NA aumentó el contenido de GSH en comparación con el de las ratas controles y FRU. La actividad de SOD y CAT disminuyó en las ratas FRU en relación con la de las controles, y NA evitó la disminución producida por FRU. Los niveles de O_2^- aumentaron en las ratas FRU en comparación con los de los controles, y NA previno dicho aumento. En conclusión, el SM producido por el suministro de FRU produce inhibición de la absorción intestinal de Ca^{+2} debido, al menos en parte, a la generación de estrés oxidativo. Dado que NA tendría la capacidad de estimular la síntesis de GSH y mejorar el estado redox intestinal, puede proteger el intestino del efecto inhibitorio de la absorción del catión provocada por la ingesta de FRU.

CL15. Efectos del tratamiento con vitamina D sobre marcadores de riesgo cardiovascular, en una muestra de pacientes adultos mayores ambulatorios con insuficiencia de vitamina D

Sedlinsky C, Schurman L, Mingote E, Frid S, Morosán Y, Rosmarín M, Rosenfarb J, Sforza N, Fernández AC, Clemente R, Blanc E, Faingold MC

U. A. "Dr. César Milstein"

Objetivos: evaluar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos de reemplazo de vitamina D, a través del dosaje de 25OHD y PTH, y los cambios en los valores séricos de glucemia, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos antes y después del tratamiento con vitamina D, en adultos mayores con hipovitaminosis D. Material y métodos: estudio retrospectivo, de corte transversal en el cual se incluyeron 132 pacientes (126 mujeres, 95,5% y 6 hombres, 4,5%), media de edad, $74,01 \pm 7,6$, ambulatorios, que concurren a nuestro servicio de endocrinología y metabolismo, mediante la revisión de historias clínicas. Los pacientes seleccionados fueron aquellos que presentaban hipovitaminosis D (25OHD < 30 ng/dl) y a los cuales se les había estudiado el metabolismo mineral y parámetros de riesgo cardiovascular. Se recabaron datos de mediciones séricas de 25OHD, PTH, glucemia, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos antes y después de recibir tratamiento con vitamina D2 o D3 en diferentes esquemas, basal y a 12 meses de tratamiento. Los tratamientos prescritos fueron 100.000 UI por mes de colecalciferol o 4800 UI/día de ergocalciferol. Para el análisis estadístico se utilizó t-test para muestras pareadas y no pareadas y correlación de Pearson, con un nivel de significación < 0,05. Resultados: los valores de 25OHD, PTH, glucemia, colesterol, HDL, LDL y triglicéridos en la población total, basal y 12 meses postratamiento se encuentra en la siguiente Tabla:

	Basal	Post	p
25OHD (ng/ml)	17,05±6,42	39,96±12,01	<0,0001
PTH (pg/ml)	54,74±27,90	46,29±22,69	0,08
Glucemia (mg/dl)	94,39±15,8	96,31±15,43	0,47
Colesterol (mg/dl)	211,55±39,3	203,35±36,9	0,21
LDL (mg/dl)	135,36±37,6	118,86±36,2	<0,02
HDL (mg/dl)	55,63±17,9	57,55±13,6	0,16
Triglicéridos (mg/dl)	125,52±66,4	123,66±57,6	0,88

Se correlacionaron los valores de 25OHD y PTH basales de toda la población y se obtuvieron una correlación negativa significativa ($r = -0,30$, $p = 0,0004$) y, luego del tratamiento con vitamina D, una correlación negativa pero no significativa ($r = -0,14$, $p = 0,34$). Conclusiones: en nuestra población de adultos

mayores con hipovitaminosis D, observamos que los pacientes alcanzaron niveles normales de vitamina D, con diferentes esquemas terapéuticos de vitamina D2 o D3. Al correlacionar los valores de 25OHD y PTH, esta fue inversa y significativa solamente antes del tratamiento con vitamina D. Los valores de PTH disminuyeron con respecto de los pretratamiento, pero sin alcanzar significación estadística. Con respecto a los parámetros de riesgo metabólico evaluados, solo observamos una disminución estadísticamente significativa de los valores LDL colesterol en nuestra población de adultos mayores. Dado que dicho parámetro es de importante valor predictivo de riesgo cardiovascular, se deberá estudiar en esta población si existe modificación en la tasa de eventos cardiovasculares al suplementar a valores de suficiencia de vitamina D.

CL16. Evidencia original de una reducción diferencial del anabolismo insulínico en huesos, músculos y tejido adiposo en mujeres premenopáusicas hiperinsulinémicas normoglicémicas

Capozza RF, Ulla MR, Sánchez A, Noccioolino LM, Ferretti JL, COUNTRY GR

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). UNR, Rosario. Centro de Endocrinología y Osteopatías Médicas, Córdoba. Centro de Endocrinología, Rosario

Objetivos: no está bien establecido si el deterioro anabólico producido por la insulinoresistencia (IR) afecta por igual músculos, tejido graso y huesos en seres humanos adultos. Este estudio intentó definirlo analizando la relación densitométrica entre las masas mineral (y) y magra (x) [CMO vs. LM] del cuerpo entero de 69 mujeres IR (hiperinsulinémicas euglicémicas) premenopáusicas menstruantes de 20 a 50 años, Z-scoreada contra una referencia de 300 mujeres normales comparables, en función de la insulinemia basal (InsB), el índice HOMA de IR, y el índice de masa corporal (IMC), distinguiendo grupos con IMC<25 (n=11), IMC=25-30 (18) y IMC>40 (40). Resultados: en las mujeres IR, la pendiente de la relación [CMO vs. MM] fue similar a la de la referencia (ANCOVA, n.s.), pero su ordenada fue aproximadamente 0,5 Z-score más baja (correspondiente a unos 150 g menos de CMO corporal para la misma MM; ANCOVA, $p<0,001$). Esto podría reflejar tanto una reducción del CMO en las IR (desplazamiento de la curva hacia abajo) como un incremento de la MM (desplazamiento a la derecha), o ambas cosas. Las pacientes con IMC más altos respetaron la pendiente de la relación [CMO vs. MM] del grupo, pero desplazándose a la derecha y arriba en los gráficos, es decir, hacia valores proporcionalmente más altos de ambos, CMO y MM (*Cluster analysis*, $p<0,001$). Los Z-scores de [CMO vs. MM] de las pacientes se redujeron en proporción logarítmica con la InsB y con el HOMA, especialmente para IMC >25. Los valores de CMO, muy dispersos, no se asociaron con la InsB ni con el HOMA, a cualquier valor del IMC. En contraste con el CMO, la MM correlacionó positivamente con la InsB y con el HOMA (MM vs. InsB: $r=0,370$, $p<0,05$ para IMC=25-30, y $r=0,407$, $p<0,01$ para IMC>30; MM vs. HOMA: $r=0,365$ para IMC=25-30, $p<0,05$, y $r=0,413$, $p<0,01$ para IMC>30), y el IMC (>25) interactuó en forma directa con las ordenadas de las curvas, que fueron más altas para IMC>30 que para IMC=25-30 (ANCOVA, $p<0,001$ ambas). Conclusiones: los resultados muestran: 1) que la IR tendió a reducir, leve pero significativamente, los Z-scores de la relación [CMO vs. MM], en proporción con la intensidad del trastorno metabólico evaluada por la InsB y el HOMA, como resultado de un incremento de la MM antes que por una reducción del CMO y 2) que el IMC, por encima del valor 25, creció proporcionalmente con la MM mucho más claramente que con el CMO. Interpretación: A) en las mujeres estudiadas empleando este modelo, el exceso de insulina circulante provocaría, pese a la resistencia, cierto anabolismo muscular y graso, en proporción con su intensidad; B) el CMO total no parece indicar un incremento paralelo del anabolismo óseo, pero la dispersión de sus valores y la escasa representatividad del hueso trabecular en ellos impiden asegurar que la resistencia ósea a la insulina sea homogénea en todo el esqueleto. C) De todos modos, esto sugeriría en forma original que, al menos en las mujeres fértiles, la IR afectaría el anabolismo insulínico más claramente en el esqueleto (globalmente considerado) que en la musculatura o en el tejido adiposo, en los términos antropométricos evaluados.

CL17. Evaluación del tejido óseo trabecular en ratones *knock-out* de fosfatasa alcalina intestinal **Brun LR,¹ Lombarte M,¹ Cornejo A,¹ Villarreal L,¹ Millán JL,² Rigalli A¹**

1. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

2. Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, Estados Unidos

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



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

CL18. Fracturas vertebrales múltiples post suspensión de denosumab

Buttazzoni M, Galich AM

Sector Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires

Los tratamientos para osteoporosis (OP) se indican por tiempo limitado para balancear riesgo y beneficio. El denosumab (Dmab) determina incrementos de la densidad mineral (DMO) en forma sostenida. Su mecanismo de acción es reversible y se ha descrito aumento del remodelado óseo (RO) después de la suspensión con descenso de DMO. Presentamos dos pacientes con fracturas vertebrales múltiples (FVM) al suspender Dmab. Caso 1: mujer de 72 años, que consultó por OP vertebral a los 62 años. Recibió tratamiento irregular, con bifosfonatos (BP) orales y ranelato de estroncio sin respuesta. Tenía antecedentes de tabaquismo e hipercalcemia. Recibió Dmab 60 mg/semestral, colecalciferol 100.000 UI trimestral, indapamida 2,5 mg/día y calcio 750 mg/día durante 2,5 años. Presentaba datos normales de vitamina D (VD), parathormona (PTH), fosfatasa alcalina total (FAL, VN hasta 100 UI/ml) y ósea (FAO, VN hasta 14 UI/ml), C-telopéptidos (CTX, VN hasta 570 pg/ml), calcio (ca, VN 8,5-10,5 mg/dl). La DMO (g/cm^2) L1-L4: 0,929 T-score -2,1 y cuello femoral (CF) 0,859, T-score -1,0, cadera total (CT) 0,832, T-score -1,4. Debido a osteopenia se decidió suspender Dmab y administrar ácido zoledrónico 5 mg (AZ), que no recibió. A 7 meses de la última dosis de Dmab: dorsalgia intensa ante mínimo movimiento. Resonancia nuclear magnética (RNM): fracturas en D6 y D9. Se le realizó vertebroplastia con mejoría parcial y transitoria del dolor. A los 2 meses, fractura de D10. Se descartaron causas secundarias. El laboratorio mostró alta remodelación, calcio 10,1, FAL 144, CTX 1100, FAO 25,6. Radiografías: múltiples fracturas vertebrales. Centellograma óseo (CO): hipercaptación en 4 vértebras dorsales. Se indicó AZ 5 mg, sin mejoría del dolor. Presentó nuevas fracturas (D5 y D8). Perdió 6 cm de talla. Caso 2: mujer de 61 años derivada por fractura vertebral aguda. Dorsalgia aguda pos-esfuerzo leve 2 meses antes. Se medicó con AINE. A los 15 días, nueva dorsalgia pos-actividad

habitual. Se diagnosticó FVM por RNM. Presentaba antecedentes maternos de OP. Había recibido tratamiento por OP densitométrica en la posmenopausia inmediata (47 años) con alendronato 70 mg/semana durante 7 años y luego ibandronato 150 mg/mes por 2 años. Posteriormente Dmab 60 mg semestrales, 5 dosis. Su bioquímica era normal: FAL 89 UI, CTX 64. DMO L1-L4 0.907, T-score -2,3, CF 0,666, T-score -2,6, CF 0,769, T-score -1,9, sin cambios respecto de la anterior. Se suspendió Dmab y a los 10 meses de la última inyección consultó por dorsalgia con fracturas: D10 y 12, L2 y 3. Perdió 5 cm de talla. CO: hipercaptación en 5 vértebras. Se descartaron causas secundarias. Presentaba VD y PTH normales, calcio 10,3, FAL 118, CTX 636. También se consideró FVM postsuspensión Dmab. Se indicó BP. Conclusiones: hemos observado 2 pacientes con evidencias bioquímicas de alto remodelado óseo tras la suspensión de Dmab y desarrollo de fracturas vertebrales agudas en cascada. Este rebrote del remodelado es poco frecuente y tal vez exista alguna predisposición especial. Es una situación grave por el intenso dolor y las alteraciones somáticas relacionadas con la pérdida aguda de talla. Nuestras pacientes presentaron un cuadro similar al descripto en la literatura: fracturas vertebrales múltiples entre 6 y 12 meses luego de la última dosis de Dmab. Es nuestro objetivo alertar sobre esta situación y sugerimos tratamiento con BP al suspender Dmab.

CL19. El alendronato modula favorablemente procesos celulares y moleculares implicados en la calcificación/remodelado vascular

Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL

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

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



CL20. Efecto de diferentes dosis de ácido zoledrónico sobre el hueso de ratas en crecimiento Lupión PM, Brun LR, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario

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

T	15 días				30 días			
D	0	2,5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
LF (mm)	23,7±0,06 ^a	23,6±0,5 ^a	23,6±0,6 ^a	23,8±0,1 ^a	28,4±0,9 ^b	28,7±0,3 ^b	28,3±0,5 ^b	27,6±0,3 ^c
BV/TV (%)	29,0±11,7	31,0±9,6	41,1±0,6	49,9±9,5	31,4±7,1	39,2±6,3	50,2±7,4	50,1±2,0
ICI	0,35±0,11	0,63±0,40	0,41±0,01	1,05±0,06	0,59±0,39	0,78±0,28	1,64±0,51	2,70±1,18
NDX (%/mm)	9,0±10,8	18,7±22,8	12,6±5,7	86,9±40,8	14,3±16,7	37,5±20,0	128±103	207±91
FF (N)	25,5±5,9 ^a	37,6±35,1 ^a	53,5±22,9 ^a	37,8±25,5 ^a	35,8±7,9 ^a	107±35,1 ^b	111±34,1 ^b	126±33,6 ^b
R (N/mm)	162±99 ^a	197±142 ^a	255±133 ^a	155±110 ^a	209±84 ^a	572±291 ^{ab}	885±534 ^{bc}	1085±813 ^c

Al menos una letra diferente entre líneas indica diferencias significativas.

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

CL21. Primera evidencia de que el signo del control mecanostático óseo (relevante para la transición de osteopenias a osteoporosis) puede ser sitio-dependiente.**Nocciolino LM, Cointry GR, Luscher SH, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF***Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). UNR, Rosario; Manchester Metropolitan University, Manchester, UK; German Space Agency (DLR). Colonia, Alemania.*

Se acepta que la traducción de una osteopenia (carencia simple de masa ósea) a una osteoporosis (fragilidad osteopénica) no depende de la magnitud del déficit de masa, sino del grado de adecuación del diseño óseo al uso mecánico por el *mecanostato*, un proceso que se supone homogéneo en todo el esqueleto móvil. Sin embargo, hemos demostrado que la inmovilización prolongada afecta la estructura tibial humana, pero no la peronea, y que distintos tipos de entrenamientos del pie determinan tanto una rigidización como una flexibilización de distintas regiones del peroné, según el caso. Esta variación del signo (rigidizante/flexibilizante) de la respuesta local del *mecanostato* al entorno mecánico sugirió que la transición de osteopenia a osteoporosis respondería a reglas diferentes en distintas regiones esqueléticas, con fuertes implicaciones para la evaluación no invasiva de la llamada "calidad ósea" en la clínica. Apoyando esta novedosa hipótesis, el análisis tomográfico (pQCT, 18 scans/individuo) de las piernas de 20 hombres y 20 mujeres de 25-35 años mostró que el entrenamiento en carrera (10/10 sedentarios/entrenados por grupo, >10 km 3/sem, >11 años), en las tibias, redujo la vDMO cortical (vCtD) y mejoró los momentos de inercia (MI's) para flexión y torsión y los Índices de resistencia ósea (BSI's = $MI \cdot vCtD$) en todo el hueso (ANOVA, $p < 0,001$ siempre); pero en los peronés, *aumentó* la vCtD distal y *redujo* la proximal; *mejoró* los MIs para flexión anteroposterior, los *redujo* para flexión lateral y los *mantuvo* para torsión proximalmente, y los *redujo a todos* distalmente; además, deterioró todos los BSI's ($p < 0,05$ a $p < 0,001$). Las correlaciones entre MI's (y) y vCtD (x) (curvas negativas de "distribución/calidad", d/c, que hemos desarrollado (Capozza, JMNI 2013) para evaluar la eficacia de distribución del tejido cortical disponible (MI's) por el *mecanostato* en función inversa de su rigidez local (paralela a la vCtD), *en las tibias* mostraron coeficientes r máximos hacia las mediodiáfisis de ambos huesos (0,4-0,8, $p < 0,05$ a $p < 0,001$) y mínimos hacia ambos extremos (<0,4, ns), y *en los peronés* fueron máximos en las mediodiáfisis y en ambos extremos (0,6-0,9, $p < 0,001$), y mínimos hacia el centro de las hemidiáfisis distal y proximal (0,1-0,5, $p < 0,05$ o ns). En general, el entrenamiento rigidizó las tibias, con buen estado funcional del *mecanostato*, pero flexibilizó los peronés, con un comportamiento irregular del sistema. La respuesta tibial satisfizo lo esperado, tanto respecto de su estructura (rigidización) como del funcionamiento del *mecanostato* (aceptable); pero los cambios peroneos fueron estructuralmente inversos a lo esperado (flexibilización), con un *mecanostato* muy eficaz en mediodiáfisis y extremos, pero menos o nada eficaz en el centro de las hemidiáfisis distal y proximal. En consonancia con estudios previos del peroné normal (Cointry, Bone 2016), esto sugiere que tanto la eficacia como el signo de la respuesta del *mecanostato* al entorno mecánico pueden variar de un hueso a otro, y aun entre regiones de un mismo hueso. Las adaptaciones morfológicas de los osteocitos a los regímenes de estrés en distintas regiones esqueléticas (Vatsa, Bone 2008) y estudios filogenéticos (Barnett, J Anat 1953) apoyan esta idea. Si así fuera, la traducción biomecánica de osteopenia a osteoporosis respetaría una especificidad regional que afectaría la ya complicada evaluación clínica no invasiva de la resistencia ósea.

CL22. La formación de osteoclastos gigantes es un efecto temprano del alendronato en animales experimentales**Rodas JA, Mandalunis PM, Escudero ND***Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires*

Para el tratamiento farmacológico de varias patologías óseas, los fármacos de elección son los bifosfonatos (BF) ya que disminuyen la reabsorción ósea. Sin embargo, está descripto en la bibliografía que la administración prolongada de BF no solo no disminuye el número de osteoclastos como se esperaría, sino que provoca células morfológicamente alteradas, con aumento de tamaño e hipernucleación. Dichas células han sido denominadas "osteoclastos gigantes" por algunos autores, y poco se sabe sobre su ciclo vital. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido determinar *in vivo* si la administración de una dosis única de alendronato produce tempranamente alteraciones en los osteoclastos. Material y métodos: se utilizaron 28 ratas Wistar hembra de 2 meses de edad. Al inicio de la experiencia se administró una única dosis de alendronato (ALN, 0,3 mg/kg) o vehículo (VEH). Un grupo de animales fue eutanasiado a las 48 horas y otro grupo a los 7 días quedando conformados así 4 grupos: ALN 48h, VEH 48h, ALN 7d y VEH 7d. A cada animal se le extrajeron ambas tibias, las cuales fueron fijadas en formol *buffer* por 48 horas, descalcificadas y procesadas histológicamente para la obtención de 2 cortes orientados longitudinalmente a nivel de la epífisis proximal. Un corte se coloreó con hematoxilina y eosina para el estudio histomorfométrico



en un área subcondral determinada. Los parámetros histomorfométricos evaluados fueron: número de osteoclastos (Oc.N), número de núcleos por osteoclasto (N.Nu/Oc), volumen celular de los osteoclastos (Oc.Cv) y porcentaje de osteoclastos con morfología apoptótica (% Oc.Ap). En el corte restante se realizó la detección histoquímica de TRAP para evaluar el porcentaje de osteoclastos positivos para la enzima (% Oc TRAP+). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el test de ANOVA de dos vías. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. Resultados: los valores obtenidos en todos los parámetros descriptos se detallan en la Tabla.

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

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

CL23. Análisis de los cambios en el hueso cortical y trabecular mediante DXA-3D en mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca, luego de un año de dieta libre de gluten

Longobardi V,^{1,3} Zanchetta MB,^{1,3} Humbert L,² Martelli Y,² Sesta M,¹ Bogado C,¹ Zanchetta JR^{1,3}

1. IDIM. 2. GALGO Medical, Barcelona, España. 3. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador, Argentina

Previamente hemos encontrado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en huesos periféricos, en mujeres con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico con tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT). Hasta ahora, no hay datos de la evaluación de hueso cortical y trabecular en el fémur proximal, utilizando DXA-3D en pacientes con EC. Objetivo: analizar el efecto a largo plazo de la dieta libre de gluten (DLG) en el hueso cortical y trabecular, utilizando DXA-3D, en pacientes con EC. Diseño: Se incluyeron 25 mujeres premenopáusicas con EC de reciente diagnóstico. Se realizó DXA de cadera (Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare; Estados Unidos) al diagnóstico de la EC (basal) y después de un 1 año de DLG. Los cambios en el hueso cortical y trabecular entre el valor basal y el seguimiento luego de la DLG se analizaron con el software de DXA-3D (Galgo médica, Barcelona, España), con el cual –a partir de la imagen de DXA del fémur– se obtiene un modelo tridimensional, sujeto específico, de la forma y la densidad del fémur, que permite cuantificar la DMO volumétrica (DMOV), el volumen y el contenido mineral óseo (CMO) a nivel integral, trabecular y cortical, y también evalúa la distribución del espesor cortical. Los cambios entre las mediciones basales y luego de un año de DLG se realizaron mediante el test de Student. Resultados: la edad media de las pacientes al inicio del estudio fue de 30,4±8,6 años. Se encontró un aumento estadísticamente significativo de la DMOv integral (13,0 mg/cm³, +4,0%, p=0,008) y DMOv trabecular (19,3 mg/cm³, +14,8%, p=0,022) en toda la región de interés del fémur. Sin embargo, los cambios no fueron significativos para la DMOv cortical (p=0,95). Se encontraron resultados similares para la masa ósea con un aumento de CMO trabecular (1,0 g, +16,9%, p=0,003), sin cambios significativos en la corteza (0,0 g, p=0,97), ni en el grosor cortical (-0,01 mm, p=0,77). Conclusión: el análisis DXA-3D de las pacientes con EC incluidas en este estudio mostró que 1 año de tratamiento con DLG se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la DMOv trabecular y el CMO trabecular, sin ningún cambio significativo en el sector cortical.

CL24. Mejoría persistente de la microarquitectura ósea trabecular luego de 3 años del inicio de dieta libre de gluten: estudio longitudinal prospectivo en mujeres con enfermedad celíaca**Zanchetta MB,^{1,3} Longobardi V,^{1,3} Costa F,² Silveira F,¹ Bogado C,¹ Bai JC,² Zanchetta JR^{1,3}**

1. IDIM. 2. Hospital de Gastroenterología "Dr. B. Udaondo". 3. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador

Anteriormente hemos identificado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular en pacientes con enfermedad celíaca (EC) de reciente diagnóstico mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT). Objetivo: describir los cambios en la microarquitectura ósea evaluada por HR-pQCT después de 3 años del inicio de dieta libre de gluten (DLG) en un grupo de mujeres premenopáusicas con EC. Diseño: se estudiaron en forma prospectiva 31 mujeres premenopáusicas con reciente diagnóstico de EC (basal) y luego de 1 año y 3 años del inicio de la DLG. El estudio incluyó HR-pQCT de radio y tibia distal (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza), densitometría ósea y evaluación bioquímica (marcadores óseos y serología específica para EC). Los cambios significativos entre los distintos tiempos de evaluación fueron analizados con un diseño de la prueba de ANOVA. Resultados: después de 3 años del inicio de la DLG (tiempo medio de seguimiento: 35,1±3,6 meses) completaron la evaluación 24 pacientes. En el control a los 3 años, la edad media fue de 34±8,8 años y el IMC de 24,6±6,8 (IMC basal 23±6,2; $p<0,01$). El 89% de las pacientes negativizó los anticuerpos específicos para EC. Se observó una mejoría significativa de la microarquitectura ósea trabecular en el radio distal (volumen óseo trabecular, densidad trabecular y grosor trabecular, +12%; $p<0,01$), así como la densidad volumétrica total (+5%; $p<0,01$). En la tibia, el tratamiento se asoció con un aumento significativo de la densidad volumétrica total (+6%; $p<0,01$), cortical (+1,9%, $p<0,01$) y trabecular; el volumen óseo trabecular (+11%, $p<0,01$) y el espesor trabecular (+12%; $p<0,01$). La densidad mineral ósea (g/cm²) aumentó significativamente con respecto al valor basal en columna lumbar (1,148±0,14 vs. 1,107±0,15; $p<0,01$), cadera total (0,951±0,14 vs. 0,913±0,15; $p<0,01$) y radio ultradistal (0,410±0,05 vs. 0,378±0,06; $p<0,01$). La PTH disminuyó y la vitamina D se incrementó con respecto a los valores basales (PTH [pg/ml] 44±17 vs. 57±22, $p=0,02$ y vitamina D [ng/ml] 24±6,6 vs. 17±6,3, $p<0,01$). Si bien el *crosslaps* sérico disminuyó un 13%, el descenso no fue estadísticamente significativo. Conclusiones: nuestro estudio muestra que los parámetros de microarquitectura ósea trabecular, severamente afectados al diagnóstico de la EC, continúan mejorando significativamente en el tiempo con la DLG.

CL25. Niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con neumonía aguda de la comunidad con requerimiento de internación en sala general: resultados preliminares**Brance ML,¹ Miljevic J,² Lagrutta M,³ Tizziani R,⁴ Taberna ME,⁴ Grossi GP,⁵ Toni P,⁵ Parodi R,³ Greca A,³ Valentini E,⁶ Trepát A,⁶ Zaccardi J,⁷ Moro J,⁷ Finuci Curi B,⁸ Tamagnone N,⁸ Ramírez M,⁹ Severini J,² Chiarotti P,² Consiglio F,¹⁰ Piñesky R,¹⁰ Ghelfi A,¹¹ Kilstein J,¹¹ Street E,¹² Moretti D,¹³ Oliveto V,¹⁴ Mariño M,¹⁵ Manera J,¹⁵ Brun LR.¹** Proyecto de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

1. CONICET. 2. HJBA. 3. H. Centenario. 4. HRSP. 5. HECA. 6. S. de la Mujer. 7. H. Español. 8. H. Provincial. 9) S. Plaza. 10. S. Laprida. 11. HEEP. 12. S. Rosendo García. 13. S. Delta. 14. S. IPAM. 15. S. Británico.

En la Argentina, la neumonía aguda de la comunidad (NAC) es la 6ª causa de muerte en general y la 5ª causa en mayores de 60 años. Los bajos niveles de 25(OH)-vitamina D (25OHD) han sido asociados a un aumento de la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio y a mayor mortalidad en pacientes con NAC. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes con NAC con requerimiento de internación en sala general en la ciudad de Rosario. Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional que incluyó a pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de NAC con requerimiento de internación en sala general, desde el 1 de julio de 2015 hasta el 1 de abril de 2016 pertenecientes a 14 servicios de Clínica Médica de Rosario (32° 52' 18"S). Criterios de exclusión: NAC que no fue la causa primaria de la internación, pacientes hospitalizados en los últimos 14 días, o que presentaran antecedentes oncológicos, sida, IRC, TBC, hepatopatía crónica, enfermedades autoinmunes o conectivopatías, o tratados con glucocorticoides o anticonvulsivantes. Se recabaron datos generales, de examen físico y bioquímicos. Como parámetro de severidad se consideró el score CURB-65 (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥65*) y como índice de comorbilidad el score de Charlson. La determinación de 25OHD total se realizó por quimioluminiscencia (Siemens®-Laboratorio Turner, Rosario). Los resultados se expresan como media±EE. La distribución de los datos se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la comparación entre los grupos se realizó con pruebas paramétricas y no paramétricas según corresponda. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman. Resultados: se reclutaron 176 pacientes con NAC de los cuales 141 fueron incluidos en este trabajo. Solo tres pacientes estaban suplementados con vitamina D. La edad promedio fue



de $57,72 \pm 1,68$ años [rango: 18-96], el IMC $27,38 \pm 0,70$ kg/m² y $6,56 \pm 0,46$ días de internación. El 56% de los pacientes eran del sexo femenino y el 44% masculino. Los niveles de 25OHD fueron de $11,67 \pm 0,64$ ng/ml (51,77% <10 ng/ml, 36,17% entre 10-20 ng/ml, 9,93% entre 20-30 ng/ml y solo un 2,13% presentó niveles óptimos >30 ng/ml). La 25OHD correlacionó significativamente con la edad ($r = -0,23$; $p = 0,0067$) y se hallaron diferencias significativas de la 25OHD en función del sexo (femenino= $10,44 \pm 0,74$ ng/ml, masculino= $13,23 \pm 1,07$, $p = 0,03$). Debido a las características de la patología en estudio, el 56,0% de los pacientes correspondieron a invierno, 30,5% a primavera, 1,4% a verano y 12,1% a otoño. Los niveles de 25OHD de invierno-primavera ($10,82 \pm 0,56$ ng/ml) fueron significativamente más bajos que los de verano-otoño ($17,09 \pm 2,87$ ng/ml) ($p = 0,03$). Cuando se analizaron los parámetros de severidad, se observaron mayores niveles de 25OHD a menor score de severidad (CURB-65 bajo riesgo= $12,05 \pm 0,82$, riesgo intermedio-alto= $10,62 \pm 1,01$ ng/ml, $p = 0,11$; índice de Charlson 0= $12,73 \pm 1,03$, ≥ 1 = $10,36 \pm 0,83$, $p = 0,03$). Los niveles de 25OHD correlacionaron significativamente con el score CURB-65 ($r = -0,17$; $p = 0,03$), con el índice de Charlson ($r = -0,17$, $p = 0,03$) y con la esperanza de vida a 10 años (%) calculada con la edad y la presencia de comorbilidades ($r = 0,20$; $p = 0,01$). Se concluye que los pacientes con NAC con criterios de internación en sala general presentan alto porcentaje de deficiencia de 25OHD y bajos niveles de 25OHD estarían asociados a mayor severidad de la NAC.

CL26. Los valores de los mínimos cambios significativos para composición corporal pediátrica por DXA son mayores en el sexo femenino

Saraví FD, Uzuriaga Castro CG

Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción: en la evaluación longitudinal de densidad mineral ósea debe tenerse en cuenta el mínimo cambio significativo (MCS) para informar con determinado nivel de confianza si existe un cambio real. Igual procedimiento es aplicable a la evaluación de cambios en la composición corporal por DXA, que es de utilidad en la monitorización de la evolución en pacientes celíacos, obesos o con trastornos de la conducta alimentaria, entre otros. En este trabajo se determinó el MCS para composición corporal en una muestra de sujetos pediátricos. **Métodos:** se estudiaron 53 personas (29 de sexo femenino) con un rango de edad de 3 a 19 años. Previo consentimiento informado de los padres (y de los participantes si su edad lo permitía) y ayuno de 12 horas, se realizaron dos barridos de cuerpo entero con reposicionamiento entre ambos. Solo se excluyeron las personas que no pudieron ser posicionadas adecuadamente en la camilla. Todas las adquisiciones fueron realizadas mediante una técnica certificada por la International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Se empleó un densitómetro GE Lunar Prodigy® con software pediátrico, calibrado según el fabricante. Los valores de MCS se calcularon a partir de las desviaciones estándar (DE), según el método propuesto por la ISCD. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad 6.0. Se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$. **Resultados:** en la muestra estudiada no hubo diferencia significativa por sexo en la edad ($p = 0,1633$), masa corporal ($p = 0,9728$), masa magra total ($p = 0,2843$) masa grasa total ($p = 0,0778$) ni contenido mineral óseo total (CMO; $p = 0,9887$). Sin embargo, los valores de LSC fueron mayores para el sexo femenino en todos los casos.

Tabla. Mínimos cambios significativos (IC 95%) en la composición corporal pediátrica según el sexo.

	Grasa total (kg)	Magro total (kg)	Tejido blando (kg)	Mineral óseo (g)
Mujeres (n=29)	1,586	1,675	1,465	140
Varones (n=24)	0,887	0,881	0,428	75
Todos (n=53)	1,316	1,373	1,121	115

Las diferencias observadas pueden deberse a la diversa influencia, según el sexo, de la masa corporal en los valores de DE de las variables de composición corporal. En las mujeres hubo una correlación lineal positiva entre la masa corporal y el valor de la DE de la masa grasa ($r = 0,741$; $p < 0,0001$) y la DE de la masa magra ($r = 0,743$; $p < 0,0001$), que no se observó en los varones ($p = 0,368$ y $0,963$, respectivamente). La DE del CMO sí mostró correlación con la masa corporal en varones ($r = 0,540$; $p = 0,0064$), pero menor que en las mujeres ($r = 0,820$; $p < 0,0001$). En estas últimas, la línea de regresión para masa corporal vs. DE del CMO fue más empinada ($p = 0,0089$ para la diferencia de tangentes). En mujeres, las DE también mostraron correlación lineal positiva con la edad para masa grasa ($r = 0,413$; $p = 0,0259$) y la masa magra ($r = 0,444$;

$p=0.0157$), pero no para el CMO ($p=0.2470$). No hubo correlación entre edad y DE en varones para ninguna variable (DE masa grasa, $p=0.6626$; DE masa magra, $p=0.7051$; DE CMO, $p=0.6950$). Conclusión: para evaluar cambios en la composición corporal mediante DXA en pacientes pediátricos no deberían emplearse valores de MCS calculados sin discriminar por sexo, ya que los valores así obtenidos subestimarían los MCS para las mujeres y sobreestimarían los MCS para los varones. Por ello, parece recomendable determinar los valores de MCS para masa grasa, masa magra y CMO para cada sexo por separado.

CL27. Afectación ósea en enfermedad de Gaucher: importancia del diagnóstico y tratamiento precoz **Oliveri B,¹ González D,² Quiroga F,³ Silva C³**

1. Laboratorio de Osteoporosis y Enf. Metabólicas Oseas INIGEM (UBA-CONICET), Hosp.de Clínicas.
2. Mautalen Salud e Investigación. 3. Diagnóstico Maipú.

Introducción: la enfermedad de Gaucher (EG) es la patología de acumulación lisosomal más frecuente (distribución panétnica: 1/100.000; en población judía asquenazí [JA]: 1/800). El déficit de β -glucocerebrosidasa produce acumulación de glucocerebrósido e infiltración de células de Gaucher en varios órganos y sistemas. Incluso pacientes asintomáticos pueden presentar complicaciones óseas que alteran severamente la calidad de vida y cuya patogenia no está dilucidada. **Objetivos:** evaluar la prevalencia y características del compromiso óseo en pacientes con EG bajo tratamiento de reemplazo enzimático (TRE). **Métodos:** en este análisis observacional, transversal y prospectivo, se estudiaron pacientes con EG tipo I tratados con velaglucerasa (Vela), derivados por médicos hematólogos. Se realizaron radiografías (Rx) de columna y fémures (F); resonancia magnética (RM) de columna, F y esqueleto total (ET); densitometría ósea (DMO) (DXA, Lunar Prodigy) de ET, columna lumbar y F; laboratorio (calcemia, fosfatemia, PTH, 25OHD, índice $\text{Ca}_v/\text{Cr}_{\text{U}}$, CTX, fosfatasa alcalina ósea, hemograma, proteinograma y marcadores de EG (quitotriosidasa [QT], enzima convertidora de angiotensina [ECA] y ferritina [FT]). **Resultados:** se estudiaron 27 pacientes (16 mujeres, 11 varones; edad $24,7 \pm 14$ años); el 33% eran menores de 20 años. La edad al diagnóstico fue ≤ 20 años en el 74%. Los motivos de consulta identificados ($n=22$) fueron: síntomas óseos (5), familiares con EG (4), síntomas asociados a visceromegalia/citopenias (18) y retraso de crecimiento (1). Entre las etnias referidas en 15 casos, ninguna fue JA. La duración del tratamiento con Vela fue de 2 a 6 años; sin TRE previa (11), con TRE previa (imiglucerasa: 9). Todos los pacientes tenían aumento de QT (la mayoría leve); 44%, aumento de ECA y 28%, de FT. Todos cumplían metas terapéuticas (MT) para visceromegalias; solo 1 tenía hemoglobina baja. Diez pacientes tenían antecedente de osteonecrosis (ON) en miembros inferiores (5 en más de 1 articulación), 3 con dolor óseo asociado. Siete sujetos tenían fracturas: 4 clínicas (huesos largos) y 3 fracturas vertebrales por Rx. El 63% de los pacientes presentaba alteración radiológica (ON, Erlenmeyer, infarto óseo, lesiones líticas o esclerosas). Por RM, el 52% de los pacientes tenían infiltración de médula ósea en F, 4 de ellos además en columna. En ET de 12 casos se detectaron otras áreas con infiltración (tibia, húmero, iliaco, pie). Se observaron imágenes compatibles con infarto óseo (8/27), edema óseo (6/27) y ON (10/27). Se ha descrito mayor incidencia de fracturas en EG con Z-score < -1 por DMO. Seis pacientes tuvieron Z-score < -1 en columna. Se detectó nivel insuficiente de 25OHD ($n=11$; 20-30 ng/ml) o deficiente ($n=5$; < 20 ng/ml; 2 de ellos con hiperparatiroidismo 2°). En 7 pacientes > 20 años, el CTX era elevado (todos ellos con infiltración ósea). Los años de diagnóstico se correlacionaron positivamente con la actividad de la EG según nivel de FT y QT ($p<0,05$) y con fracturas, edema e infiltración ósea ($p\leq 0,05$ y $< 0,005$, en ese orden). **Conclusión:** se destaca la importancia de la detección temprana del compromiso óseo en EG: el 23% de los pacientes consultaron inicialmente por síntomas óseos y aun con MT alcanzadas, el 41% tenía lesiones óseas irreversibles (ON y/o infarto óseo). Por el contrario, quienes iniciaron tempranamente TRE no presentaron lesiones óseas. Es relevante evaluar el metabolismo óseo y mineral en pacientes con EG

CL28. Antecedentes familiares en niños con litiasis renal

Abdala R, Spivacow R, Loachamin F

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones metabólicas (IDIM)

Introducción y objetivos: la urolitiasis en niños es una patología poco frecuente. En los países occidentales representa entre el 2 y 2,7% de todos los pacientes con litiasis renal. Hay varios factores predisponentes, de los cuales las alteraciones metabólicas y las anomalías genitourinarias son consideradas los más importantes; estos factores solos o combinados, junto con la dieta, el medioambiente y la patología infecciosa son las causas principales de su producción. La predisposición genética no ha sido muy bien estudiada y, por lo tanto, resultan escasos los reportes en la literatura que relacionan la litiasis renal con la historia familiar de esta. Nuestro objetivo es evaluar, en niños con litiasis renal, los antecedentes en su



grupo familiar. Material y métodos: se seleccionaron 215 niños (menores de 17 años) con una edad promedio de $11,1 \pm 3,8$ años (97 mujeres y 118 varones) todos los cuales registraron antecedentes de cólicos renales y presencia de litos ya sea en ecografía, TC, eliminación de cálculos en forma espontánea o bien por extracción. La función renal fue normal en los 215 niños. A todos se les estudiaron los antecedentes familiares de acuerdo con diferentes grupos: Grupo I: un miembro directo (padre, madre o hermano); Grupo II: más de un miembro directo; Grupo III: un miembro directo de 2do grado (abuelo, tíos, primos); Grupo IV: más de un miembro de 2do grado; Grupo V: niños con antecedentes familiares de litiasis renal, que no pudieron precisar quién. El análisis estadístico para variables continuas se llevó a cabo mediante el test de Student y la prueba de Wilkonson Rank Sum para aquellas variables que no tenían distribución normal. Las variables categóricas se analizaron con el test Two-Sample Proportion o con el test exacto de Fisher. Resultados: se encontraron antecedentes familiares de litiasis renal en el 50,2% ($n=108$) de los niños, 39% ($n=42$) eran mujeres y 61% ($n=66$) varones ($p<0,05$). Predominaron los antecedentes familiares en los Grupo I y III que representaron el 48,1% y 35,2%, respectivamente; mientras en los Grupos II y IV se observaron antecedentes familiares en el 2,8% y el 12%, respectivamente. En el grupo V encontramos un 16,7% (18 niños). Conclusión: de los 215 pacientes estudiados con litiasis renal, encontramos antecedentes familiares en más de la mitad (50,2%), que representan casi el doble de los observados por nuestro grupo en adultos (27,4%). Hubo un claro predominio en varones y los familiares de primero y segundo orden (Grupo I y III) representaron el 83,2% del total. La mayor carga hereditaria de los niños puede explicar probablemente la diferencia con los adultos litiasicos.

CL29. Incidentalomas paratiroides: un nuevo diagnóstico, un nuevo problema. Incidencia en nuestro medio

Mansur JL, Ivankovic L, Torchiari F

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata

Los incidentalomas paratiroides (IP) fueron descritos en 1967 por Attie para describir estos hallazgos durante cirugías de cuello. Katz, en 1992, los llamó "hiperparatiroidismos preclínicos" y Camaille, en 1996, aconsejó su extracción durante cirugías tiroideas. La descripción de IP como hallazgo ecográfico (Ultrasonido:US) ocurrió en 1999, cuando Frasoldati y Pesenti hallaron en 38/1.686 ecografías (2,3%) nódulos ovales en topografía compatible. Pero por PAAF, el 24% ($n=9$) era tejido paratiroideo (con PTH y calcio elevados en 5/9), 58% tiroideo, 11% linfóideo y 8% sin diagnóstico. Escasos trabajos desde entonces abordaron el tema, entre ellos un estudio nacional sobre 32 pacientes con IP en los cuales no se demostró hiperparatiroidismo primario (HPT) primario, y solo uno HPT secundario en el seguimiento (Pavlove SAEM 2013). Sung, en 2015, refiere una incidencia de 0,2 a 7,6% como hallazgos intraoperatorios, pero, como imágenes compatibles por US, Kwak en 2009 los refiere en el 1,7% de los pacientes derivados para PAAF tiroidea, y Ozdemir en 2012 en el 1,2 % de las ecografías, mientras que confirmaron adenoma en el 21,1% y 7,7% de las imágenes sospechosas, respectivamente. Se ignora si estas imágenes tienen jerarquía patológica y pueden ser un estadio inicial de HPT primario o solo masas no funcionantes semejantes a otros incidentalomas (adrenales o hipofisarios). Material y métodos: se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas (Dr. JLM) entre 2009 y 2015. Se realizaron ecografías de tiroides en 590 pacientes distintos, buscando aquellos en los que se diagnosticó un IP. Se realizó el estudio con un equipo Sono Site M-Turbo con transductor de alta resolución (10 MHz) (Dra L.I.) Se evaluó calcemia, PTH y vitamina D en todos los pacientes, y se realizó seguimiento. Se excluyeron los pacientes derivados para estudio de osteoporosis. Resultados: se diagnosticó IP en 24 pacientes, todas mujeres (4,0%). Dieciséis eran premenopáusicas y 8 posmenopáusicas. Tenían diagnóstico de hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto 21 de ellas, y de nódulos tiroideos 3 pacientes. Se observó una imagen hipoecogénica ovoide en topografía extratiroidea compatible con una glándula paratiroidea en 10 casos, y dos o más (bilaterales) en 14 casos. Nueve pacientes tenían ecografías previas en otros centros informadas como normales. En la evolución se repitió la ecografía en 13 de nuestras pacientes, hallando imágenes similares en todas. La calcemia y PTH fueron normales en 23, con seguimiento en casi todas. La vitamina D se dosó en la mitad de los casos: fue mayor de 30 ng/ml en un tercio, entre 20 y 30 ng/ml en un tercio, y menor de 20 ng/ml en otro tercio. Una de ellas, de 46 años, con una imagen de 6 mm, tuvo PTH levemente elevada con calcemia normal, con vitamina D en rango deseable (38 ng/ml). En el seguimiento se elevó la calcemia, y un centellograma con MIBI resultó positivo, por lo que fue intervenida quirúrgicamente con resultado de un adenoma paratiroideo. Conclusiones: el hallazgo de IP parece cada vez más frecuente, dependiendo del equipo utilizado y la experiencia del ecografista. Nuestra incidencia del 4% como imágenes compatibles (sin confirmar la naturaleza paratiroidea) es más alta que las escasas publicaciones existentes sobre el tema. Es posible que muchas no presenten cambios ni ecográficos ni de laboratorio, pero otros casos, como el hallado en una de nuestras 24 pacientes, puede ser un estadio inicial de HPT primario, por lo que el seguimiento es indispensable.

CL30. Análisis original del poder determinante independiente de la musculatura, la masa grasa, el peso corporal, la talla y la edad sobre el CMO del cuerpo entero en 6.255 individuos normales de 5 a 90 años

Denova Gutiérrez E, Capozza RF, Nocciolino LM, Ferretti JL, Clark P, Salmerón J, Cointy GR

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, Rosario. Hospital Infantil "Federico Gómez". Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México

La determinación biológica de la masa mineral (CMO) del cuerpo reconoce múltiples factores. Este trabajo analiza, mediante correlaciones simples y múltiples, el poder determinante independiente de factores, clasificados en 2 grupos, que se proponen en forma original como los más significativos: 1) factores etarios y antropométricos: edad, peso y talla, y 2) las "otras 2" masas densitométricas del cuerpo: "muscular" (magra, MM) y grasa (MG), en 6.255 imágenes [Lunar DPX NT] de cuerpo entero (426 niños y 500 niñas de 5-20 años, 1.369 hombres de 20-90 años, 2.349 mujeres preMP de 20-50 años y 1.612 posMP de 50-90 años, seleccionadas como normales de un *screening* del Instituto Mexicano del Seguro Social (México), tal vez el mayor archivo del mundo en su tipo. Las correlaciones simples positivas entre CMO (y) y MM (x) mostraron pendientes paralelas para todos los grupos, y ordenadas decrecientes (mujeres preMP > hombres y posMP > niños/niñas). El Modelo 1 múltiple (R^2 global 0,717, $p < 0,001$) mostró que el poder determinante de la talla sobre el CMO fue superior al del peso en todos los adultos, y menos relevante en los niños, y que ambos, talla y peso, superaron siempre a la edad (r parciales para talla, peso y edad: niños/niñas, 0,470/0,561 vs. 0,618/0,601 vs. 0,345/0,325; hombres, 0,440 vs. 0,256 vs. -0,135; preMP, 0,474 vs. 0,447 vs. -0,034 (ns); posMP, 0,524 vs. 0,394 vs. -0,347). Según el Modelo 2 (atractivo por incluir solo los 3 componentes del peso: BMC, MM y MG; R^2 global 0,762, $p < 0,001$), el poder de la MM superó claramente al de la FM (niños/niñas, 0,958/0,780 vs. 0,232/0,287; hombres, 0,524 vs. 0,048 (ns); preMP, 0,333 vs. 0,233; posMP, 0,723 vs. 0,207). Combinando los modelos 1 y 2 (R^2 global 0,827, $p < 0,001$), el poder determinante de la MM, mucho mayor que el del peso en niños/niñas (0,840/0,544 vs. 0,255/0,313), hombres (0,354 vs. 0,065 -ns-) y preMP (0,234 vs. 0,151), aunque no en posMP (0,045 vs. 0,317 -ns-), fue también mayor que el de la talla en niños/niñas (0,727/0,484 vs. 0,129/0,358); similar en los hombres (0,343 vs. 0,384), y menor en las mujeres (preMP, 0,320 vs. 0,410; posMP, 0,210 vs. 0,499), y la influencia de la edad fue positiva en niños/niñas (0,325/0,314), no significativa en hombres y mujeres preMP (-0,125, -0,008) y negativa en posMP (-0,364). En orden decreciente de poder determinante independiente sobre el CMO, 1) la MM (único factor estudiado con algún correlato biomecánico dinámico) es prominente en niños/niñas y hombres, significativa en todos los grupos, y muy superior al peso y a la MG; 2) la talla (siempre relevante, por el alto BMC cortical en huesos largos) predomina sobre los demás factores solo en las mujeres posMP (influencia de las pérdidas minerales fisiológicas sobre la curvatura espinal) si también se contempla la MM; 3) la edad, determinante obviamente positivo para niños/niñas, es negativa para posMP por su asimilación al tiempo de MP, aun contemplando la MM. El peso, si se cuentan también talla y edad, es solo relevante en los niños; su influencia tiende a anularse en todos los grupos si se incluye la MM. Focalizando en la MM y confirmando estudios previos en muestras argentinas y colombianas menores (Bone 1998 y 2004, OPInt 2005), la similitud de pendientes en las relaciones (BMC vs. MM) en los 5 grupos sugiere la presencia de un mecanostato común para la especie; las diferencias de ordenadas expresan la interferencia (positiva) de las hormonas sexuales sobre el *output* de ese sistema.

CL31. Hiperparatiroidismo primario por mutación del receptor de calcio: tratamiento con cinacalcet

Bosco MB,¹ Pasqualini T,² Galich AM,¹ Diehl M,¹ Mazzaro E,³ Jaén A,⁴ Plantalech L¹

1. Sección Osteopatías Metabólicas, Servicios de Endocrinología, 2. Pediatría, 3. Cirugía, 4. Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires

Introducción: el hiperparatiroidismo primario asociado a una mutación inactivadora del receptor sensor de calcio (CaSR) es una rara entidad. Se han reportado aproximadamente 208 mutaciones con pérdida de función del CaSR (cromosoma 3 q.21.1). Esta es la causa más común (60%) de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), denominada HHF tipo I; las otras HHF, de tipo II y III, involucran otros factores moleculares y cromosomas. La experiencia terapéutica con cinacalcet, como modulador alostérico del CaSR, en pacientes con HHF es limitada. Se presenta el caso clínico de una mujer de 18 años con diagnóstico HHF tratada con cinacalcet. Caso clínico: una paciente de 18 años consulta por una tumoración en el cuello de reciente aparición. La ecografía cervical describe un quiste posteroinferior izquierdo de 30 mm en el sitio de la paratiroides. La punción de este confirma ese origen por la medición de PTH >2000 pg/ml en líquido de aguja. Coincide con hipercalcemia (Ca) 11,5 (8,5-10,5) mg/dl, hipofosfatemia 1,5 (2,5-4,5) mg/dl, elevación de PTH: 275,6 (15-68) pg/ml, con niveles adecuados de 25OH vitamina D (>30) ng/ml, y



con calciuria 115 (50-200) mg/24 horas. La ecografía renal no presentaba litiasis y la densitometría ósea era normal. Se efectúa en la cirugía la resección de tres y media glándulas paratiroides, con un descenso adecuado de PTH intraquirúrgica. La anatomía patológica confirma hiperplasia con degeneración quística en dos de ellas. A pesar de la cirugía persiste la hipercalcemia de 12,5/11,9 mg% con PTH 89/79 pg/ml. Se descarta paratiroides supernumeraria, MEN 1 y 2 e HPT asociada con tumores de mandíbula. Se desconocen antecedentes familiares, es hija adoptiva. En su evolución se constata hipercalcemia y excreción fraccional de calcio de 0,006 sugerente del diagnóstico de HHF. El estudio genético confirmó una mutación heterocigota, inactivante R185Q, en el exón 4 del gen *CASR* (c.554 G>A). Se considera la entidad de HHF tipo I. La paciente presentaba hipercalcemia persistente (valor máximo Ca 12,8 mg/dl), mareos y episodios frecuentes de desmayos sin causa cardiovascular ni neurológica atribuible, por lo que se inició tratamiento con cinacalcet 30 mg/día. Se observó descenso de la calcemia (10,0-10,6) y PTH (78-55 pg/ml) y mejoría del cuadro clínico, así como buena tolerancia a la medicación. Conclusión: el presente caso describe una HHF de presentación atípica (tumor quístico de paratiroides palpable) debido a una mutación inactivante del gen del CaSR. Se consideró el uso de cinacalcet por los síntomas y por el tipo de mutación, que no impide la acción de este fármaco. El estudio genético confirma el diagnóstico, permite el asesoramiento genético, evalúa la correlación genotipo-fenotipo e indica el tratamiento según el tipo de mutación hallada. El tratamiento con cinacalcet como modulador alostérico del CaSR se propone en varias publicaciones como la primera opción en HHF e hipercalcemia sintomática, pero los estudios son limitados por el escaso número de pacientes.

CL32. Efecto del fluoruro de sodio sobre los niveles de apoptosis y sobre la microarquitectura del hueso trabecular de ratas en crecimiento

Fina BL, Rigalli A, Di Loreto VE

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

El fluoruro (F) es un ion que puede afectar el tejido óseo y el proceso de mineralización y ha sido motivo de controversia para el consumo humano desde mucho tiempo atrás. Los niños son una población expuesta al F no solo por consumo de aguas fluoradas sino también por ingestión de pastas dentífricas. Algunas investigaciones previas demostraron que el F no modificó el crecimiento lineal del hueso pero produjo una desorganización del tejido óseo con disminución de las propiedades biomecánicas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes dosis de fluoruro de sodio (NaF) sobre los niveles de apoptosis y la estructura del hueso trabecular primario y secundario de ratas en crecimiento. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 21 días divididas en 4 grupos experimentales (n=6 c/u) que recibieron: 0, 20, 40 y 80 μ mol F/100 g de peso corporal/día, durante 30 días por sonda orogástrica. Al finalizar el tratamiento se extrajeron las tibias izquierdas. Sobre cortes histológicos longitudinales de la metáfisis se evaluó volumen óseo (%BV/TV), espesor y número de trabéculas y parámetros de conectividad trabecular (ICI, R, NDX, NTm). Además, se determinó apoptosis por técnica TUNEL. Los resultados se expresaron como media $\pm$ DS. Las comparaciones se realizaron utilizando ANOVA a un criterio, posttest LSD. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$; todas las letras superíndice diferentes implican diferencia significativa. Resultados: Apoptosis: en las condiciones de trabajo, ninguna de las zonas del cartílago de crecimiento se marcaron con TUNEL. Se observaron pocos núcleos apoptóticos en la zona de interfase cartílago-formación hueso aumentando la marcación en el hueso primario, pero sin diferencias significativas entre los grupos estudiados. En hueso secundario, hubo un aumento progresivo en la cantidad de núcleos apoptóticos con el aumento de la dosis de F aunque sin significado estadístico (NaF0: 6,72 $\pm$ 1,33 núcleos/mm², NaF20: 8,36 $\pm$ 3,17, NaF40: 10,01 $\pm$ 2,07, NaF80: 14,70 $\pm$ 2,72). Análisis histomorfométrico: no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros estudiados en el hueso trabecular primario. En el hueso trabecular secundario, en cambio, se observó una disminución del % BV/TV con el aumento de la dosis haciéndose significativo para NaF80 (NaF0: 22,08 $\pm$ 1,36^a %, NaF20: 21,16 $\pm$ 1,42^{ab}, NaF40: 18,17 $\pm$ 0,89^{bc}, NaF80: 15,75 $\pm$ 1,59^c). Esta disminución ocurrió a expensas de un menor espesor trabecular. Índices de conectividad: se observó una disminución en los parámetros que indican conectividad trabecular (R: NaF0: 0,34 $\pm$ 0,09^a, NaF20: 0,39 $\pm$ 0,05^a, NaF40: 0,23 $\pm$ 0,05^b, NaF80: 0,17 $\pm$ 0,08^b; NDX: NaF0: 0,69 $\pm$ 0,81^{ab} %/mm, NaF20: 1,02 $\pm$ 0,60^a, NaF40: 0,26 $\pm$ 0,27^b, NaF 80: 0,10 $\pm$ 0,08^b). Contrariamente, el NTm, que provee información sobre la pérdida de conectividad, aumentó con la dosis (NaF0: 13,0 $\pm$ 3,87^a, NaF20: 12,5 $\pm$ 3,08^a, NaF40: 19,3 $\pm$ 3,39^b, NaF80: 21,0 $\pm$ 4,30^b). Los resultados obtenidos muestran que el F administrado crónicamente en una dosis diaria produjo una disminución del volumen óseo en el hueso secundario de los animales tratados con NaF a expensas de un menor espesor trabecular, acompañado de disminución en la conectividad trabecular. Esto coincidió con un incremento en el nivel de apoptosis en esta zona del hueso. Tal deterioro de la microarquitectura trabecular podría explicar la disminución de las propiedades biomecánicas observadas en animales tratados con NaF.

CL33. Fractura femoral atípica en paciente con hiperparatiroidismo primario**Kitaigrodsky AV,¹ Diehl M,¹ Plantalech L,¹ Carabelli G,² Galich AM¹***1. Servicio de Endocrinología. 2. Servicio de Traumatología. Hospital Italiano de Buenos Aires*

Introducción: las fracturas femorales atípicas (FFA) asociadas al uso prolongado de bifosfonatos (BF) se consideran fracturas de estrés o por insuficiencia en un hueso con bajo remodelado. El hiperparatiroidismo primario (HPP) cursa con alto remodelado. La asociación de ambos cuadros no es habitual. Describimos un caso de FFA en forma simultánea al diagnóstico de HPP. **Caso clínico:** mujer de 70 años que consultó para evaluación por osteoporosis. Refería dolor en manos, muslos, rodillas y caderas, disminución de la fuerza en miembros inferiores con dificultad para caminar. Antecedentes patológicos: hernia hiatal, síndrome depresivo. Medicación: ibandronato 150 mg/mes y calcio desde hacía 5 años en forma irregular, esomeprazol 20 mg/día, meloxicam 15 mg/día. Laboratorio (LAB): paratohormona (PTH) 189 pg/ml (8,7-77,1), 25OH vitamina D (VD) 16 ng/ml (>30), calcemia (Ca) 10,2 mg/dl (8,5-10,5), fosfatemia (P) 2,1 mg/dl (2,7-4,5), creatinina 0,7 mg/dl (0,5-1,2), fosfatasa alcalina ósea (FAO) 14 UI/L (3,8-22,6), C-telopéptidos (CTX) 0,526 ng/ml (<0,570), calciuria (CaU) 200 mg/día (50-250). DXA (T-score) L1-L4 -2,7, cuello femoral -1,8. Se suspendió el BF e inició colecalciferol 100.000 UI/mes y calcio 1 g/día. A los dos meses presentó FFA izquierda que fue intervenida quirúrgicamente y FFA incompleta derecha. Centellograma óseo: captación cortical externa en diáfisis femoral izquierda y derecha sugestivas de FFA. En los dos meses siguientes se confirmó el diagnóstico de HPP. LAB: PTH 125 pg/ml, VD 25 ng/ml, Ca 11,1 mg/dl, P 3,1 mg/dl, FAL 135 UI/L, FAO 37 UI/L, CTX 0,930 ng/ml, CaU 278 mg/día. Ecografía renal: microlitiasis. Ecografía: paratiroides 22 x 13 x 9 mm inferior izquierda. Centellograma Tc-sestamibi: hipercaptación coincidente. Se realizó paratiroidectomía inferior izquierda con 54% de descenso de PTH intraoperatoria. La anatomía patológica confirmó el adenoma paratiroideo. Fue dada de alta con colecalciferol 100.000 UI, lácteos, calcio 800 mg/día, calcitriol 0,5 µg/día. A 4 meses de la cirugía: mejoría de los dolores, bienestar general. LAB: PTH 54 pg/ml, VD 32 ng/ml, Ca 9,6 mg/dl, P 3,4 mg/dl, FAL 78 UI/L, FAO 10 UI/L, CTX 0,255 ng/ml, CaU 108 mg/día. Radiografía: consolidación de la fractura operada, sin progresión de la fractura del fémur derecho. **Discusión:** presentamos un caso de FFA asociada a HPP. Es una asociación inusual dado que la mayoría de los casos de FFA se vinculan al bajo remodelado óseo, como consecuencia de la administración crónica de BF. También se ha implicado en la fisiopatogenia a factores mecánicos, que llevarían a la fractura por estrés favorecida por determinado ángulo fémoro-tibial. Es conocida la acción del HPP a nivel cortical: aumenta la porosidad. Proponemos que este efecto, debilitando la cortical, junto a factores mecánicos, pudo originar dicha fractura debido a que inicialmente el remodelado era normal-alto. En este caso, parecería tratarse de un HPP que se encontraba normocalcémico bajo BF que, al suspenderlo, se pone de manifiesto. Si bien la asociación entre fracturas atípicas y HPP no es habitual, podría estar sub-reportada. Sugerimos tener en cuenta esta posibilidad en pacientes con HPP que reciben tratamiento médico prolongado.

CL34. Masa mediastinal posterior como causa de hiperparatiroidismo primario persistente: desafío diagnóstico**Guzmán M, Musumeci M, Salas J, Rodríguez P, Giacoia E, Corino M***Servicios de Endocrinología y Metabolismo, Bioquímica, Anatomía Patológica. Hospital Posadas, Buenos Aires*

Introducción: la presencia de tejido paratiroideo ectópico se encuentra en 9-20% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Las anomalías en el número y la posición anatómica son comunes. La diferenciación de tumores benignos y malignos de paratiroides es a veces difícil; en general, el diagnóstico se hace sobre la base de los hallazgos clínicos y criterios histológicos, lo que constituye un verdadero desafío. **Caso clínico:** paciente femenina, de 63 años, con antecedentes de nefrolitiasis, osteoporosis. Hiperparatiroidismo primario por adenomas paratiroides diagnosticado por cirugía en otro centro: paratiroidectomía inferior izquierda y derecha con resección de adenomas de paratiroides (2) y paratiroides superior izquierda con aparentemente histoarquitectura normal (agosto de 2015). Laboratorio posquirúrgico: Ca: 13,7 mg/dl, PTH: 596,8 pg/ml, P: 2,1 mg/dl, Mg: 1,70 mg/dl, 25OHD: 16 ng/ml. Es derivada a nuestro Hospital (marzo de 2016) con clínica de hipercalcemia severa sintomática, alteraciones cardiovasculares (bradicardia, QT prolongado), tendencia al sueño, poliuria, polidipsia y epigastralgia. Al ingreso: Ca: 13,7 mg/dl, albuminemia normal, P: 2,4 mg/dl, Mg: 1,6 mg/dl, PTH: 587 pg/ml, 25OHD: 13 ng/ml. Hipercalcemia refractaria al tratamiento con bifosfonatos y calcitonina. Centellograma de paratiroides Tc-99 sestamibi: gran foco hipercaptante por debajo de la glándula tiroides ingresando en el mediastino. RM cuello y tórax: en el mediastino superior, por detrás de la tráquea y el esófago -al cual desplaza-, se observa una formación alargada de 29,4 mm de diámetro máximo,



que podría corresponder a tumor paratiroideo sin signos de metástasis. Centellograma óseo: negativo. Videotoracoscopía: se extrae masa mediastinal. Macroscópicamente, tumor sólido, marrón amarillento de 5x4x1 cm, con focos parciales de hemorragia, encapsulado. Peso 25 g. PTH intraquirúrgica: pre-incisión: 843 pg/ml; 10 min: 198 pg/ml; 15 min: 133 pg/ml. Laboratorio control (posqx): Ca: 9,6 mg/dl, P: 1,53 mg/dl, Mg: 1,7 mg/ml, PTH: 101 pg/ml. *Screening* familiar negativo para síndromes hereditarios. Anatomía patológica: hiperplasia primaria paratiroidea. Inmunomarcación: CD34 (positivo) en endotelios vasculares; no se reconocen permeaciones intravasculares. D240 (podoplanina) positivo en endotelio de revestimiento de vasos linfáticos: no se identifican permeaciones intravasculares. S100: (positivo) en tejido nervioso: no se observa invasión perineural. Ki67: inferior al 5%. Revisión de tacos de otro centro (1° Cirugía): hiperplasia paratiroidea inferior izquierda y derecha. Alta hospitalaria con buena evolución. Lab. control (4 meses posqx): Ca: 10,5 mg/dl, P: 2,6 mg/dl, Mg: 1,8 mg/dl, PTH: 72 pg/ml, 25OHD: 31 ng/ml. Paciente en buen estado general. Comentario: los pacientes con diagnóstico de hiperplasia paratiroidea ectópica presentan niveles de calcemia muy elevados con signo-sintomatología florida, gran tamaño glandular y enfermedad ósea severa. Es clave el diagnóstico diferencial con síndromes genéticos, adenomas múltiples y carcinoma paratiroideo; la anatomía patológica es sumamente valiosa en estos casos. El manejo inicial con imágenes que logren ubicación, monitorización de PTH intraquirúrgica y la exploración cervical bilateral por el cirujano se considera fundamental en estos pacientes para evitar la persistencia de la enfermedad. Nuestra paciente cumplió con los criterios clínicos y por anatomía patológica de hiperplasia ectópica.

CL35. Caracterización de matrices poliméricas con estroncio para ingeniería de tejido óseo: estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad

Lino AB, Fernández JM, McCarthy AD

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

En la ingeniería de tejido óseo se utilizan diferentes materiales para el diseño de andamios que guíen la regeneración ósea. Uno de los polímeros desarrollados por nuestro grupo con esta aplicación potencial es una mezcla compatibilizada de un poliéster (poli- ϵ -caprolactona o PCL) y un polifumarato (polifumarato de diisopropilo, PFIP). Esta mezcla compatibilizada muestra mejor osteocompatibilidad que los respectivos homopolímeros hacia células progenitoras de médula ósea en cultivo (CPMO), además de no mostrar citotoxicidad y poseer adecuadas propiedades mecánicas. El estroncio (Sr) asociado a ranelato, es un fármaco con acción dual anticatabólica y anabólica sobre el metabolismo óseo, que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En este trabajo estudiamos la osteocompatibilidad y citotoxicidad de la mezcla compatibilizada PCL-PFIP, dopada con distintas dosis de Sr. Se prepararon tres membranas por el método de *solvent casting*: mezcla compatibilizada sin Sr (M), mezcla con 1% p/p de Sr (M+1%Sr) y mezcla con 5% p/p de Sr (M+5%Sr). Se obtuvieron CPMO a partir del canal diafisario medular de fémures de ratas Wistar machos jóvenes. Las CPMO se cultivaron sobre las diferentes membranas con un medio de diferenciación osteogénico. La proliferación de las CPMO se determinó a los 5 días de cultivo por el método de MTT. La osteocompatibilidad fue evaluada luego de 14 días de cultivo midiendo la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (ALP) por un método colorimétrico, y la secreción de colágeno tipo 1 por coloración con Sirius Red. La inducción del fenotipo osteoblástico se confirmó evaluando la expresión génica de los mismos marcadores por RT-PCR. Para evaluar citotoxicidad se cultivaron durante 72 horas sobre las diferentes membranas, macrófagos de la línea RAW 264 determinando liberación de óxido nítrico (NO) al medio de cultivo por el método de Griess, así como la expresión génica de la NO-sintasa inducible (iNOS) por RT-PCR. Como control positivo de citotoxicidad se agregó lipopolisacárido bacteriano (LPS) al medio de cultivo. Las membranas M+1%Sr fueron más osteocompatibles para las CPMO, induciendo un aumento en su proliferación ($122 \pm 5\%$ vs. M), actividad enzimática de ALP ($130 \pm 8\%$ vs. M), secreción de colágeno tipo 1 ($118 \pm \%$ vs. M) así como en la expresión génica de estos marcadores por RT-PCR. Por el contrario, las membranas M+5%Sr mostraron una menor osteocompatibilidad hacia CPMO, generando una disminución en la proliferación ($62 \pm 10\%$ vs. M) y en la diferenciación osteoblástica (ALP: $44 \pm 8\%$ vs. M, y colágeno tipo 1: $68 \pm 7\%$ vs. M). Los cultivos con células macrofágicas mostraron, en todos los casos, ausencia de liberación significativa de NO al medio de cultivo. En cuanto a la expresión de iNOS por RT-PCR, no se observó aumento (respecto de la membrana M) en las células crecidas sobre M+1%Sr ($99 \pm 3\%$ vs. M), pero sí un aumento significativo en los cultivos sobre M+5%Sr ($128 \pm 5\%$ vs. M). Aun así, los niveles de iNOS fueron siempre significativamente menores que los inducidos por LPS. En conclusión, nuestros resultados preliminares demuestran que con el agregado de 1%Sr a la mezcla compatibilizada PCL-PFIP se obtiene un biomaterial potencialmente apto para ser utilizado en ingeniería de tejido óseo, pero no con el agregado de 5%Sr.

CL36. Osteonecrosis mandibular (ONM) y fractura femoral atípica (FFA) en una paciente osteoporótica tratada crónicamente con bifosfonatos**Sánchez A,¹ Bruchmann G,² Blanco R³***1. Centro de Endocrinología, Rosario. 2. Servicio de Traumatología, Sanatorio Británico, Rosario. 3. Instituto Universitario Italiano de Rosario*

Caso clínico: A.C., mujer de 87 años de ascendencia italiana, consultó en febrero de 2013. A causa de osteoporosis había recibido alendronato semanal durante varios años. No traía datos de densitometría. Por dolores de espalda, un traumatólogo le había indicado ácido zoledrónico e.v., 5 mg/año, durante 3 años (2006-2008). Su medicación habitual era simvastatina, carvedilol, enalapril, con ergocalciferol ocasional. En 2009 sufrió una caída y tuvo una fractura subtrocanterica del fémur izquierdo. Fue operada y se recuperó bien. En 2012 consultó al odontólogo por movilidad dentaria. Se le indicó una prótesis y se le realizó una extracción (molar). Tenía molestias con el uso de la prótesis y desarrolló una lesión en la encía del maxilar inferior. El diagnóstico fue ONM. El cuadro mejoró con limpieza quirúrgica y antibióticos sistémicos y locales. A comienzos de 2013, el laboratorio fosfocálcico fue normal salvo por una leve elevación de la PTH y del CTX séricos. Se indicó calcitriol 0,25 µg/día; a los 3 meses calcemia, fosfatemia, PTH y CTX no mostraban variación. Dos años más tarde, luego de una caída, tuvo lumbalgia aguda; la RM mostró aplastamiento reciente de D12 y deformaciones crónicas de D11 y L1. Fue tratada con calcitonina nasal y analgésicos. Comentario: si bien la asociación de ONM y FFA era conocida en pacientes oncológicos tratados con altas dosis de bifosfonatos, es muy infrecuente en pacientes osteoporóticos tratados con estos fármacos en dosis usuales. Conocemos dos casos publicados, ambos en mujeres orientales.

CL37. Búsqueda sistemática de alteraciones radiológicas femorales en pacientes asintomáticas tratadas con bifosfonatos por más de 5 años**Sánchez A***Centro de Endocrinología, Rosario*

Para evaluar la frecuencia de alteraciones radiológicas femorales que permitan predecir riesgo de fracturas atípicas (FAF), se evaluaron 98 pacientes asintomáticas con osteoporosis posmenopáusica tratadas con bifosfonatos (BF). Se seleccionaron aquellas que habían estado expuestas a BF orales o parenterales durante más de 5 años ($8,2 \pm 2,9$, $x \pm s$; máximo 18 años) y que todavía continuaban el tratamiento. La edad fue de $67,3 \pm 8,6$ años (rango 52-87). La edad de la menopausia fue de $49,3 \pm 3,3$ años (rango 41-59). De ellas, 17 tenían antecedentes de fractura. La DMO lumbar (DXA, T-score) fue de $-2,1 \pm 0,1$ ($n=59$) y la de cuello femoral de $-2,0 \pm 0,09$ ($n=83$). Todas las pacientes tenían calcemia, fosfatemia, creatininemia, fosfatasa alcalina, osteocalcina y CTX normales. El 41% de ellas tenía niveles de 25OHD <30 ng/ml; el 12% tenía niveles de PTH >70 pg/ml. Solo en una paciente se encontró engrosamiento focal de las corticales diafisarias; en ella la TC multicorte no encontró microfisuras en las lesiones. Conclusión: en pacientes asintomáticas, la frecuencia de anomalías radiológicas habitualmente asociadas a riesgo de FAF es muy baja ($<1\%$). No resulta costo-efectivo indicar radiografías femorales de forma rutinaria.

CL38. Naringina: posible agente osteoprotector en la diabetes mellitus tipo I experimental**Rivoira MA,¹ Rodríguez VA,¹ Picotto G,¹ Battaglini R,² Tolosa de Talamoni NG¹***1. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba). 2. Forsyth Institute. Boston (MA), Estados Unidos*

En la diabetes mellitus (D.m.) existe una asociación entre una baja densidad mineral ósea (DMO) y un pobre recambio óseo, que no puede ser mejorada con la sola administración de insulina. Como la D.m. produce además estrés oxidativo en varios tejidos, nuestra hipótesis fue que las alteraciones óseas de la D.m. tipo I estarían asociadas a cambios en el estado redox del hueso, los cuales podrían mejorarse con el tratamiento con un antioxidante como es la naringina. Se estudiaron los parámetros sistémicos del metabolismo fosfocálcico y las estructuras físicas, moleculares y celulares de huesos de animales diabéticos y diabéticos tratados con naringina en comparación con animales controles sanos de la misma edad. Para ello, se utilizaron 4 grupos de animales: 1) ratas controles, 2) ratas diabéticas por inducción mediante una única inyección de 60 mg/kg peso corporal de estreptozotocina (STZ), 3) ratas diabéticas que recibieron 40 mg/kg de peso de naringina diariamente por 30 días, 4) ratas diabéticas tratadas con 80 mg/kg de peso de naringina por día durante 30 días. En ellas se analizaron las estructuras físicas de fémur y tibia mediante histomorfometría, DMO (DXA) y por tomografía microcomputarizada (μ CT). Se determinó el estado nutricional de vitamina D, calcemia, fosfatemia y osteocalcina. En médula ósea



se evaluó el contenido de glutatión (GSH), la actividad de catalasa (CAT), como indicadores de estrés oxidativo, y el número de adipocitos y de osteoclastos en cortes tisulares. Los niveles de calcidiol y de osteocalcina se redujeron en los animales STZ. La naringina no modificó los valores de calcidiol pero, en bajas dosis, llevó los valores de osteocalcina a los valores controles. La diabetes inducida por STZ disminuyó la DMO y el contenido mineral óseo (CMO) en fémur distal y en tibia proximal. Solo la dosis más alta de naringina retornó tanto la DMO como la CMO a los valores controles. Utilizando técnicas de histomorfometría se observó menor volumen óseo, reducción del espesor y del número de trabéculas y aumento de los espacios intertrabeculares en los animales STZ con respecto a los animales controles, tanto en tibia proximal como en fémur distal. Los análisis por μ CT revelaron un incremento de los espacios intertrabeculares debido a la administración de STZ y el mejoramiento ocasionado por naringina en la dosis de 80 mg/kg/día. Además, en los análisis histológicos se observaron aumentos muy significativos en el número de adipocitos y de osteoclastos en los animales diabéticos, efectos que desaparecieron con el tratamiento con el antioxidante naringina. La médula ósea de los animales diabéticos reflejó estrés oxidativo a juzgar por la disminución en el contenido de GSH y el incremento en la actividad de CAT, la cual se normalizó con el tratamiento con el antioxidante. En conclusión, nuestros resultados sugieren que la naringina, antioxidante natural de bajo costo, protege al hueso de los efectos osteolíticos desencadenados por la deficiencia de insulina. La normalización de los niveles de osteocalcina sérica y la disminución en el número de osteoclastos indicarían que la naringina promueve la osteoblastogénesis e inhibe la osteoclastogénesis. Los mecanismos de acción de naringina en el hueso diabético continuarán siendo objeto de estudio.

CL39. Evaluación de TBS en pacientes menopáusicas con y sin fracturas.

Galich AM,¹ Maffei L,² Premrou V,² Frigeri A,³ Vega E⁴

1. Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

2. Consultorios Asociados de Endocrinología. 3. Centro SERES. 4. CESAN

Introducción: la densitometría por doble haz de rayos X (DXA) es un importante predictor del riesgo de fractura y de la resistencia ósea. Sin embargo, muchos individuos tienen fracturas con DXA levemente disminuidas o aun normales; esto indica que existen otros factores que influyen en el riesgo, entre ellos el deterioro de la microarquitectura (MA). Esta puede medirse por técnicas no invasivas periféricas cuyo uso clínico masivo está limitado por el alto costo. El TBS (*Trabecular Bone Score*) es una medición de la textura de los grises derivada de la evaluación del raquis por DXA que proporciona un índice de la MA ósea. Diversos estudios han demostrado su capacidad para predecir fracturas (Fx). Los pacientes con valores más bajos se correlacionaron con mayor deterioro de la MA. Objetivo: determinar la capacidad del TBS para predecir Fx en un grupo de mujeres menopáusicas (MP) con probable diagnóstico de osteoporosis evaluado retrospectivamente. Métodos: se incluyeron 159 registros de historias clínicas de MP que consultaron para evaluación de la masa ósea. La densidad mineral (DMO, g/cm²) se determinó mediante DXA (Prodigy GE Lunar®, software 16 SP1) en raquis lumbar (L1-L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). El coeficiente de variación fue <1,0%. Se evaluó TBS usando TBS iNsight versión 3.0. Se registraron los datos antropométricos (peso y talla) y se calculó el índice de masa corporal (IMC kg/m²). Se evaluó el porcentaje (%) de masa magra y adiposa a partir de la medición del raquis. A través del interrogatorio se determinó el antecedente de fracturas (Fx). Los resultados se expresan como media $\pm$ SD. En función de la distribución de los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov), la comparación entre los grupos se realizó con el test de Mann-Whitney o t de Student. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman. Se consideró significativo cuando $p < 0,05$. Resultados: la edad media del grupo total fue 64,7 $\pm$ 8,9 años, IMC 25,3 $\pm$ 4,1, DMO L1-L4: 0,993 $\pm$ 0,136 (T-score: -1,56 $\pm$ 1,13, TBS 1,353 $\pm$ 0,088, DMO CF 0,797 $\pm$ 0,097 (T-score -1,54 $\pm$ 0,80), DMO CT 0,812 $\pm$ 0,101 (T-score: -1,55 $\pm$ 0,84). El 18,9% (n=30) refería Fx. Cuando se compararon los pacientes con Fx y sin Fx no se hallaron diferencias en edad, porcentaje de grasa corporal ni masa magra. El grupo con Fx presentó menor IMC (sin Fx: 25,7 $\pm$ 4,2 vs. con Fx: 23,7 $\pm$ 1,9, $p=0,02$). Se observó correlación entre TBS y DMO L1-L4 ($r=0,26$; $p=0,0007$), de CF ($r=0,17$; $p=0,03$) y CT ($r=0,21$; $p=0,006$). Sin embargo, no hubo diferencias en DMO L1-L4 (sin Fx: 1,002 $\pm$ 0,141 vs. con Fx: 0,957 $\pm$ 0,106, $p=0,11$), de CF ni de CT, en tanto el TBS fue más bajo en las pacientes fracturadas (sin Fx: 1,366 $\pm$ 0,084 vs. con Fx: 1,295 $\pm$ 0,083, $p < 0,0001$). Conclusiones: hemos observado menor TBS en MP con Fx sin diferencias en la DMO. El TBS asociado a DMO es superior para predecir riesgo de Fx que cada medición en forma independiente, especialmente en riesgo intermedio como osteopenia. Nuestro estudio preliminar demuestra la utilidad clínica del TBS en mujeres menopáusicas. Es necesario establecer, en mayor número de sujetos, su umbral teórico para predecir fracturas en nuestra población y esto sería de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas.

CL40. Hipercalcemia en sarcoidosis, un mediador no esperado**Galich AM, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Ullmann T***Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires*

Introducción: la sarcoidosis es un trastorno granulomatoso crónico de etiología desconocida. Se asocia a hipercalcemia en el 20% de los casos. El mecanismo comúnmente aceptado es el aumento de las concentraciones de 1,25-hidroxivitamina D (1,25-OHD) en suero producida por los macrófagos de los granulomas. Estos contienen la enzima 1-alfa hidroxilasa que convierte 25-OHD en 1,25-OHD, acción no regulada por parathormona (PTH). El resultado es el aumento de la absorción intestinal de calcio (Ca) y de la resorción ósea, que incrementa la calcemia. También se han postulado otros mecanismos para la hipercalcemia como la proteína relacionada con PTH (PTHrp). La PTHrp es la causa más frecuente de hipercalcemia en tumores sólidos no metastásicos y linfoma no Hodgkin. Presenta gran homología estructural con PTH, por lo cual ambas se unen al receptor PTH-1 activando vías similares, simulando todas las acciones de la PTH. Presentamos un caso de sarcoidosis con hipercalcemia probablemente mediada por PTHrp. **Caso clínico:** paciente varón de 37 años, derivado por hipercalcemia sintomática. Antecedentes de sarcoidosis de 1 año de evolución, con compromiso pulmonar, no tratada. Sin otros antecedentes personales o familiares de relevancia. Inició su cuadro 1 mes antes de la consulta con dolor mandibular, de irradiación frontal e intensidad moderada, que cedía parcialmente con antiinflamatorios no esteroides. Agregó progresivamente insomnio, piernas inquietas, poliuria, astenia, dolores articulares generalizados y pérdida de 3 kilos de peso. Al examen físico presentaba una placa infiltrada, de 1 cm recubierta con piel sana asintomática, ubicada en cola de ceja izquierda compatible con sarcoidosis cutánea. Laboratorio de ingreso: Ca 15,1 mg/dl (valor normal [VN] 8,5-10,5), Ca iónico 1,93 mmol/litro (VN 1-1,35), fósforo (P) 4,5 mg/dl (VN 2,5-4,5), creatinina 2,58 mg/dl (VN 0,6-1,3), PTH 4,8 UI (VN 8,7-77,1), 25OHD 29,4 ng/ml (VN >30), 1,25OH₂ D 30 pg (VN: 16-60), calciuria 1066 mg/24 horas (VN 50-250). Se interpretó como hipercalcemia no mediada por PTH. El paciente se internó e inició tratamiento con plan de hidratación amplio, calcitonina subcutánea (SCT) y deltisona 40 mg/día. Por persistir con hipercalcemia y falla renal aguda recibió 60 mg denosumab SCT. Evolucionó con mejoría clínica y de laboratorio, y fue dado de alta con deltisona 40 mg/día e hidratación abundante. Ante la presencia de hipercalcemia, P normal-bajo a pesar de la falla renal, PTH baja, 1,25-OHD normal, se sospechó como mecanismo de hipercalcemia la presencia de PTHrp. En nuestro país este péptido no es dosable, por lo cual no podemos confirmar el diagnóstico. **Comentario:** existen 2 publicaciones de casos de hipercalcemia en sarcoidosis atribuibles a PTHrp, con el dosaje de este péptido elevado en suero e inmunohistoquímica positiva en las células de los granulomas. Presentamos este caso debido a la baja frecuencia de PTHrp como mediador de hipercalcemia en sarcoidosis. El mecanismo de producción de este péptido se desconoce. En células *in vitro* de cáncer escamoso de pulmón se ha probado que la presencia de TNF alfa e IL-6 estimulan la síntesis de PTHrp. En pacientes con sarcoidosis se han detectado niveles aumentados de dichas citoquinas en el lavado bronquioalveolar, por lo cual se postula que la producción de PTHrp podría ser mediada por ellas. Este caso demuestra la importancia del dosaje inicial de P junto a la calcemia, el cual nos permitió sospechar otro mecanismo de hipercalcemia.

CL41. Regulación del eje óseo-vascular por agentes nutraceuticos**Cepeda SB, Sandoval MJ, Massheimer VL***Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dto. Biología, Bioquímica y Farmacia, Instituto Cs Biológicas y Biomédicas (INBIOSUR), CONICET- UNS. Bahía Blanca*

Actualmente, el agente nutraceutico genisteína (Gen) se propone como alternativa terapéutica natural por sus potenciales acciones biológicas. Dado que es muy abundante en la soja y que nuestro país constituye el tercer productor de soja en el mundo, existen ventajas tanto económicas como estratégicas que incitan a investigar el impacto de este fitoestrógeno sobre el eje óseo-vascular. El objetivo fue evaluar el efecto de Gen sobre el eje óseo-vascular y su relación con la diferenciación osteoblástica (OB) y osteoclástica (OC). **Modelo experimental:** cultivo primario de células endoteliales (CE), OB de calvaria, monocitos de sangre periférica (Mo) de rata Wistar. Se evaluó la vinculación con el endotelio vascular en etapas tempranas de la proliferación de OB, incubando las células óseas por 24 horas con medio condicionado (C), medio proveniente del cultivo de CE. En condiciones basales, el medio condicionado estimula la proliferación de OB (13%, $p < 0,01$). La estimulación fue aún mayor al emplear medio C de CE tratadas con distintas concentraciones de Gen (10 nM, 100 nM y 5 μ M) (27, 27 y 15% s/c, respec., $p < 0,01$). Un comportamiento similar se observó con el medio C de CE tratadas con Gen 10 nM a distintos tiempos (19% a 30 min; 16% a 24 h y, 27% a 48 h, s/c, $p < 0,001$). En tra-



bajos previos demostramos que Gen favorece la producción de óxido nítrico (NO) por la CE, y, dado que se postula al NO como un posible regulador local de la actividad celular ósea, se estudió la participación del NO endotelial en la regulación de la proliferación de OB empleando L-NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa). Al incubar los OB con medio C proveniente de CE pretratadas con L-NAME (10 uM) se observó un descenso significativo en la proliferación de OB. Para corroborar la vinculación con NO, se midió la proliferación de OB luego de tratamiento directo con nitroprusiato (100 uM), dador exógeno de NO, y se registró un aumento del 48% s/c ($p < 0,01$). Por su parte, el tratamiento directo de OB con Gen no estimuló la producción de NO. Para evaluar el efecto de Gen 10 nM en etapas avanzadas de la diferenciación de OB (12-15 días de cultivo), se seleccionaron dos marcadores de diferenciación: actividad de fosfatasa alcalina (FAL) y calcificación del medio extracelular. El FE incrementó la actividad FAL ($0,35 \pm 0,1$ vs. $0,25 \pm 0,08$ UI/mg prot., $p < 0,05$ y $0,26 \pm 0,05$ vs. $0,18 \pm 0,04$ UI/mg prot., $p < 0,01$, Gen vs. C, 12 y 15 días, respec.) y los niveles de calcio extracelular (133 ± 11 vs. 90 ± 12 $\mu\text{g}/\text{mg}$ prot., $p < 0,001$ y 144 ± 43 vs. 80 ± 19 $\mu\text{g}/\text{mg}$ prot., $p < 0,001$, Gen vs. C, 12 y 15 días, respec.). Estos aumentos de calcio se corroboraron por un incremento en el número y tamaño de los nódulos de calcificación, evidenciados por tinción con alizarina. La diferenciación OC se estudió al coincubar, durante 15 días, Mo de sangre venosa con OB. En condiciones basales se observó un aumento en el número de células multinucleadas y positivas para la tinción fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP, marcador de fenotipo OC). El tratamiento con Gen 10 nM produjo una disminución significativa en los Mo TRAP positivos. Los resultados presentados ponen de manifiesto que Gen regula la diferenciación osteoblástica y osteoclástica a través de un estrecho vínculo entre los sistemas óseo y vascular, siendo el NO uno de los posibles mensajeros químicos involucrados.

CL42. Efectos bioquímicos de la suplementación con vitamina D o calcitriol en el hiperparatiroidismo primario (HPP)

Pérez BM, Podestá MP, Córdoba-Figueroa GR, Serrano-Salinas R, Pavlove M, Karlsbrum S, Salerni H
División Endocrinología Hospital "Carlos G. Durand". CABA. Argentina

Introducción: el HPP puede coexistir con déficit de vitamina D (VD), asociándose con niveles más altos de parathormona (PTH) y mayor afectación ósea. El calcitriol (Ctriol) tiene efectos directos regulatorios sobre las células paratiroideas, aunque existen pocos datos sobre su efecto en HPP. VD y Ctriol son tratamientos posibles, aunque con riesgo de empeorar la calcemia en HPP. Para minimizar el riesgo, el Ctriol fue evaluado en primera instancia, dada su menor vida media, mediante su administración nocturna (menor efecto hipercalcemiante). Objetivo: comparar los cambios bioquímicos de la suplementación con Ctriol nocturno vs. D2 o D3 en pacientes con HPP y 25OHD baja. Material y métodos: estudio longitudinal retrospectivo que evaluó historias clínicas de pacientes con diagnóstico bioquímico de HPP ($n=122$), asistidos entre 2000 y 2015. Se excluyeron aquellos con otras alteraciones o con indicación de fármacos que afectasen el metabolismo del calcio. Se seleccionaron los HPP con $25\text{OH} < 30\text{ng}/\text{ml}$ sin tratamiento previo. Se compararon los que recibieron Ctriol ($n=16$) con un grupo similar (edad, sexo, calcemia y PTH) tratado con vitamina D2 o D3 ($n=17$). Se evaluó calcemia (Ca), fosfatemia (P), creatininemia (Cr), PTH, 25OHD, fosfatasa alcalina (FAL), creatininuria (Cru), calciuria (CaU) y Ca/Cr 24 h, al diagnóstico (basal) e intratratamiento (Trat). Los valores de PTH y FAL se expresaron en forma de cociente valor hallado/límite superior del rango (UNL). Análisis estadístico con SPSS v20. Se consideró significativo $p < 0,05$. Resultados: se detallan en la tabla. Los cambios significativos o las tendencias están en negrita.

El tratamiento con VD produjo un aumento mínimo y significativo del Cai, sin variaciones de P ni Cr. Hubo una tendencia al aumento de CaU y Ca/cr 24 y al descenso de PTH y FAL. El Ctriol aumentó leve y significativamente el calcio total, sin impacto sobre Cai, Cr, P ni CaU. A diferencia de la VD, el Ctriol disminuyó significativamente PTH (mediana 20%). Si bien hubo una clara diferencia en la duración del tratamiento entre grupos, el descenso de PTH fue independiente de esa duración (R^2 0,09, $p=0,3$), especulando que una vez producido este podría sostenerse en el tiempo. La regresión no pudo vincular los cambios observados con características de los grupos (edad, duración del tratamiento, Ca, PTH o 25OHD basal). Conclusiones: ninguno de los dos tratamientos incrementó sustancialmente Ca ni CaU, y resultaron igualmente seguros y eficaces. Ctriol mostró mayor capacidad de descender PTH, por lo que resultaría útil en el tratamiento médico del HPP. La reposición con D2/D3 tendría efectos más fisiológicos a través de la normalización de 25OH, sin riesgos a pesar de su mayor vida media.

	D2/D3 (n=17)				Ctrlol (n=16)				p
Edad (años)	59±10				62±6				0,33
Tratamiento (días)	211±152				74±60				0,002
Dosis	4100±2000 UI/día				0,34±0,12 µg/día				
	Basal	Trat	Cambio %	p	Basal	Trat	Cambio %	p	
CaI mg/dl*	5,7±0,2	5,8±0,2	+2±4	0,047	5,6±0,2	5,7±0,4	+1,3±4		0,19
Ca mg/dl*	10,3±0,5	10,5±0,7	+1,6±7	0,37	10,02±0,5	10,4±0,5	+3,6±4	0,015	
P mg/dl*	3,4±0,5	3,3±0,4	-4,7±26	0,22	3,32±0,8	3±0,6	-4,7±26		0,35
Cr mg/dl*	1±0,8	1±0,6	+6±18	0,39	0,9±0,3	0,9±0,2	+6±14		0,53
CaU mg/24h*	232±124	338±184	+74±101	0,08	252±125	326±148	+52±92		0,13
Ca/Cr24h*	0,21±0,13	0,27±0,13	+53±72	0,09	0,26±0,1	0,31±0,1	+37±67		0,27
PTH UNL§	1,7 (1,1-2,6)	1,4 (1,1-2,3)	-19 (-36, +11)	0,07	1,3 (1,1-1,9)	1,1 (0,7-1,8)	-20 (-36, 2)	0,028	
25OHD ng/ml*	18±8	34±8	+125±143	<0,01	17,8±9	16,9±8	-2,5±8		0,34
FAL UNL§	1 (0,9-1,2)	1 (0,9-1,3)	-9 (-22, +2)	0,09	1 (0,76-1,4)	1 (0,5-1,5)	-5 (-14, +24)		0,87

* Media ± DS, test T pareado. § Mediana (Q1-Q3). Wilcoxon sign rank test.

CL43. Alteraciones de la reabsorción ósea del hueso alveolar causadas por intoxicación con plomo. Estudio histomorfométrico bajo distintas condiciones experimentales

Mitre PI, Garat JA

Cátedras de Farmacología e Histología. Facultad de Odontología. UNT. Tucumán

Para comprender lo que significa el tejido óseo como diana de la toxicidad del Pb, es necesario conocer sus efectos en las células. La masa ósea está regulada por sus cuatro tipos de células que, bajo el control de factores locales y sistémicos, intervienen en la formación y la reabsorción ósea. El Pb afecta negativamente a osteoblastos y osteoclastos, y este efecto ha sido tradicionalmente asociado a osteoporosis. Sin embargo, existen reportes acerca de que, en seres humanos y animales de experimentación expuestos, el Pb produjo un incremento del espesor de las corticales y del volumen óseo. Dado que la mayoría de los estudios sobre Pb se refieren a la formación ósea, nuestro objetivo fue determinar su efecto en la reabsorción ósea, el número de osteoclastos y su impacto en el volumen y la microarquitectura óseos en ratas Wistar bajo distintas condiciones experimentales. Las ratas Wistar de 150±10 g fueron asignadas a cuatro grupos: I) control, II) intoxicación con Pb, III) periodontitis y IV) intoxicación con Pb y periodontitis. La intoxicación en los grupos II y IV se logró administrando acetato de Pb en una concentración de 1000 ppm en el agua de bebida durante los 60 días. La enfermedad periodontal en los grupos III y IV se indujo colocando el día 57 de la experiencia una ligadura de hilo de algodón de diámetro 4-0 en el cuello del primer molar inferior durante 72 horas. El día 60, se sacrificaron los animales. Se disecaron y procesaron las mandíbulas según técnica para inclusión en parafina, previa descalcificación en EDTA al 10%. De los tacos obtenidos se realizaron cortes mesiodistales del primer molar inferior y se colorearon con H-E. En el hueso interradicular se determinaron los siguientes parámetros: 1) pérdida ósea (PO), 2) porcentajes de superficies de reabsorción ósea (RO) por mesial y distal, 3) número de osteoclastos (N.Oc) por mesial y distal, 4) volumen óseo (VO), 5) espesor trabecular (Tb.Th), 6) número de trabéculas (Tb.N), 7) separación trabecular (Tb.Sp). Los datos se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis y pos-hoc de Kolmogorov-Smirnov. Resultados: PO [mm] grupo I: de 0,23 ± 0,07, grupo II de 0,20 ± 0,01, grupo III de 0,61±0,32 y grupo IV 0,30±0,11 p<0,05 grupo III vs. I, II y IV. RO mesial [mm] grupo I: 0,67±0,48, grupo II: 0,18±0,23, grupo III: 4,04±2,27; grupo IV: 1,49±1,20 p<0,05 grupo III vs. I, II y IV. RO distal [mm] grupo I: 0,14±0,20, grupo II: 0,46±0,53, grupo III: 3,58±2,59, grupo IV: 0,59±0,87, p<0,05 grupo IV vs. I, II y IV. N.Oc mesial grupo I: 0,40±0,89, grupo II: 0,00, grupo III: 29,00±8,78, grupo IV 1,80±3,12 p<0,05 grupo III vs I, II, IV. N.Oc distal grupo I: 0,00, grupo II: 0,00, grupo III: 23,62±9,99, grupo IV 1,80±3,12 p<0,05 grupo III vs.



I, II, IV. VO [%] grupo I: $55,39 \pm 9,70$, grupo II: $67,6 \pm 14,37$, grupo III: $23,30 \pm 11,18$, grupo IV de $54,74 \pm 10,42$, $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. Tb.Th [mm] grupo I: $0,12 \pm 0,02$, grupo II: $0,17 \pm 0,05$, grupo III: $0,07 \pm 0,01$, grupo IV: $0,13 \pm 0,02$, $p < 0,05$ grupo I vs II y grupo III vs II y IV. Tb_N [1/mm] grupo I: $4,85 \pm 0,66$, grupo II: $4,09 \pm 0,65$, grupo III: $3,23 \pm 1,48$ y grupo IV: $4,28 \pm 1,18$, $p > 0,05$. Tb_Sp [mm] grupo I: $0,09 \pm 0,02$, grupo II: $0,08 \pm 0,03$, grupo III: $0,58 \pm 1,03$, grupo IV: $0,12 \pm 0,05$, $p < 0,05$ grupo III vs. I, II, IV. Los resultados sugieren que la intoxicación con Pb en dosis altas de 1000 ppm altera la reabsorción ósea del hueso alveolar, tanto en condiciones normales como patológicas.

CL44. Las mujeres con sarcopenia presentan mayor prevalencia de fracturas por fragilidad

Zanchetta MB, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR
IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas; Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral; Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Introducción: la sarcopenia se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa y fuerza muscular, con riesgo de presentar propensión a las caídas, discapacidad física, deterioro de la calidad de vida y mayor mortalidad. **Objetivo:** evaluar la prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres, mayores de 60 años, que concurren a una consulta médica en una institución dedicada al estudio de la endocrinología/osteoporosis. De manera secundaria, relacionar el diagnóstico de sarcopenia con otros parámetros clínicos como antecedentes de caídas, fracturas por fragilidad, niveles de vitamina D y frecuencia referida de actividad física. **Materiales y métodos:** todas las pacientes efectuaron los siguientes procedimientos: evaluación de la masa muscular mediante densitometría corporal total (Lunar prodigy advance) para obtener el índice de masa muscular esquelética (IMME); evaluación de la fuerza muscular mediante la prueba de fuerza de prensión (dinamómetro hidráulico Baseline, Estados Unidos), evaluación del rendimiento físico (medición de la velocidad de marcha en 4 m y prueba *sit stand*). Se constató el número de caídas en el último año, actividad física, vitamina D, DXA en CL, CT y CF y antecedente de fracturas. Las pacientes se categorizaron como sarcopénicas si presentaban baja masa muscular medida por DXA más fuerza muscular baja o un rendimiento físico deficiente. **Resultados:** En el periodo evaluado (del 07/01/2015 al 01/03/16) 250 mujeres mayores de 60 años accedieron a realizar todos los procedimientos del estudio. La edad media de las pacientes fue de $70,4 \pm 7,7$ años (media $\pm$ DS), con un rango de 60 a 92 años. Según los criterios del consenso europeo, 47 pacientes (18,8%) presentaban sarcopenia; el 40,4% ($n=19$) de las pacientes con sarcopenia refirieron el antecedente de una fractura osteoporótica (muñeca, vértebra o cadera) vs. el 15,9% en las no sarcopénicas. Comparadas con las mujeres sin sarcopenia, el grupo de mujeres sarcopénicas tenía significativamente menor peso ($56,4 \pm 8,8$ vs. 63 ± 11 kg, $p < 0,01$), IMC ($22,6 \pm 3,3$ vs. $25,6 \pm 4,4$, $p < 0,01$), DMO en CF ($0,714 \pm 0,093$ vs. $0,763 \pm 0,095$ g/cm², $p < 0,01$) y DMO en cadera total ($0,734 \pm 0,094$ vs. $0,805 \pm 0,107$ g/cm², $p < 0,01$). En cuanto al antecedente de caídas en el último año, 48,9% ($n=23$) de los pacientes en el grupo de sarcopenia refirieron haberse caído al menos una vez vs. 36,5% en el grupo sin sarcopenia ($p=0,11$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, talla, valor de vitamina D, DMO CL, % total de grasa corporal (medido por DXA) o la realización de actividad física. Al evaluar las correlaciones entre las distintas variables se observó que el IMC correlacionaba en forma positiva con IMME ($r: 0,67$; $p=0,01$) y con el tiempo de duración en el *sit stand* ($r: 0,22$; $p=0,02$), y el *hand grip* con la velocidad de marcha ($r: 0,41$; $p=0,01$). **Conclusión:** utilizando un reciente consenso de diagnóstico pudimos establecer que, de un grupo de mujeres ambulatorias mayores de 60 años que concurren a nuestra Institución, el 18,8% tenía sarcopenia. El 40,4% de las pacientes con sarcopenia refirieron el antecedente de una fractura osteoporótica (muñeca, vértebra o cadera) y la mitad refirió haber padecido una caída en el último año. Estos datos ejemplifican la íntima relación del tejido óseo con el muscular y recalcan la importancia de considerar la masa y función muscular al evaluar pacientes con predominancia de osteopenia y osteoporosis y alto riesgo de fracturas.

CL45. Osificaciones heterotópicas

Gullace ME,¹ Etchenique MP,¹ Diehl M,¹ Kitaigrodsky AV,¹ Barla J,² Carabelli G,² Guolo C,³ Mansur JL,⁴ Sancineto C²

1. Servicio de Endocrinología, 2. Servicio de Ortopedia y Traumatología y 3. Servicio de Kinesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. 4. Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata

Introducción: las osificaciones heterotópicas (OH) consisten en la formación de hueso maduro ectópico localizado principalmente en tejidos blandos periarticulares. La etiología puede ser hereditaria o adquirida, esta última asociada a lesiones neurológicas, traumatismos, vasculopatías o inmovilización. Se describe el caso de un paciente que presentó OH en miembros inferiores luego de un período pro-

longado de hospitalización. Caso clínico: un paciente varón de 47 años, con antecedente de internación durante dos meses en terapia intensiva por patología respiratoria, fue derivado a nuestra institución para evaluación por dolor invalidante y postración asociados a limitación de la motilidad articular en miembros inferiores de un año de evolución. Antecedentes personales: trastorno bipolar, obesidad, dislipidemia e hipotiroidismo. Presentaba obesidad con distribución central y rigidez en semiflexión en ambas caderas y rodillas con la consiguiente incapacidad de sentarse a 90° y de asumir la posición de pie con caderas y rodillas extendidas. Se realizaron estudios de laboratorio: calcemia 9,5 mg/dl (VR: 8,5-10,5), fosfatemia 3,8 mg/dl (VR: 2,5-4,5), creatinina 0,90 mg/dl (0,8-1,2), PTH: 27 pg/ml (VR: 10-77), 25OH vitamina D: 16 ng/ml, fosfatasa alcalina (FAL): 129 UI/l (VR: 31-100), fosfatasa alcalina ósea: 34 UI/L, beta cross laps (CTX): 0,664 ng/ml (VR h/ 0,570), calciuria: 153 mg/día (VR 50-300 mg), TSH: 5,5 µu/ml (VR: 0,5-4,5), cortisol salival 23 h: 1 nmol/l (VR 0,7-5,0). Radiografías: extensas OH periarticulares en ambas caderas, rodillas y tobillos. Centellograma óseo: captación heterotópica del radiotrazador en miembros inferiores con predominio de cadera y rodilla izquierdas. La densitometría ósea de radio medio fue normal. La calcemia y fosfatemia eran normales. Se objetivó deficiencia de vitamina D y aumento del remodelado óseo en contexto de inmovilización por OH. Se indicó tratamiento con bifosfonatos intravenosos (ibandronato 3 mg y luego zoledronato 4 mg) y colecalciferol. Evolucionó con mejoría parcial del dolor pero con persistencia de la rigidez e inmovilidad. Se decidió tratamiento con radioterapia local y cirugía en dos tiempos. Se realizó resección de las OH con liberación articular de ambas caderas y rodillas. Recibió tratamiento de rehabilitación durante la internación que incluyó, entre otras técnicas, el uso de movilizador pasivo continuo de rodillas y posterior reeducación de la marcha en forma progresiva con andador. Evolucionó favorablemente, con recuperación de la movilidad articular y de la capacidad para deambular. Conclusiones: la fisiopatología de las OH no está completamente aclarada. Se ha hipotetizado que células madre mesenquimáticas en estado latente podrían diferenciarse a osteoblastos, en un ambiente propicio y frente a diferentes estímulos como la inflamación local. Se han descripto diferentes terapéuticas pero la evidencia a la fecha es limitada. Entre ellas se encuentran los bifosfonatos (principalmente etidronato, no disponible en la Argentina), la extirpación quirúrgica y la radioterapia local, que ha sido asociada a una menor tasa de recidiva. Presentamos este caso por tratarse de una patología infrecuente, por la magnitud del compromiso clínico y por su evolución favorable con un tratamiento multidisciplinario.

CL46. Glutamina: un aminoácido protector de la absorción intestinal de calcio

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

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET/UNC)

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



la administración previa de GLN evita el incremento del 30% en el número de células TUNEL positivas generado por la quinona. La determinación de la expresión de proteínas proapoptóticas reveló que GLN bloquea el aumento de FAS-R y FAS-L producido por el fármaco oxidante, mientras que BAX no presentó modificaciones en los diferentes grupos experimentales. La expresión de CB disminuyó después del tratamiento con MEN, efecto que fue prevenido con la administración previa del aminoácido. En conclusión, la administración de una dosis única de 0,5 g/kg pc de GLN 30 min antes que MEN previene la disminución de la absorción intestinal de Ca^{+2} porque evita la muerte de enterocitos duodenales por preservación de las defensas antioxidantes celulares y bloqueo de la vía apoptótica extrínseca.

CL47. Composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en transgénero mujer previo al tratamiento feminizante: ¿diferencias con la biología masculina?

Abdala R,¹ Nagelberg A,² Zanchetta MB,¹ Silveira F,¹ Schultheis K¹

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 2. División Endocrinología: Hospital "Carlos G. Durand"

Introducción: se denomina transgénero mujer (TM) a un varón biológico que se identifica con el género femenino. El tratamiento hormonal cruzado (THC) constituye, junto con la cirugía de readecuación genital, una de las posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer para lograr caracteres sexuales secundarios del sexo deseado. Objetivo: evaluar y comparar la composición corporal medida por DXA, densidad mineral ósea y fuerza muscular entre pacientes TM y no Trans hombres y mujeres. Material y métodos: estudio transversal donde se evaluó y comparó la composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en TM y en hombres y mujeres controles no transgénero. Ingresaron en este estudio 12 pacientes TM en condiciones de iniciar THC. Todos los pacientes presentaron eugonadismo y ninguno había recibido THC previamente. Tras el consentimiento para ingresar en el estudio se les realizó: densitometría corporal total, DXA de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) así como evaluación de la fuerza muscular mediante un dinamómetro de mano. Se compararon las variables evaluadas en esta población, con hombres=H (n=10) y mujeres=M (n=7) no Trans. La densidad mineral ósea (DMO) de columna y cadera se comparó entre TM y hombres, ya que no todas las mujeres contaban con este estudio. Resultados: los parámetros evaluados fueron expresados en sus medias y con su significancia estadística. La edad media en años fue de 29 TM, 30 H y 26 M, la estatura media fue de 1,74 TM, 1,75 H y 1,65 M, respectivamente. Si bien la edad y altura fueron similares, hubo diferencia significativa cuando se comparó el IMC entre los TM 22 kg/m² y H 28 kg/m² (p<0,05). No se observaron diferencias en el IMC entre TM y M. El % de grasa corporal fue de: 21,04% TM, 31,06% H (H vs. TM p<0,05) y 31,65% M (M vs. TM p<0,05). Los hombres presentaron una distribución androide del tejido graso, con un índice androide/ginoide (A/G) mayor de 1 (media 1,14). En TM y M se observó un índice A/G menor de 1 (0,87 y 0,78, respectivamente). La DMO total y el contenido mineral óseo fue de 1,260 g/cm² y 3355 g para H, 1,110 g/cm² y 2440 para TM (H vs. TM p<0,05), mientras que para las M fue 1,230 g/cm² y 2.548 g correspondiente. Cuando se evaluó la masa magra expresada en gramos: los TM contenían 5.590 en brazos y 16.530 en piernas, mientras que para los H fue de 6.910 y 18.690 (tejido magro en brazos H vs. TM p<0,05). En las M este tejido constituía un total de 3.960 y 12.750 gr en miembro superior e inferior. La DMO mostró en: TM CL 1,020, CF 0,970 y CT 0,940 gr/cm², mientras que en H fue de 1,210, 1,100 y 1,090 en CL, CF y CT respectivamente (CT H vs TM p<0,05). La fuerza de puño en ambos brazos fue de 45 kg para mano derecha y 31 kg en mano izquierda en TM, mientras que en H fue de 48 y 46 kg, y 31 y 28 kg para M (H vs TM p<0,05). Conclusiones: se apreció en TM, que el IMC y el porcentaje de grasa total fueron significativamente menores con respecto a aquellos de los hombres no Trans. Esta diferencia significativa también se observó para la cantidad de tejido magro en brazos, CMO, fuerza muscular, DMO de cuerpo entero y CT. Tanto las mujeres como las TM tenían una distribución grasa con predominio ginoide, con un índice A/G menor de 1, bastante diferente de lo que se observó en hombres no Trans. Se requieren más investigaciones para entender por qué esta población, aun si haber recibido tratamiento feminizante, presentan algunas características óseas y musculares semejantes a las de mujeres biológicas.

CL48. Enfermedad de Camurati-Engelmann con compresión de la médula espinal: reporte de un caso y valoración de la microarquitectura ósea mediante HR-pQCT

Uña CR,¹ Zanchetta MB,² Rivero JJ,³ Rodríguez FO,³ Zanchetta JR,² Messina OD¹

1. Sección de Reumatología, Hospital Gral. de Agudos "Dr. Cosme Argerich". 2. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 3. Sección de Neurología, Hospital Gral. de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

La enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE) es una patología autosómica dominante rara, de distribución mundial, causada por diversas mutaciones en el *TGFβ-1* con una penetrancia y expresión variable. Se caracteriza por un incremento en la formación ósea, asociada a inhibición de la lipogénesis y miogénesis. Objetivo: describir el caso de una paciente con diagnóstico presuntivo de ECE con mielomalacia cervical, en la cual se valoró su microarquitectura ósea con un método no invasivo y novedoso, como la HR-pQCT (tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución). Descripción del caso: mujer de 46 años amerindia, premenopáusica, que fue internada por dolor intenso en miembros inferiores, lumbalgia (de predominio nocturno) y trastornos de la marcha, cuadro progresivo desde los 26 años. La mayoría de sus familiares (línea paterna) presentaban dolores óseos, y en uno de sus hermanos se constataron signos radiológicos patognomónicos. Examen físico: región frontal prominente, masa muscular disminuida, dolor intenso en columna lumbar (CL) y en región proximal de miembros inferiores, con contractura en flexión de estos y síndrome piramidal bilateral. Hipoacusia y acúfenos aislados. Rx: engrosamiento y esclerosis diafisaria de huesos largos apendiculares, con estrechamiento de la cavidad medular, aumento del espesor y esclerosis en calota, neumatización de los senos paranasales y esclerosis de la base del cráneo. Laboratorio inicial: calcemia 8,64 mg/dl, fosfatemia 2,8 mg/dl, fosfatasa alcalina total (FAL) 137 U/l, 25OH-vitamina D 17 ng/ml, PTHi 33 pg/ml. Proteinograma electroforético normal. RMI CL: aumento de la lordosis fisiológica e hipertrofia fascetaria. Centellograma óseo corporal total con Tc^{99m}-MDP: hipercaptación a nivel de los huesos afectados. PAMO: negativa para neoplasia (no se realizó biopsia ósea). DMO (DXA Lunar): CL: L1-L4: 1,714 g/cm², Z-score 4,8 (151%); CF izq: 1,723 g/cm², Z-score 6,7 (188%); FT izq: 1,660 g/cm², Z-score 5,9 (174%). HR-pQCT: *Radio distal*: densidad trabecular (Tb), BV/TV y número de Tb disminuidos; espacio entre Tb, Tb.I/N.SD y grosor cortical (Ct) aumentados; *Tibia distal*: densidad Ct disminuida, Tb.I/N.SD y grosor Ct elevados. RMI de cerebro: normal. RMI de columna cervical: herniación posteromedial de C3-C4 y posterolateral de C4-C5, osteofitos, hipertrofia fascetaria, canal estrecho espinal con mielomalacia C4-C5. Fue interpretado como una ECE, y se inició tratamiento con una aplicación de betametasona (dipropionato 10 mg y fosfato disódico 4 mg) intramuscular (IM), seguido por deflazacort 6 mg/día, vitamina D₃ 100.000 UI/mes y losartán 12,5 mg/día VO. Laboratorio de control (luego de 2 meses de tratamiento): calcemia 9,37 mg/dl, fosfatemia 3,9 mg/dl, calciuria de 24 h 140 mg, fosfaturia de 24 h 362 mg, natriuria 163 mEq/l, creatininuria 81 mg/dl, 25OH-vitamina D 23,8 ng/ml, *crosslaps* séricos 723 pg/ml, FAL 126 U/l, FAL ósea 30,8 U/L (24%). Recientemente, le realizaron discectomía C3-C4/C4-C5 con artrodesis cervical. Pendiente estudio genético. Conclusión: la ECE provoca un desequilibrio del remodelado óseo a favor de la formación debido a diversas mutaciones genéticas del *TGFβ-1*, que puede provocar síndromes compresivos neurológicos. Consideramos este caso novedoso por la escasa frecuencia a nivel mundial, y porque se utilizó un método como la HR-pQCT para objetivar los cambios en la microarquitectura ósea de la paciente.



ÍNDICE DE AUTORES

Organizado por número de Comunicación Libre (CL)

Abdala R	28, 44, 47	Cutini PH	19
Anca L	13	Danilowicz K	7
Bagur A	3	Denova Gutiérrez E	30
Bai JC	4, 24	Di Loreto VE	20, 32
Barla J	45	Díaz de Barboza G	46
Battaglino R	38	Diehl M	31, 33, 40, 45
Bayo S	13	Dobry R	13
Blanc E	15	Elias N	6
Blanco R	36	Escudero ND	22
Boailchuk J	9	Etchenique MP	45
Bogado C	4, 9, 23, 24	Faingold MC	15
Bomarito MJ	10	Fernández AC	15
Bosco MB	31	Fernández C	8
Brance ML	13, 25	Fernández JM	2, 5, 35
Brito GM	1	Ferretti JL	16, 21, 30
Bruchmann G	36	Fina BL	32
Brun LR	13, 17, 20, 25	Finuci Curi B	25
Buitrago CG	11	Frid S	15
Buttazzoni M	18	Frigeri A	39
Capozza RF	16, 21, 30	Galich AM	18, 31, 33, 39, 40
Carabelli G	33, 45	Gangoiti MV	2, 5
Cepeda SB	41	Garat JA	43
Chiarotti P	25	Ghelfi A	25
Clark P	30	Giacoaia E	12, 34
Claus Hermberg H	10	González A	13
Clemente R	15	González D	27
Cointry GR	16, 21, 30	González Infantino JC	1
Consiglio F	25	Greca A	25
Córdoba-Figueroa GR	42	Grossi GP	25
Corino M	34	Guizzardi S	14
Cornejo A	17	Gullace ME	45
Cortizo AM	2, 5	Guolo C	45
Cortizo MC	5	Guzmán M	34
Costa F	4, 24	Humbert L	23
Costanzo PR	12	Irazoqui AP	11
Curriá M	6	Ireland A	21

Ivankovic L	29	Oliveri B	1, 27
Jaén A	31	Oliveto V	25
Karlsbrum S	42	Parodi E	8
Kilstein J	25	Parodi R	25
Kitaigrodsky AV	33, 40, 45	Pasqualini T	31
Lagrutta M	25	Pavlove M	42
Lezcano V	8	Pérez A	46
Lino AB	5, 35	Pérez BM	42
Loachamin F	28	Picotto G	38
Lombarte M	17	Piñesky R	25
Longobardi V	4, 23, 24, 44	Plantalech L	31, 33
López MI	13	Podestá MP	42
Lozano MP	10	Pozzo MJ	10
Lugones C	1	Premrou V	39
Lupión PM	20	Quiroga F	27
Luscher SH	21	Ramírez M	25
Maffei L	39	Ramírez Stieben LA	13
Mandalunis PM	22	Rauschemberger MB	19
Manera J	25	Rella N	6
Mansur JL	12, 29, 45	Rey M	10
Mariño M	25	Rey P	44
Martelli Y	23	Rigalli A	17, 32
Martínez MP	10	Rittweger J	21
Massari F	9, 44	Rivero JJ	48
Massheimer VL	19, 41	Rivoira MA	14, 38
Mastaglia S	3	Rodas JA	22
Mautalen C	3	Rodríguez FO	48
Mazzaro E	31	Rodríguez P	34
McCarthy AD	35	Rodríguez VA	14, 38
Medina E	10	Rosenfarb J	15
Messina OD	48	Rosmarín M	15
Miechi L	44	Salas J	34
Miljevic J	25	Salerni H	42
Millán JL	17	Salmerón J	30
Mingote E	15	Sánchez A	7, 13, 16, 36, 37
Mitre PI	43	Sancineto C	45
Moine L	46	Sandoval MJ	41
Molinuevo MS	2, 5	Saraví FD	26
Morán M	6	Schultheis K	47
Morelli S	8	Schurman L	15
Moretti D	25	Sedlinsky C	15
Moro J	25	Serrano-Salinas R	42
Morosán Y	15	Sesta M	23
Musumeci M	34	Severini J	25
Nagelberg A	47	Sforza N	15
Nocciolino LM	16, 21, 30	Silva C	27



Silveira F	4, 9, 24, 44, 47	Uña CR	48
Spivacow R	28, 44	Uzuriaga Castro CG	26
Street E	25	Valentini E	25
Taberna ME	25	Vega E	39
Tamagnone N	25	Villarreal L	17
Tizziani R	25	Watson DZ	1
Tolosa de Talamoni NG	14, 38, 46	Young P	6
Toni P	25	Zaccardi J	25
Torchiari F	29	Zago L	1
Trepat A	25	Zanchetta JR	4, 9, 23, 24, 44, 48
Ulla MR	16	Zanchetta MB	4, 7, 9, 23, 24, 44, 47, 48
Ullmann T	40	Zeni SN	1

Impreso en Graphic Team
graphicteam@ciudad.com.ar
CUIT: 20-21825110-3

Tirada: 1.000 ejemplares

Derecho Nacional de Derecho de Autor
Exp N° 5289263 (16-05-2016)



**Sociedad Argentina de
Osteoporosis**



A.A.O.M.M.
(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)