

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 9, Nº 1 - enero / abril 2013

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



30 años de Investigación, Docencia y Asistencia



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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



Carlos Alonso

El limonero, 1985

Óleo sobre tela, 200 x 150 cm

Agradecimiento al Archivo fotográfico
de la RO Galería de Arte (www.roart.com.ar)

VOL. 9, Nº 1

enero / abril 2013

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. 9, Nº 1

enero / abril 2013

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Directora: 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.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

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

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. 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. Asimismo, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente.

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

Actualizaciones en Osteología is the scientific body of the Argentina Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Accept for publication papers written in Spanish or English about clinical and experimental aspects within the osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be included in some sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Consense Document and Osteology Education, Controversies, Images in Osteology, Editorials, Letters to Editor, Bibliographic Comments, Cultural Section).

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 texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. 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. Also, for written reproduction a Journal authorization must be request.

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

DIRECTORA

Luisa Carmen Plantalech

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

DIRECTORES ASOCIADOS

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. editor-asociado@osteologia.org.ar

Alfredo Rigalli

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

María Lorena Brance

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

CORRECTORA DE TEXTO

Prof. María Isabel Siracusa. maisasiracusa@yahoo.com.ar

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

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

Teresita Bellido

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

Ricardo Boland

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

Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Haralado Claus Hermberg

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

Adriana Dusso

Investigador Senior. Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Fundacion Privada Dr. Pifarré y Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España

José Luis Ferretti

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

Carlos Mautalen

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

José Luis Millán

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



Armando Negri

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

Beatriz Oliveri

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

Lilian I. Plotkin

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

Rodolfo Puche

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

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Nori Tolosa de Talamoni

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

Helena Salerni

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

Julio Ariel Sánchez

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

Eduardo Slatopolsky

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

José R. Zanchetta

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



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

Presidente

Dra. Ana María Galich

Vicepresidente

Dra. Virginia Massheimer

Secretaria

Dra. Elisa Isabel Cambiazzo

Tesorera

Dra. Marcela Morán

Vocales

Dra. Carola Bozal

Dra. María Lorena Brance

Dra. Mirena Buttazzoni

Dra. María Diehl

Dra. Gloria Rovai

Dra. Susana Morelli

Dra. Graciela Santillán

Dra. María Belén Zanchetta

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 9 , N°1, enero / abril 2013

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Nota de despedida del director saliente

Past Editor's Farewell Message

Ariel Sánchez

8

Nota de presentación de la directora entrante

Message from the new Editor

Luisa Plantalech

10

IN MEMORIAM / In Memoriam

A la memoria de Zulema Man

In memory of Zulema Man

María Silvia Larroudé

12

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology Education

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento

Glucocorticoid-induced osteoporosis: analysis of the international guidelines for prevention and treatment.

María Lorena Brance, Luisa Plantalech

14

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Comparación de los efectos del tratamiento con monofluorofosfato de sodio o fluoruro de sodio sobre el proceso de reparación ósea en ratas

Comparison of the treatments with sodium monofluorophosphate and sodium fluoride on bone repair process in rats

Sandra P Mejía Delgado, Alfredo Rigalli

28

Relación entre densidad mineral ósea, pérdida de talla y estilo de vida de mujeres adultas

Relationship between bone mineral density, height loss and lifestyle in adult women

Celeste Squillace, María Laura Oliva, Beatriz Alorda, Lorena Belén, Laura Maffei,

María Laura Rossi, María Elena Torresani

36

**Evaluación de la textura y orientación preferida del tejido trabecular de cortes de vértebras humanas, secas, cadavéricas**

Assessment of texture and preferred orientation of trabecular bone of human, dry, cadaveric vertebral slices.

Rodolfo C. Puche, Alfredo Rigalli

47

ACTUALIZACIONES / Reviews

Osteocitos y su rol en el remodelado óseo

Osteocytes and their role in bone remodeling

Teresita Bellido

56

Metabolismo óseo y vascular: impacto de la enfermedad renal crónica

Bone and vascular metabolism: impact of chronic kidney disease

Natalia Carrillo-López, Sara Panizo, Isabel Rodríguez,
José Bernardino Díaz-López, Jorge B. Cannata-Andía

65

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology

Significativa alteración de la microarquitectura ósea trabecular en una mujer joven con reciente diagnóstico de enfermedad celíaca

Significant Trabecular compromise in a young woman with recent diagnosis of celiac disease

María Belén Zanchetta, Vanesa Longobardi

79

Enfermedad ósea de Paget

Paget's disease

Matías Borensztein, Osvaldo Velan

82

Análisis de la composición ósea en ratones recién nacidos

Analysis of the skeletal composition in newborn mice

Rafael Pacheco-Costa, Lilian I. Plotkin

84

CONTROVERSIAS / Controversies

Fracturas atípicas asociadas al uso prolongado de bifosfonatos: ¿un problema menor?

Atypical fractures associated with prolonged use of bisphosphonates: a minor problem?

Haraldo Claus-Hermberg, María Josefina Pozzo

86

CASUÍSTICAS / Case Reports

Hipercalcemia asociada a granuloma por cuerpo extraño en paciente con HIV

Hypercalcemia associated with foreign body granuloma in a patient with HIV

**Magdalena Rey, María Pía Lozano, María Paz Martínez, María Josefina Bomarito,
María Josefina Pozzo, Gabriel Casas, Manuel Canalis**

96

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday

Am J Med 2013

Ariel Sánchez

102

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Modificaciones culturales en los dientes

Cultural changes in the teeth

Ariel Sánchez

104

NOVEDADES / News

105

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

107



EDITORIAL / Editorial

NOTA DE DESPEDIDA DEL DIRECTOR SALIENTE

Hace siete años la Comisión Directiva de la AAOMM, por iniciativa de la Presidenta, Dra. Luisa Plantalech, me encomendó la tarea de dirigir la revista *Actualizaciones en Osteología*, flamante órgano científico de la Asociación. Yo tenía alguna experiencia editorial, por haberme desempeñado como Director de la *Revista Médica de Rosario* y por haber actuado como coeditor de algunos textos de medicina. Me sentí honrado con la designación, por supuesto, pero tenía muchas dudas. El sentimiento que compartíamos con Luisa se refleja en la nota conjunta que escribimos para presentar el número inaugural, de donde extraigo algunos párrafos:

La AAOMM es una sociedad sin sede fija que durante veintidós años ha marchado por Argentina transmitiendo los conocimientos de osteología de boca en boca, en charlas científicas y no protocolares, mediante reuniones de camaradería, generando inquietudes y motivaciones a su paso. Como en las poblaciones nómades, ese intercambio se ha transmitido en forma oral. La escritura surge con los asentamientos poblacionales, con la tranquilidad para la observación y la reflexión, con la complejidad de las organizaciones. La AAOMM se ha desarrollado, la osteología se ha expandido, la constancia escrita se hace necesaria (...) Durante años, fragmentos de esa historia han quedado plasmados en los libros de resúmenes, cuadernillos de divulgación, artículos publicados en revistas nacionales e internacionales, sin tener AAOMM para sí los trabajos de nuestros colegas (...) La propuesta es redirigir el esfuerzo hacia la asociación, complementar la trasmisión oral e iniciar el camino de la escritura de los datos consignados (...) Se plantearon las lógicas dudas (por el costo del proyecto en primer lugar, y también acerca de la posibilidad de mantener un flujo de colaboraciones que permita la aparición de por lo menos tres números anuales...). Pero el entusiasmo y la convicción de que era necesario concretar el proyecto vencieron las dudas.

Se ha trabajado mucho: luego del número inaugural de 2005 –dedicado íntegramente al tema vitamina D–, la revista ha aparecido puntualmente tres veces al año; el número 2 de cada volumen contiene los resúmenes de los trabajos presentados en la reunión científica anual de la AAOMM. Se ha conseguido una amplia e importante indización en bases de publicaciones biomédicas.

Desde 2008 me acompañó en la tarea editorial el Dr. Lucas Brun, como Secretario de Redacción. Su ayuda ha resultado invaluable.

Llegó el momento de pasar el cargo a alguien que sé podrá desempeñarlo con gran capacidad, y con el mismo cariño con que lo he hecho hasta ahora: Luisa Plantalech.

No me desvinculo del todo: desde el Comité Editorial y como autor de futuras colaboraciones (pienso seguir entintándome las manos –figuradamente, en estas épocas de escritura electrónica– por mucho tiempo), seguiré colaborando con *Actualizaciones en Osteología*, a la que auguro larga y fructífera vida.

ARIEL SÁNCHEZ



EDITORIAL / Editorial

NOTA DE PRESENTACIÓN DE LA DIRECTORA ENTRANTE

La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar.

Eduardo Galeano

Actualizaciones en Osteología se inició como una huella, se transformó en un sendero y ahora es un camino. Apreciamos los logros de la gestión fértil y laboriosa de Ariel Sánchez y de su entusiasta colaborador, Lucas Brun. La suma de inteligencia, experiencia y juventud forjó esta revista. AAOMM está en deuda con ellos...

Aceptar la dirección de Actualizaciones en Osteología implica una gran responsabilidad, debemos honrar la tarea realizada. Hemos recibido una revista de calidad científica, de aparición periódica, indizada en bases de datos nacionales e internacionales, de lectura y diseño agradables. El trabajo que nos espera es ímprobo. Nos planteamos una serie de objetivos...

En primer lugar, el nuevo grupo editorial. La dirección de Actualizaciones en Osteología se bifurca en las áreas de “básicos” y “clínicos” para incrementar el aporte de trabajos originales, de revisiones, casuísticas e imágenes. Alfredo Rigalli se incorpora como director asociado para interactuar con sus pares, los investigadores y mi tarea es hacer lo propio con los clínicos. Heredamos el trabajo “fresco” y eficiente de Lorena Brance como secretaria de redacción y de Lucas Brun, actual y meritorio director asociado ejecutivo, quienes desempeñan las tareas logísticas de la edición y la difusión de la revista. Incorporamos a la profesora María Isabel Siracusa, correctora, encargada de lidiar con el castellano. Contamos con un comité de expertos nacionales e internacionales de destacada trayectoria. Agradecemos los consejos, los escritos, la revisión de los trabajos. Nuestro especial reconocimiento a quienes nos acompañaron durante el verano, respondieron con celeridad cuando los urgimos con revisiones de trabajos, a Ariel Sánchez por trabajar activamente durante esta transición.

La revista contará con tres nuevas secciones. Una de ellas, “Consensos y Educación en Osteología” tiene como finalidad publicitar guías para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades óseas; normativas, técnicas y procedimientos en investigación básica y textos educativos; tendrá un enfoque práctico, estará destinada a jóvenes profesionales. En “Controversias” se discutirán los tópicos polémicos de la clínica y la investigación básica que aún resulten conflictivos, con el concurso de referentes en el tema. Finalmente, la “Sección Cultural” tiene como objetivo ilustrarnos sobre curiosidades, historia, paleontología vinculados con la Osteología. Además, los historiales clínicos presentados en los Ateneos Günther Fromm nutrirán la clásica sección “Casuística”, integrando así actividades de AAOMM.

Por otra parte deseamos expandir nuestra base de lectores a especialidades afines. Iniciamos algunas gestiones con las comisiones directivas de sociedades científicas, para intercambiar *links*, correos postales y electrónicos. Pretendemos incrementar el número de ejemplares en la tirada de

revistas impresas e iniciar la difusión electrónica de Actualizaciones en Osteología dirigidas a usuarios de AAOMM y sociedades afines. Lograr, en fin, una mayor “visibilidad” de la revista en el país y en el extranjero.

Como objetivo final, proyectamos continuar la tarea, iniciada con éxito por Ariel Sánchez y Lucas Brun, quienes lograron la indización de Actualizaciones en Osteología en importantes bases de datos y directorios internacionales. Pretendemos incorporarla en Núcleo Básico de Revistas (CONICET), Scielo, en la *National Library of Medicine (Medline)*. Para ello requerimos la activa participación de todos los miembros de AAOMM y les solicitamos que contribuyan con *artículos originales*, requisitos necesarios para lograr estas metas.

Conocemos las barreras que deberemos sortear: la necesidad de los investigadores del CONICET de publicar sus trabajos en revistas científicas de alto impacto para calificar sus tareas y la falta de tiempos protegidos para la escritura y/o el desarrollo de investigaciones en las jornadas laborales de los clínicos. Aun así conservamos la utopía, creemos que entre todos podemos lograrlo con creatividad, inteligencia y trabajo.

Coincidimos con los postulados de la “Declaración fundacional de la Asociación Argentina De Editores Biomédicos (AAEB)” del 26 de octubre de 2011.¹ En la misma se informa de la escasa jerarquización de las publicaciones argentinas. Se llama la atención sobre la necesidad de priorizar las publicaciones nacionales; se insta a instituciones y organismos públicos o privados a valorizar y desarrollar nuevos sistemas de calificación de los trabajos científicos y de las revistas argentinas. Desde esta declaración se solicita a las autoridades el acompañamiento oficial para las presentaciones ante bancos de datos de valía internacional y también aporte de subsidios para la traducción al portugués e inglés de las publicaciones argentinas. Se propone el incremento de la difusión local e internacional de las publicaciones biomédicas argentinas.

Actualizaciones en Osteología integra esta asociación y aportaremos nuestro esfuerzo.

Sabemos que es difícil el cambio, pero en el “mientras tanto” invitamos a pensar una estrategia colectiva de participación que no atente con nuestro trabajo.

No puedo finalizar este escrito sin mencionar la partida de nuestra querida Zulema Man, socia fundadora de AAOMM, mujer afable, inquieta, docente, directora del primer curso de Osteología del país, quien nos dejó para siempre el año pasado. Marita Larraudé la recuerda con cálidas y sentidas palabras en las siguientes páginas.

La historia comienza con el registro escrito. AAOMM hace 30 años que escribe y siete años que registra. Actualizaciones en Osteología nos expresa. Dice E. Galeano: “...nosotros somos las palabras que cuentan lo que somos”....

Mantengamos nuestro norte, avancemos construyendo y disfrutando de andar por el camino...

Un saludo afectuoso

LUISA PLANTALECH
Directora Actualizaciones en Osteología

¹ Actualizaciones en Osteología 2012; 8(1), 44-47.



IN MEMORIAM / In Memoriam

A LA MEMORIA DE ZULEMA MAN

La muerte es una vida vivida. La vida es una muerte que viene.



He comenzado este relato sobre mi maestra la Dra. Prof. Zulema Man con una frase de Jorge Luis Borges.

Creo que no alcanzan las palabras para destacar primero su calidez humana, sus enormes conocimientos y los aportes a la ciencia y a todos los que compartimos con ella desde la medicina hasta la vida cotidiana.

Su peregrinar en el arte de curar comenzó en el año 1969 con diploma de honor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Se especializó en Endocrinología y Medicina Nuclear y alcanzó en el año 1984 el doctorado en Medicina.

Adquirió certificaciones en osteología, densitometría ósea, endocrinología ginecológica y reproductiva y mucho más.

Participó de múltiples estudios de investigación clínica a nivel local y mundial que han aportado enormes beneficios a la población en cuanto a tratamientos.

Fue Presidenta de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y Vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.

Fue y será “la maestra” de muchos de los que quisimos introducirnos en el conocimiento del hueso.

Fue una excelente docente en Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Directora del Curso Superior de Endocrinología, profesora asociada y máster en Osteología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, y Directora del Curso de Posgrado de Osteología de la Facultad de Medicina en la Universidad Favaloro.

* Correo electrónico: mariasilvia.larroude@gmail.com

Quiero reproducir lo que escribió en el año 2003:

“Ahora que todo se afianza, que todo se aquieta, comienza la etapa de la comunicación. Necesitamos escucharnos, trabajar en los diferentes departamentos, presentar cada vez más trabajos científicos, participar desde el encuentro y la comunicación.

Necesitamos demostrar lo que hacemos, lo que pensamos, en qué trabajamos. Posiblemente, para algunos sea empezar, y para otros, volver a empezar. Pero así es la vida, algo que fluye y crece, a pesar de todo”.

Y también recordó este poema de Eladia Blázquez:

*Con las alas del alma desplegadas al viento,
Desentraño la esencia de mi propia existencia.
Sin desfallecimiento...
Y me digo que puedo... como en una constante...
Y me muero de miedo, pero sigo adelante.
Porque aprecio la vida en su justa medida, al amor lo reinvento
Y al vivir cada instante...
Y al gozar cada intento... sé que abrazo lo grande.
Con las alas del alma desplegadas al viento.
Atesoro lo humano cuando tiendo la mano, a favor del reencuentro
Por la cosa más pura... con la cual me alimento
Con mi pan de ternura
Con las alas del alma desplegadas al viento.
Ante cada noticia de estupor, de injusticia, me desangro por dentro...
Y me duele la gente, su dolor, sus heridas,
Porque así solamente interpreto la vida.
Más allá de la historia, de la vida sin gloria, sin honor ni sustento.
Quiero guardar del que escribe su mejor pensamiento.
Quiero amar a quien vive
Con las alas del alma desplegadas al viento.*

Esto sintetiza a nuestra querida Zulema. Nunca te vamos a olvidar y creo que debemos honrar tu memoria trabajando incansablemente para el crecimiento de esta ciencia que es la Osteología.

¡Hasta siempre, Zule!

MARITA LARROUDÉ

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

(Recibido: febrero de 2013. Aceptado: febrero de 2013)



CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA *Consense Documents and Osteology Education*

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES: ANÁLISIS DE LAS GUÍAS INTERNACIONALES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

María Lorena Brance ^{1,2*} Luisa Plantalech ³

1. Centro de Reumatología. Rosario. 2. Laboratorio Biología Ósea, Fac. Cs. Médicas, Univ. Nacional de Rosario. 3. Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires.

Resumen

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la segunda causa de osteoporosis luego de la osteoporosis posmenopáusica, y la más frecuente dentro de las causas secundarias.

Previamente, diferentes sociedades científicas establecieron guías para el tratamiento de la OIG teniendo en cuenta dosis, tiempo de tratamiento de glucocorticoides (GC) y grados de pérdida ósea medidas por densitometría. En los últimos años las nuevas guías diseñadas por sociedades como *American College of Rheumatology* (ACR), *American Society of Bone and Mineral Research* (ASBMR), *International Osteoporosis Foundation* (IOF), *European Calcified Tissue Society* (ECTS) presentan una serie de cambios. Se destacan: la consideración de dosis mayores de glucocorticoides (7,5 mg/día), la estratificación de la población adulta en bajo, mediano o alto riesgo de padecer fracturas por fragilidad según FRAX o factores de riesgo de fractura y el tiempo de uso de GC como parámetros necesarios para recomen-

dar el tratamiento en la población de pacientes posmenopáusicas y hombres ≥ 50 años. En mujeres premenopáusicas o varones ≤ 50 años jerarquizan la presencia de fractura por fragilidad para iniciar el tratamiento. Se considera la posibilidad de embarazo para seleccionar terapéuticas en mujeres fértiles.

En todas las guías se aconseja un adecuado consumo de calcio y niveles de vitamina D, y los bifosfonatos como drogas de primera elección en el tratamiento de la OIG. Se observan diferentes criterios de intervención terapéutica en poblaciones de pacientes jóvenes tratados con GC, sin fracturas, población adulta con bajo riesgo de fracturas y la propuesta de tratamientos alternativos a los bifosfonatos como teriparatida o denosumab en mujeres fértiles, según las normas de las distintas sociedades. Se presentan en forma comparativa las guías del ACR, la ASBMR y la IOF-ECTS, para el manejo y tratamiento de OIG.

Palabras clave: osteoporosis, glucocorticoides, fracturas, densidad mineral ósea, consensos, guías.

* Correo electrónico: lorenabrance@gmail.com

Summary

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: ANALYSIS OF THE INTERNATIONAL GUIDELINES FOR PREVENTION AND TREATMENT.

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the second cause after postmenopausal osteoporosis, and the most frequent of secondary osteoporosis.

Previously various scientific societies established guidelines for the treatment of GIO considering dose and time of glucocorticoid (GC) treatment and degrees of bone loss as measured by bone densitometry. Recently new guidelines of societies like the American College of Rheumatology (ACR), American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR), International Osteoporosis Foundation (IOF), European Calcified Tissue Society (ECTS) present some changes. Some differences are: the consideration of higher doses of GC (7.5 mg/day); the stratification of the adult population in low, moderate or high risk of fracture determined by employing the FRAX tool or the presence of fracture risks; the time of GC use as parameters to recommend treatment in postmenopausal patient population and men ≥ 50 years. In premenopausal women or men ≤ 50 years the presence of a fragility fracture should be considered to start treatment. The possibility of treating fertile women is considered. All guidelines recommended adequate calcium intake and normal serum levels of vitamin D; and bisphosphonates appear as the drugs of first choice in the treatment of GIO. Different criteria are observed for therapeutic intervention in young populations treated with GC, patients without fractures, fertile women, adult population at low risk of fractures, and the possible use of alternative treatments such as teriparatide or denosumab in fertile women, according to the norms of

different societies. In the present paper the ACR, ASBMR and IOF-ECTS guidelines for the management and treatment of GIO are presented in comparative form.

Key words: *osteoporosis, glucocorticoids, fracture, consensus, guidelines.*

Introducción

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la segunda causa etiológica de osteoporosis luego de la posmenopáusica y la principal de las secundarias.¹ La pérdida de masa ósea varía del 10 al 40% dependiendo del sitio examinado, la duración del tratamiento, la enfermedad de base, el glucocorticoide (GC) y la dosis utilizada, y afecta predominantemente al hueso trabecular. El riesgo de fractura aumenta rápidamente dentro de los primeros 3 a 6 meses luego del comienzo de la terapia con GC y se mantiene en una fase lenta de pérdida ósea en tiempos prolongados de tratamiento con un mayor riesgo de fracturas vertebrales. Este riesgo revierte rápidamente al discontinuar los GC, pero permanece, sin embargo (en diferente escala), un mayor riesgo relativo de fracturas en relación con la población no expuesta.^{2,3}

Los GC, por su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, se emplean frecuentemente en forma terapéutica en diferentes patologías como artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), en pacientes trasplantados, asmáticos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras. Uno de los efectos adversos a largo plazo más serios es el desarrollo de osteoporosis. En algunas patologías, como la AR y el LES, este riesgo es aún mayor porque pueden causar osteoporosis independientemente del tratamiento con GC.⁴ Sumado a esto, las medidas de prevención y su eventual tratamiento raramente son tenidas en cuenta.⁵ Si bien hay resultados contradictorios, está demostrado que los pacientes con EPOC tratados con GC inhalatorios con dosis mayores de 1500 μg /día están asociados a mayor riesgo de fractu-



ra vertebral (OR: 1,4). A su vez, cuanto mayor es la severidad de la EPOC mayor es el riesgo de fracturas.⁶

El tratamiento de la OIG tanto en la prevención primaria como secundaria no se rige por los mismos parámetros de la osteoporosis clásica. La intervención es más agresiva, debe instaurarse a la brevedad y tener en cuenta dosis, tiempo y vías de administración de los GC, enfermedad de base, sexo y edad de los pacientes. A diferencia de la osteoporosis primaria, se involucra en OIG a la población de pacientes jóvenes de ambos sexos. En estos, la presencia de una fractura es el criterio necesario para el tratamiento y la posibilidad de embarazo en las mujeres fértiles, una limitante para determinadas terapéuticas.

Presentamos en forma esquemática y comparativa tres nuevos consensos (2010-2012) publicados por el *American College of Rheumatology* (ACR),⁷ la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR)⁸ y la *International Osteoporosis Foundation* en forma conjunta con la *European Calcified Tissue Society* (IOF-ECTS).⁹

Consideraciones generales en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la OIG

Evaluación del paciente que recibe GC por períodos prolongados.

Se aconseja en todo paciente que reciba GC por 3 meses o más la siguiente evaluación:

- Historia clínica con especial énfasis en antecedentes de fracturas personales y familiares, causas secundarias de osteoporosis (enfermedad celíaca, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica,

litiasis renal, etc.), medicaciones que recibe (excepto corticoides) que afecten la masa ósea (p. ej., ciclosporinas, diuréticos de asa, etc.).

- Examen físico donde consten la talla basal y el peso, así como características somáticas del paciente (cifosis, etc.).
- Laboratorio general: hemograma, glucemia, uremia, creatininemia, eritrosedimentación, hepatograma, orina completa.
- Laboratorio del metabolismo óseo y mineral: calcemia, calciuria, fosfatemia, fosfaturia, creatininemia, creatininuria, magnesemia, magnesuria, fosfatasa alcalina ósea, β -crosslaps, hormona paratiroidea (PTH), depuración de creatinina.
- Niveles de 25(OH) vitamina D [25(OH)D].
- Radiografía de raquis dorsal y lumbar perfil.
- Densitometría ósea (DMO).
- Niveles hormonales: estradiol o testosterona.
- Evaluación de riesgo de fracturas según FRAX¹ o evaluación clínica cualitativa teniendo en cuenta estos factores: bajo índice de masa corporal, fracturas por fragilidad personal y en familiares de primer grado, tabaquismo o alcoholismo actual, altas dosis de corticoides, corticoides por tiempo prolongado, o intravenoso, descenso significativo de la DMO. Es importante destacar que el FRAX considera el uso de GC como una variable dicotómica, no teniendo en cuenta la dosis o duración del tratamiento asumiendo una dosis entre 2,5 y 7,5 mg/día de prednisolona o equivalente. Por este motivo se sugiere realizar un ajuste del porcentaje de riesgo de fracturas a 10 años en función de la edad del paciente y la dosis del GC (<2,5 mg/día o $\geq$ 7,5 mg/día de prednisolona o equivalente).^{10,11}

¹ FRAX: herramienta utilizada para evaluar el riesgo potencial de fractura de cadera o fractura osteoporótica mayor (fractura vertebral clínica, antebrazo, hombro o cadera) que presenta un paciente a 10 años según los factores de riesgo que presente (fractura previa, fractura de cadera en los padres, tabaquismo actual, glucocorticoides, osteoporosis secundaria, artritis reumatoidea, ingesta de alcohol), edad, sexo, peso, altura y densidad mineral ósea en cuello femoral. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool; www.shef.ac.uk

Tabla 1. Determinaciones para tener en cuenta para estudiar causas secundarias de osteoporosis (modificado de ref. 9)

Analítica solicitada	Entidades clínicas por excluir
Hemograma completo. Eritrosedimentación	Anemia
Uremia. Creatininemia. Depuración de creatinina	Enfermedad renal crónica
Calcemia. Albuminemia. Fosfatemia. Fosfatasa alcalina. PTH	Hiperparatiroidismo primario. Osteomalacia. Enfermedad de Paget. Neoplasias
Hepatograma	Hepatopatía crónica. Hepatopatía alcohólica
Estrógenos, Progesterona, LH, FSH	Hipogonadismo (excepto en mujeres posmenopáusicas)
Ac. antitransglutaminasa. Ac. antiendomiso Dosaje de IgA sérica	Enfermedad celíaca
Dosaje de inmunoglobulinas séricas Proteinuria de Bence-Jones	Gammapatía monoclonal
Dosaje de 25(OH)D	Deficiencia de vitamina D
TSH	Hipertiroidismo

Se debe realizar un estudio completo del paciente investigando otras causas de osteoporosis más allá del evidente consumo de GC. En la Tabla 1 se resumen algunas de las metodologías de estudio que deben indicarse de acuerdo con el razonamiento clínico según cada caso.

Medidas generales para la prevención y/o tratamiento de la OIG ⁷

El abordaje del paciente tratado con GC debe considerar las siguientes pautas generales:

- Reducir los GC a la mínima dosis capaz de lograr el control de la enfermedad de base cuando sea posible, según cada caso particular.
- Aconsejar ejercicios aeróbicos y anaeróbicos, mantener un adecuado peso corporal, reducir las actividades o situaciones que

aumenten el riesgo de caídas, aconsejar el abandono del hábito tabáquico y no abusar del consumo de alcohol. Se destaca la realización de ejercicios contra resistencia en esta población para contrarrestar la sarcopenia inducida por los GC.

- Indicar una ingesta de calcio entre 1000 y 1200 mg/día y de vitamina D₂ o D₃ entre 800 y 1000 UI/día como prevención. Los GC disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción urinaria,^{4,12} mientras que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y su reabsorción en los túbulos contorneados distales del riñón. Numerosos estudios demostraron que la hipovitaminosis D altera la función muscular, llevando a debilidad e hipotonía y aumentando así el riesgo de caídas y fracturas.¹³ Por lo tanto, es de importancia conocer sus valores y mantener niveles circulantes de 25(OH) vitamina D mayores a 30 ng/ml.



Intervención farmacológica: posiciones de ACR, ASBMR, IOF-ECTS

En los últimos años diversas sociedades científicas han desarrollado guías y algoritmos de tratamientos para la OIG, teniendo como principal patrón de intervención los valores de DMO, el tiempo de tratamiento y las dosis de GC utilizadas.

Las guías del ACR del 2001 indicaban el comienzo del tratamiento específico para osteoporosis según T-score menor de -1, sin considerar la edad del paciente, o la presencia o ausencia de menopausia en mujeres.¹⁴ Las guías del *Royal College of Physicians of London* de 2002 recomendaban la medición de DMO por DXA en aquellos pacientes tratados con GC durante tres meses o más, utilizando un T-score menor de -1,5 como umbral para el tratamiento.¹⁵ En nuestro país, el Consenso de Osteoporosis 2007 de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (SAO-AAOMM), recomendaba comenzar el tratamiento con valores de T-score <-1, sugiriendo como dosis mínimas de GC, prednisona de 5 mg/día o equivalente en pacientes tratados por más de tres meses.¹⁶

La reconsideración de la fractura por fragilidad y el riesgo de fractura a 10 años como paradigmas del tratamiento de la osteoporosis en general, desplazando a la DMO como criterio principal de intervención, obligaron a una revisión de las guías para tratamiento de OIG en la población joven, adulta o añosa que recibe GC. En 2010, el ACR publicó las nuevas propuestas sobre intervención en OIG.⁷ En estas guías se tienen en cuenta etapas de la vida en ambos sexos, dosis de GC y tiempo de exposición a ellos y presencia de fracturas o riesgo potencial de presentar fractura osteoporótica a 10 años. Se jerarquiza la presencia de fracturas por fragilidad en mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años para el inicio del tratamiento. Para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años la recomendación del tratamiento depende del riesgo

de fractura potencial a 10 años evaluado por FRAX.⁷ Por este método se clasifica al paciente en bajo, moderado o alto riesgo de fractura según presente un riesgo <10%, entre el 10 y 20%, o >20%. Quienes no deseen evaluar o no dispongan de la herramienta FRAX, la estimación se realiza de acuerdo a la presencia de factores de riesgo.

La ASBMR efectúa una revisión crítica de las guías ACR 2010 sobre OIG y publica sus conclusiones en 2011 (ASBMR-PPC [*Professional Practice Committee*]).⁸ Esta revisión surgió a partir de situaciones especiales de la práctica clínica no tenidas en cuenta en la guía previa. En muchos pacientes no estaba claro cuándo indicar la prevención o el tratamiento en la OIG. A diferencia de la propuesta de la ACR, sugiere comenzar tratamiento en pacientes jóvenes que no presenten fractura/s por fragilidad teniendo en cuenta los cambios en la DMO de los pacientes. En cuanto a la indicación de tratamiento con bifosfonatos, teriparatida o denosumab en mujeres fértiles, por ser categoría C según la FDA, toma en consideración cada caso particular.

Posteriormente fueron publicadas las guías IOF-ECTS 2012 para OIG.⁹ Estas guías fueron diseñadas para la población de ambos sexos, de 18 años o más, que reciban cualquier dosis de GC por tiempo prolongado (como mínimo por tres meses consecutivos). Esta guía recomienda comenzar tratamiento en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años que presenten fractura por fragilidad, aunque no considera qué hacer con aquellos pacientes con baja masa ósea. Por otro lado, en las pacientes posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años recomiendan estratificarlos según el riesgo de fractura que presente el paciente previo a la indicación del tratamiento.

La guía argentina 2012 para osteoporosis (SAO-AAOMM) recomienda iniciar tratamiento en pacientes tratados con prednisona o equivalente por más de tres meses en dosis mayores de 7,5 mg/día.¹²

Con el propósito de sintetizar un algoritmo en la toma de decisiones sobre prevención y tratamiento en OIG, se detallan en una tabla comparativa las últimas tres guías, dividiendo a los pacientes en mujeres premenopáusicas que deseen o no embarazo y hombres menores de 50 años (Tabla 2A y B) y en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más (Tabla 3).

Tratamiento de OIG en mujeres premenopáusicas que no desean embarazo y hombres $\leq$ 50 años (Tabla 2A)

En caso de *presencia de fractura por fragilidad* tanto las guías ACR 2010, ASBMR-PPC 2011 como IOF-ECTS 2012 indican comenzar con el tratamiento y aconsejan diferentes estrategias en relación con el tiempo de exposición a GC, sea este mayor o menor de 3 meses (ACR-ASBMR PP). En relación con el tipo de tratamiento, la guía 2010 del ACR contempla la dosis y el tiempo de uso de GC para tratar con zoledronato, mientras que los consensos de ACR y ASBMR incorporan la teriparatida como tratamiento posible en pacientes con tratamientos prolongados de GC. Por otro lado, IOF-ECTS considera las terapéuticas habituales sin especificaciones de fármacos.

En *ausencia de fractura por fragilidad*, los expertos de ACR 2010 e IOF-ECTS 2012 consideran que no hay datos suficientes en la literatura para aconsejar el tratamiento específico, aun en presencia de DMO baja. Por el contrario, la ASBMR PPC 2011 recomienda el tratamiento en pacientes jóvenes con Z-score menor de -2, o cuando estos presenten una disminución importante en la DMO relacionada con los GC y que aún continúen con estos tratamientos.

Tratamiento de OIG en mujeres premenopáusicas que desean embarazo (Tabla 2B)

En *ausencia de fractura por fragilidad*, las indicaciones de las tres entidades son similares a las dadas para las pacientes que no

desean embarazo y a los varones menores de 50 años.

En mujeres con *presencia de fractura por fragilidad* y tratadas con GC por menos de 3 meses, las guías ACR 2010 no tienen consenso para indicar tratamiento específico. Por el contrario, recomiendan tratamiento específico en pacientes tratados con $\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente por más de 3 meses. Los expertos de la ASBMR-PPC 2011 manifiestan que hay pocos datos en la literatura para recomendar el tratamiento en pacientes que reciben GC por menos de tres meses, mientras que en pacientes tratados con GC por más de 3 meses sugieren drogas de vida media corta como teriparatida o denosumab en reemplazo de los bifosfonatos. Estos últimos permanecen por largo tiempo en el hueso y se comprobó su paso placentario durante el embarazo, luego de discontinuada su administración. Las guías IOF-ECTS 2012 consideran el tratamiento en mujeres premenopáusicas que presentan fractura por fragilidad.

Independientemente de la terapéutica elegida, se recomienda anticoncepción en toda mujer de edad fértil.

Tratamiento de OIG en pacientes mujeres posmenopáusicas y hombres ≥ 50 años

Las guías ACR 2010 y ASBMR-PPC 2011 estratifican a los pacientes en bajo, mediano y alto riesgo de padecer fracturas a 10 años, de acuerdo con la clasificación realizada mediante el FRAX. Las diferencias entre ambos consensos se puntualiza en la población de bajo riesgo de padecer fracturas: el ACR recomienda tratamiento en pacientes que reciben dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente, mientras que el ASBMR-PPC 2011 sugiere monitorizar el descenso de la DMO en pacientes medicados con dosis $< 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente y actuar en consecuencia. En los pacientes con moderado y alto riesgo, los expertos del ASBMR-PPC



Tabla 2. Mujeres premenopáusicas y hombres <50 años tratados con GC orales

A. Mujeres que no desean embarazo y hombres <50 años			
Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
ACR 2010	Evidencia limitada	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		▪ Prednisona ≥5 mg/día: alendronato o risedronato ▪ Prednisona ≥7,5 mg/día: zoledronato	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: ▪ Z-score -2, o ▪ hay una disminución importante en la DMO relacionada con la terapia con GC.	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		alendronato, risedronato o zoledronato	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada Juicio clínico	Considerar tratamiento	
B. Mujeres que desean embarazo			
Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
ACR 2010	Evidencia limitada	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		Sin consenso	▪ Prednisona <7,5 mg/día: No hay consenso ▪ Prednisona ≥7,5 mg/día: alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: ▪ Z-score -2 o ▪ hay una disminución importante en la DMO relacionada al tratamiento con GC	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		Pocos datos para avalar el tratamiento	Hay preferencia por drogas de vida media corta en el hueso como teriparatida o denosumab en vez de bifosfonatos
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada Juicio clínico	Considerar tratamiento	

Abreviaturas: **ACR:** American College of Rheumatology. **ASBMR-PPC:** American Society for Bone and Mineral Research-Professional Practice Committee; **IOF-ECTS:** International Osteoporosis Foundation- European Calcified Tissue Society.

2011 aconsejan el tratamiento, sin considerar la dosis de GC a diferencia de ACR 2010 (Tabla 3).

Por su parte, el consenso IOF-ECTS 2012 estratifica a estos pacientes en dos grandes grupos en función de la presencia o ausencia de fractura por fragilidad, pero tiene en cuenta

otros factores como la edad del paciente y la dosis de prednisona o equivalente indicada (Tabla 3).

Duración del tratamiento. Los pocos trabajos efectuados para evaluar la eficacia de la prevención y el tratamiento de OIG no supe-

Tabla 3. Mujeres posmenopáusicas y hombres >50 años tratados con GC orales

ACR 2010	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	▪ Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: alendronato, risedronato o zoledronato ▪ Prednisona $< 7,5$ mg/día: no recomienda tratamiento	▪ Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: alendronato, risedronato o zoledronato ▪ Prednisona $< 7,5$ mg/día: alendronato o risedronato	▪ Prednisona ≥ 5 mg/día independiente del tiempo: alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida ▪ Prednisona < 5 mg/día ≤ 1 mes: alendronato, risedronato, o zoledronato
ASBMR-PPC 2011	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	▪ Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: alendronato, risedronato, zoledronato ▪ Prednisona $< 7,5$ mg/día: monitorizar descenso en la DMO	▪ Cualquier dosis de GC alendronato, risedronato, zoledronato	▪ Cualquier dosis de GC alendronato, risedronato, zoledronato, teriparatida
IOF-ECTS 2012	Sin fractura previa		Con fractura previa
	Considerar otros factores: Si ▪ edad < 70 años o ▪ prednisona $< 7,5$ mg/día Evaluar FRAX y DMO Considerar tratamiento con valores superiores al umbral		o ▪ edad ≥ 70 años o ▪ prednisona $\geq 7,5$ mg/día Considerar tratamiento



ran los 3 años. Por tal motivo, el ASBMR-PPC 2011 recomienda el comienzo con bifosfonatos seguido de teriparatida, o el comienzo con teriparatida seguido de bifosfonatos según cada caso particular.⁸

Casos especiales. En aquellos pacientes que requieren altas dosis de glucocorticoides intravenosos (IV), como “pulsos” de metilprednisolona, la propuesta de la ASBMR es recomendar el inicio del tratamiento específico y no esperar 3 meses de uso continuo de los esteroides, como lo recomiendan las guías ACR 2010. Generalmente estas situaciones se acompañan de períodos de inmovilidad prolongada, utilización de otros inmunosupresores en el caso de enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sumados a la acción misma de las citoquinas inflamatorias de algunas de estas entidades sobre el hueso. Debido a que la OIG está caracterizada por una rápida pérdida de masa ósea muy incrementada en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento con GC, se sugiere considerar el tratamiento para osteoporosis a la brevedad.⁸

Tratamiento de la OIG, estudios realizados, aprobación de organismos regulatorios.

Los estudios destinados a evaluar la eficacia de drogas para el tratamiento de la OIG son escasos. La disminución del riesgo de fracturas son objetivos secundarios de estas investigaciones (insuficiente número de pacientes y conclusiones realizadas con suma de casos de distintos trabajos [risedronato]), las cuales están dirigidas a observar los incrementos de la DMO y el movimiento de marcadores del remodelado óseo; sin embargo, las conclusiones extrapoladas de distintos trabajos son de utilidad clínica.

Los fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la OIG en pacientes medicados con prednisona $\geq 7,5$ mg/día son etidronato, alendronato, risedronato, zoledronato (5 mg IV una vez al año) y teriparatida (20 μ g/día SC durante dos años).¹⁷

La Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó alendronato, risedronato, zoledronato y teriparatida para el tratamiento de la OIG.¹⁸

Eficacia de diferentes fármacos en la prevención y tratamiento de la OIG

Alendronato. En estudios de investigación farmacológica se demostró que el alendronato aumenta la DMO en columna lumbar en pacientes con OIG hasta un 3,9% comparado con el grupo placebo.^{19,20} Como objetivo secundario se comprobó disminución de riesgo de fracturas vertebrales.

Risedronato. El tratamiento con 5 mg/día de risedronato aumenta significativamente la DMO y disminuye el riesgo de fractura vertebral en pacientes tratados con GC.²¹ Este hecho también ha sido demostrado en hombres, al encontrarse un aumento de la DMO en columna lumbar del 4,8% y del 2,1% en cuello femoral, con una disminución del 82% en la incidencia de fracturas vertebrales.²² Se debe considerar que estos trabajos tenían como objetivo principal de estudio evaluar la DMO y como secundario el riesgo de fracturas.

Zoledronato. El zoledronato es recomendado por las guías ACR 2010 en la prevención y tratamiento de la OIG para pacientes adultos mayores con riesgo moderado de fractura o cuando la dosis de GC es $\geq 7,5$ mg/día en este grupo de pacientes. Pero también hay otras situaciones en las cuales podría indicarse zoledronato como son aquellos pacientes jóvenes con importante intolerancia digestiva (ASBMR-PPC 2011). Demostrado en varios trabajos, el zoledronato en dosis de 5 mg/año fue superior al risedronato (en dosis de 5 mg/día) para aumentar la DMO en columna lumbar en pacientes con OIG.^{23,24} Este hecho también fue demostrado en pacientes de sexo masculino con OIG.²⁵

Ibandronato. El tratamiento con ibandronato de administración oral y mensual fue eficaz en el incremento de la DMO lumbar y femoral al año de tratamiento, en mujeres posmenopáusicas con problemas reumáticos que recibían corticoides.²⁶

Bisfosfonatos en mujeres de edad fértil. A pesar de encontrarse diferencias entre ellos, los bisfosfonatos presentan una vida media larga aun después de interrumpido su consumo, y atraviesan la placenta materna. Si bien hay pocos datos publicados, por razones obvias, un pequeño estudio de 58 pacientes que fueron tratadas con bifosfonatos antes o durante el embarazo no presentó efectos adversos en los neonatos.²⁷ En modelos animales la utilización de altas dosis de bifosfonatos produjo alteraciones en el crecimiento y retraso en el desarrollo. Por estas razones es que la indicación de bifosfonatos en mujeres jóvenes debe restringirse a casos puntuales en los cuales se presente evidencia de fractura por fragilidad (recomendación de las guías IOF-ECTS 2012 y ACR 2010) o cuando se detecta un descenso en la DMO en densitometrías sucesivas o la presencia de un Z-score menor de -2 (ASBMR-PPC 2011).⁸

Teriparatida. Está demostrado que la teriparatida es más eficaz que el alendronato para aumentar la DMO en mujeres con OIG, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas, y en hombres.²⁸ Cuando se comparó teriparatida vs. alendronato en pacientes con OIG, el grupo tratado con teriparatida presentó un aumento del 11% para columna lumbar, del 5,2% para cadera total y del 6,3% para cuello femoral, comparado con un incremento del 5,3%, 2,7% y del 3,4% en el grupo con alendronato para cada sitio, respectivamente.²⁹ En cuanto a nuevas fracturas, según Saag y col., los pacientes tratados con teriparatida presentaron menor número de nuevas fracturas vertebrales que el grupo que recibió alendronato, siendo la incidencia de fracturas no

vertebrales similar en ambos grupos.³⁰ Glüer y col. compararon teriparatida administrada por 18 meses vs. risedronato en hombres con diagnóstico de OIG mediante realización de DXA, QCT (tomografía computarizada cuantitativa) y HR-QCT (tomografía computarizada cuantitativa de alta resolución). Si bien ambos tratamientos aumentaron la DMO trabecular y mejoraron la microarquitectura ósea y la fuerza ósea vertebral, el grupo tratado con teriparatida presentó un aumento estadísticamente significativo en todas las variables comparado con risedronato.³¹ La administración de teriparatida en pacientes con osteoporosis y uso de GC durante 18 meses produjo una disminución del 88% del índice de fracturas entre los 24 y 30 meses luego de terminado el tratamiento con teriparatida y una disminución del 94% entre los 30 y 36 meses posteriores, en un análisis *post hoc*.³²

El hecho de que aumente la DMO en mujeres premenopáusicas y que tenga una vida media corta, hace que la teriparatida sea una buena opción para aquellas mujeres en edad fértil que se encuentran medicadas con corticoides y planifican un embarazo.

Terapia hormonal. La terapia hormonal es una recomendación de las guías ACR 2001 para pacientes con OIG. En las nuevas guías y consensos no se explicita, a pesar del hipogonadismo inducido por los GC que se suele observar en población joven de ambos sexos. Esta posibilidad de terapia de reemplazo hormonal debe considerarse en la población fértil de ambos sexos que tenga hipogonadismo y no presente fracturas óseas, si no tiene contraindicaciones por la enfermedad de base. El estudio WHI demostró que las pacientes posmenopáusicas tratadas con terapia hormonal presentaron mayor riesgo de enfermedad cardíaca, cáncer de mama, accidente cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar más allá del aumento de la DMO. Por ello es que no se lo recomienda en esta etapa de la vida en pacientes con OIG.³³



Denosumab. El denosumab aún no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la OIG. Está demostrado en ratones que presentaron pérdida de masa ósea inducida por GC que la administración de denosumab previene la pérdida de masa ósea y la fuerza ósea.³⁴ Hay pocos trabajos publicados sobre el efecto de denosumab en pacientes con OIG. Uno de ellos se realizó en pacientes con AR tratados con GC; el objetivo fue evaluar la masa ósea y los marcadores de remodelado. La administración de denosumab incrementó la DMO y disminuyó el

remodelado óseo.³⁵ Al igual que teriparatida, por su vida media corta, esta nueva droga sería útil para mujeres en edad fértil que se encuentran medicadas con corticoides y planifican un embarazo (ASBMR-PPC 2011).⁸

En la Tabla 4 se detallan los grados de evidencia para las diferentes intervenciones farmacológicas en el manejo de la OIG. Como puede observarse, los bifosfonatos y teriparatida presentan buena evidencia en lo concerniente al aumento de DMO tanto en columna como en cadera.

Tabla 4. Grados de evidencia para las intervenciones farmacológicas utilizadas en el manejo de la OIG^{II} (adaptado de ref. 15).

Fármaco	DMO columna	DMO cadera	Fractura vertebral	Fractura no vertebral
Alendronato	A	A	B ^c	nae
Etidronato	A	A	A ^c	nae
Risedronato	A	A	A ^c	nae
Ácido zoledrónico	A ^a	A ^a	nae	nae
Teriparatida	A ^a	A ^a	A ^{a,c}	nae
Alfacalcidol	A	A ^b	nae	nae
Calcitriol	A	A ^b	nae	nae

Abreviaturas. nae: no adecuadamente evaluado; ^a estudio comparativo; ^b datos inconsistentes; ^c no como objetivo primario.

Seguimiento de los pacientes en tratamiento por OIG ⁷

Para el seguimiento de los pacientes tratados con GC se recomienda: (grado de evidencia C)

- Evaluar la adherencia en el tratamiento indicado, la ingesta de calcio y vitamina D en cada visita, así como también adherencia en la realización de ejercicio físico.
- Realización de DMO por DXA al inicio del

tratamiento y luego a intervalos regulares para monitorizar si se produce un descenso en la densidad mineral ósea.

- Registrar y evaluar anualmente la altura de los pacientes.
- Evaluar por Rx o DXA si se sospecha fractura vertebral.
- Monitorizar los niveles de marcadores óseos de formación y resorción ósea como

II Grado de evidencias: A: basado en categoría de evidencia I (la evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados); B: basado en categoría de evidencia II (proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar o de estudios de cohortes); C: basado en categoría de evidencia III (proviene de estudios descriptivos no experimentales, como estudios de casos y controles); D: basado en categoría de evidencia IV (opiniones de comités de expertos o estudios de series de casos).

fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o PINP (propéptido N-terminal del procolágeno tipo I), C-telopéptidos y N-telopéptidos cada 6 meses en pacientes tratados con teriparatida.

Conclusiones y comentarios

La OIG es un tipo de osteoporosis de rápida instalación, grave, con presencia de fracturas vertebrales u otras, que acarrea serios problemas de morbilidad a una población vulnerada por otra enfermedad. En la última década las sociedades científicas internacionales aproximan algoritmos de diagnóstico y tratamiento. Las primeras guías sugerían comenzar el tratamiento teniendo en cuenta los resultados de la densitometría; actualmente hay un cambio de paradigma: se considera la fractura por fragilidad como patrón para iniciar la prevención o tratamiento específico para osteoporosis.

Los aspectos más destacados de los consensos revisados se centran en la presencia de una fractura por fragilidad para definir el tratamiento de la OIG en la población joven y el riesgo de fracturas a 10 años en los adultos mayores, valorada por FRAX o factores pre-disponentes.

A nuestro criterio, el consenso que presenta una visión más integral sobre el impacto de los GC en la masa ósea es la guía de la ASBMR-PPC 2011, revisión complementaria de ACR 2010, que tiene en cuenta en forma más amplia diferentes aspectos del uso de

GC, tales como el tratamiento con “pulsos” de metilprednisona; la monitorización de la DMO para evaluar su descenso y a partir de ello considerar el tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura, y la indicación de tratamiento en pacientes con mediano o alto riesgo de fractura independientemente de la dosis de GC utilizada.

Esta revisión tiene como objetivos orientar al médico tratante en la prevención primaria o secundaria de la osteoporosis por GC y alentarle a iniciar tratamiento con el respaldo de expertos porque las fracturas complican a un paciente ya enfermo. Como se desprende del texto, queda mucho por aprender, hacen falta estudios y más observaciones clínicas para consensuar indicaciones en la población joven, en mujeres en etapa fértil y en aquellos que reciben por poco tiempo altas dosis IV de glucocorticoides. Sin embargo, hacemos nuestras las palabras de P. Sambrook cuando manifiesta que “Nunca es tarde la intervención, ni tan temprana” en pacientes con OIG.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: marzo de 2013.

Aceptado: abril de 2013)

Referencias

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
2. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309:265-8.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.



4. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
5. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16:2168-74.
6. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, et al. Effect of inhaled glucocorticoids and beta (2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. *Calcif Tissue Int* 2010; 87:137-43.
7. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1515-26.
8. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1989-96.
9. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:2257-76.
10. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al; FRAX[®] Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX[®] of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom* 2011; 14(3):212-9.
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):809-16.
12. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
13. Pozzo MJ. Vitamina D. Acciones no clásicas. *Actual Osteol* 2005; 1:28-33.
14. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-503.
15. Working group in collaboration with The Royal College of Physicians, The Bone and Tooth Society of Great Britain, and The National Osteoporosis Society. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002.
16. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. Consenso SAO-AAOMM. *Actual Osteol* 2007; 3:120-35.
17. U S Food and Drug Administration. www.fda.gov. Acceso: marzo 2013.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). www.anmat.gov.ar. Acceso: marzo 2013.
19. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
20. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
21. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
22. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:242-7.
23. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1253-63.

24. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1083-90.
25. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012; 50:289-95.
26. Hakala M, Kröger H, Valleala H, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:260-6.
27. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M, Doria A. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: can they be used in women of childbearing age? *Autoimmun Rev* 2010; 9:547-52.
28. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20:2095-104.
29. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3346-55.
30. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
31. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013. doi: 10.1002/jbmr.1870.
32. Karras D, Stoykov I, Lems WF, et al. Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol* 2012; 39:600-9.
33. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
34. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M, Skalic M, Schüler C, Stolina M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1427-37.
35. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:872-5.



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO O FLUORURO DE SODIO SOBRE EL PROCESO DE REPARACIÓN ÓSEA EN RATAS

Sandra P Mejía Delgado,¹ Alfredo Rigalli^{2*}

1. Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

El fluoruro (F) administrado como monofluorofosfato de sodio (MFP) o como fluoruro de sodio (NaF) estimula la proliferación de osteoblastos y el desarrollo óseo. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento con NaF y MFP sobre el proceso de reparación de un defecto óseo no crítico en ratas. Se produjo un defecto bilateral y monocortical óseo no crítico de 2 mm de diámetro en la epífisis proximal de la tibia de 18 ratas hembras adultas normales; los animales se dividieron en tres grupos que recibieron diariamente durante 30 días por sonda orogástrica: MFP (80 μ mol MFP), NaF (80 μ mol NaF) y control (agua). La fosfatasa alcalina plasmática se incrementó significativamente a lo largo del tratamiento en los grupos NaF y MFP. La DMO de la zona del defecto fue significativamente mayor en el grupo tratado con MFP a los 10 días de tratamiento. El estudio histológico de la zona del defecto indicó que, luego de 30 días de tratamiento, el hueso formado en pre-

sencia de MFP es de estructura laminar sin la presencia de cartílago comparado con el grupo control. Conclusión: la administración de MFP favoreció la reparación reduciendo el tiempo de mineralización y aumentando la calidad del hueso neoformado.

Palabras clave: fluoruro, monofluorofosfato de sodio, defecto óseo no crítico, reparación ósea.

Summary

COMPARISON OF THE TREATMENTS WITH SODIUM MONOFLUOROPHOSPHATE AND SODIUM FLUORIDE ON BONE REPAIR PROCESS IN RATS

Fluoride (F) administered as monofluorophosphate (MFP) or sodium fluoride (NaF) has proliferative stimulus on osteoblasts. The aim of this work was to evaluate the effect of the treatment with NaF and MFP on the reparation of a non-critical bone defect in rats. A bilateral

* Dirección postal: Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Santa Fe 3100. C.P. 2000. Rosario. Argentina. Correo electrónico: arigalli@conicet.gov.ar

and unicortical non-critical bone defect was performed in the proximal epiphysis of the tibia of 18 female rats which were then separated into three groups that received daily treatment for 30 days: MPF (80 μ mol MFP), NaF (80 μ mol NaF) and Control. Alkaline phosphatase significantly increased along the treatment in NaF and MFP. Bone mineral density in the defect area was higher in MFP at day 10 of treatment. Histological examination indicated that the new bone formed in the defect area was more organized in MFP compared to control group. We conclude that the treatment with MFP accelerate the process of reparation with better quality of the formed bone.

Keywords: fluoride, sodium monofluorophosphate, non-critical bone defect, bone reparation.

Introducción

El fluoruro (F) administrado como fluoruro de sodio (NaF) o monofluorofosfato (MFP) tiene efecto estimulador de la formación de tejido óseo.^{1,2} Pero el NaF y el MFP tienen farmacocinéticas diferentes³. El F es la especie predominante en plasma después de la administración de NaF. En cambio, luego de la administración oral de MFP, además del F, se encuentra en plasma una fracción de flúor ligado a las alfa-macroglobulinas,⁴⁻⁶ que sería la causa de su doble biodisponibilidad respecto del NaF.

Los defectos óseos producidos por traumatismo o cirugía pueden ser de tipo crítico o no crítico. Los defectos no críticos se reparan sin necesidad de utilizar materiales de relleno. La inmovilidad durante tiempos prolongados es un problema para los individuos y la sociedad. Existen trabajos en modelos animales en los que se han ensayado compuestos bioactivos en el proceso de reparación,^{7,8} pero no se halló información respecto de la acción del F sobre el mecanismo de reparación de defectos no críticos. Esta investigación tiene como objetivo determinar el efecto del tratamiento con MFP y NaF sobre

el proceso de reparación ósea y la calidad del hueso formado en tibias de rata con un defecto óseo no crítico.

Materiales y métodos

Se utilizaron 18 ratas hembras de la línea IIM/FM sublínea "e" de 7 semanas, pesos: 187 $\pm$ 14 g. Los animales fueron tratados de acuerdo con las normas internacionales de cuidado y tratamiento de animales de experimentación.⁹ Durante el experimento, las ratas recibieron agua y alimento *ad libitum* y se alojaron en un bioterio con temperatura 23-25 °C con ciclo luz-oscuridad 12h-12h. Se produjo un defecto bilateral y monocortical de 2 mm en la epífisis proximal de la tibia. La cirugía se realizó bajo anestesia general con ketamina y xilazina¹⁰ y se realizó analgesia con diclofenac y antibiocioterapia con ceftriaxona.¹¹ Para la cirugía se rasuró la zona que se iba a incidir, se desinfectó con yodopovidona, se realizó una incisión longitudinal y se decoló la fascia hasta llegar a exponer el hueso. Se realizó el defecto manualmente para evitar calentamiento con una mecha de 2 mm de diámetro en el hueso cortical y trabecular, pero sin atravesar el hueso cortical opuesto (Figura 1). Finalmente se suturaron músculo y piel.

Los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos de 6 animales cada uno que recibieron tratamiento diario durante 30 días por sonda orogástrica: MFP (80 μ mol de MFP en 1 ml de MFP 80 mmol/l), NaF (80 μ mol de NaF en 1 ml de NaF 80 mmol/l) y grupo control (1 ml de agua destilada). Al inicio del experimento y a los 10, 20 y 30 días se obtuvieron muestras de sangre de la vena lateral de la cola para determinaciones bioquímicas (calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina y fluoremia), se registró el peso corporal y se obtuvieron radiografías de las tibias para medir la densidad mineral ósea (DMO) de la zona del defecto y del hueso circundante. Las radiografías se obtuvieron con un equipo de rayos X odontológico de 70 kV y las densidades minerales se calcularon utilizando una curva de cali-

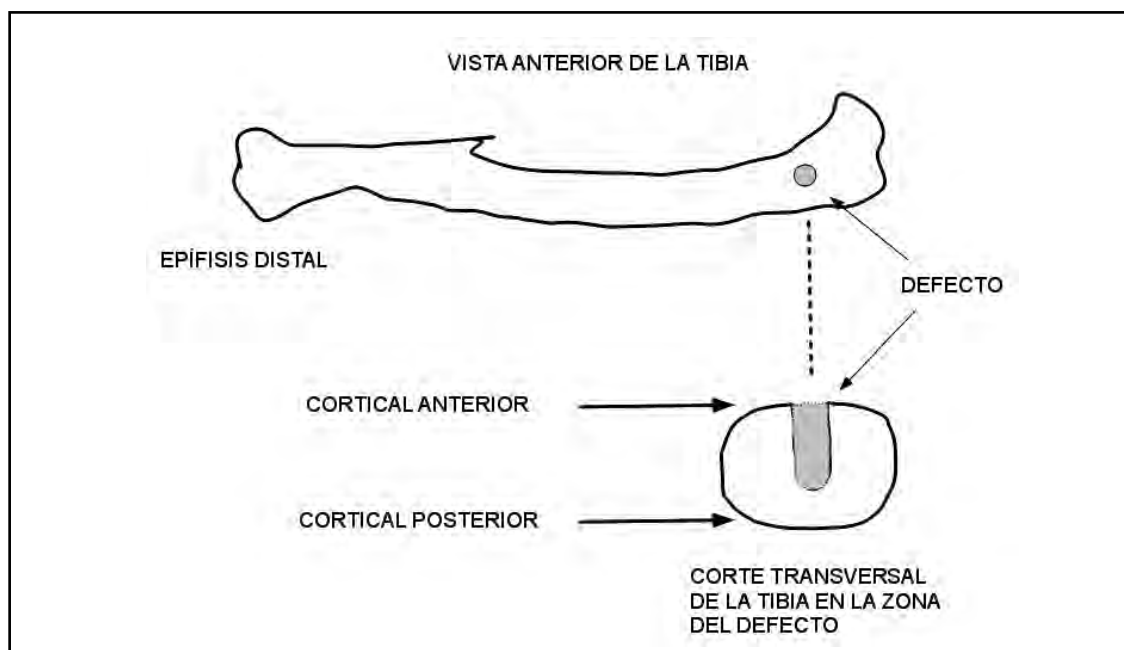


Figura 1. Representación esquemática del defecto óseo. Se muestra una vista anterior de la tibia con la zona del defecto (área gris) y un corte transversal de la tibia en la zona del defecto.

bración obtenida con un patrón de diferentes valores de DMO previamente calibrado.¹² A los 30 días se realizó recolección de orina y materia fecal durante 24 horas y luego se procedió a la eutanasia.¹³ Se obtuvieron las tibias en las que se realizó el análisis histológico de la zona del defecto utilizando coloración con hematoxilina y eosina, previa descalcificación e inclusión en parafina.¹⁴ El efecto de los tratamientos sobre el proceso de reparación del defecto y la calidad del hueso formado se evaluó por la DMO y las características histológicas del hueso formado en la zona del defecto.

La fluoruria se midió por potenciometría directa con un electrodo de ion específico ORION 94-09. La medición de la concentración de flúor plasmático se realizó con el mismo electrodo, previo aislamiento del flúor por microdifusión isotérmica.¹⁵

Se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina plasmática (FAL) con un equipo ALP 405 (Laboratorio Wiener, Rosario, Argentina). Las modificaciones de la FAL a lo largo del

tratamiento se evaluaron a través de la regresión lineal de los valores de FAL en función del tiempo para los diferentes grupos. Un valor significativamente diferente de cero de la pendiente se consideró como un cambio significativo en la FAL.

La fosfatemia se cuantificó con un equipo Fosfatemia UV AA (Laboratorio Wiener, Rosario, Argentina). La calcemia se midió con un equipo CaColor AA (Laboratorio Wiener, Rosario, Argentina). La excreción de calcio fecal se midió por espectroscopia de absorción atómica.

Análisis estadístico: los resultados se expresan como media $\pm$ SD. Para el análisis de resultados se utilizó el software R.2.14.0.¹⁶ Las diferencias entre las medias de más de dos grupos se analizaron con análisis de la varianza a un criterio de clasificación (ANOVA) y posttest Tukey. El ajuste de datos a lo largo del tiempo se realizó por regresión lineal. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$.

Resultados

Los tratamientos no afectaron el crecimiento de los animales en ninguno de los grupos experimentales. El peso en función del tiempo pudo ser ajustado por una función lineal debido a la duración del experimento y la edad de los animales. El crecimiento se evaluó por la pendiente de la recta de regresión (g/día), el que fue significativamente diferente de cero (regresión lineal, $p < 0,05$) para los tres grupos experimentales, control: $1,4 \pm 0,2$; NaF: $1,0 \pm 0,2$; MFP: $1,2 \pm 0,3$, y no fue diferente entre los grupos experimentales, regresión lineal, $p > 0,05$, $n = 6$ por grupo. El peso corporal (g) alcanzado al día 30 de experimento tampoco fue diferente entre los grupos experimentales, control: 217 ± 10 ; NaF: 213 ± 12 ; MFP: 228 ± 4 , (ANOVA, $p > 0,05$).

La DMO del hueso circundante al defecto no se modificó a lo largo del tratamiento en ninguno de los grupos experimentales. No hubo diferencias significativas en las pendientes de la regresión lineal de la DMO en función del tiempo (g $\text{Ca}/\text{cm}^2/\text{día}$) para los tres grupos experimentales (regresión lineal, $p > 0,05$). Control: $0,16 \pm 0,12$; NaF: $-0,13 \pm 0,11$; MFP: $0,08 \pm 0,16$, $n = 6$ por grupo.

La DMO (g Ca/cm^2) del hueso formado en la reparación del defecto mostró un aumento significativo en el grupo tratado con MFP respecto del grupo control a los 10 días de tratamiento. Control: $23,2 \pm 3,5$; NaF: $24,3 \pm 2,5$ y MFP: $29,2 \pm 2,9^*$ (* indica diferencia significativa respecto de grupo control, ANOVA a un criterio de clasificación, posttest de Tukey, $p < 0,05$, $n = 6$ por grupo). Esta diferencia se redujo a lo largo del tratamiento no siendo significativa a los 20 y 30 días.

La FAL aumentó significativamente a lo largo del tratamiento en los grupos tratados con NaF y con MFP (regresión lineal, $p < 0,05$) (Tabla 1). El grupo control no mostró cambios significativos de la actividad de FAL (regresión lineal, $p > 0,05$).

La excreción fecal de calcio (mg/día) fue significativamente menor en el grupo MFP

Tabla 1. Pendiente de la regresión lineal de los valores de fosfatasa alcalina plasmática (FAL) en función del tiempo (U/l.día).

Control	NaF	MFP
$1,14 \pm 1,82$	$3,39 \pm 0,87^*$	$4,01 \pm 1,19^*$

* Indica diferencias significativas respecto de cero, regresión lineal, $p < 0,05$. Los resultados se expresan como media $\pm$ SD, $n = 6$ por grupo.

respecto del grupo control. Control: 319 ± 41 ; NaF 286 ± 29 y MFP: $245 \pm 17^*$ (* indica diferencia significativa respecto de grupo control, ANOVA a un criterio de clasificación, posttest de Tukey, $p < 0,05$).

Considerando que la dieta administrada fue la misma para los tres grupos, estos resultados indicarían una mayor absorción de calcio en el grupo MFP.

La calcemia y la fosfatemia no se modificaron a lo largo del tratamiento en ninguno de los grupos experimentales. Los valores a lo largo del experimento fueron los normales para esta línea de ratas y edad, y no se hallaron diferencias significativas entre los grupos experimentales (ANOVA a un criterio de clasificación, $p > 0,05$, datos no mostrados). La excreción urinaria de fluoruro en 24 horas ($\mu\text{mol}/24 \text{ h}$), el último día de tratamiento, no difirió entre los grupos experimentales. Control: $2,5 \pm 2,0$, NaF: $2,5 \pm 1,0$ y MFP: $3,4 \pm 0,6$ (ANOVA a un criterio de clasificación, $p > 0,05$).

No se observaron diferencias significativas en la fluoremia entre los grupos experimentales al inicio del tratamiento. La concentración de flúor en plasma fue significativamente mayor a los 10 días en los animales tratados con MFP y NaF respecto del grupo control (ANOVA, posttest de Tukey, $p < 0,05$) (Tabla 2). A los 30 días de tratamiento no se observaron diferencias significativas entre las fluoremias de los tres grupos experimentales.



Tabla 2. Concentración de flúor en plasma ($\mu\text{mol/l}$) en los tres grupos experimentales a lo largo del tratamiento. Los resultados se muestran como media $\pm$ SD, n=6 por grupo.

	Control	NaF	MFP
Día 0	32 $\pm$ 21	80 $\pm$ 40	48 $\pm$ 19
Día 10	43 $\pm$ 27	334 $\pm$ 30*	395 $\pm$ 177*
Día 30	207 $\pm$ 147	329 $\pm$ 270	274 $\pm$ 169

* Indica diferencias significativas respecto del grupo control, ANOVA a un criterio de clasificación, posttest de Tukey, $p<0,05$).

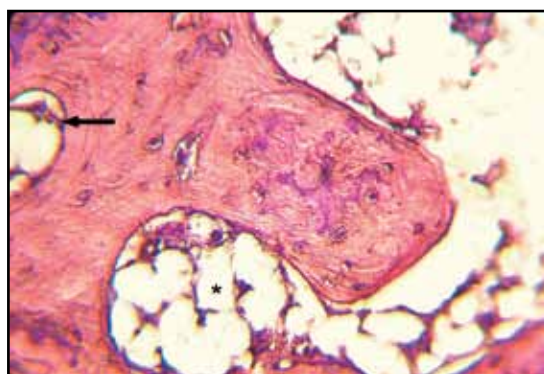


Figura 3. Corte histológico de tejido óseo de ratas tratadas con NaF. La flecha marca un sistema de Havers y el asterisco tejido adiposo. 400 $\times$.

En el análisis histológico del grupo control se observó un tejido óseo con presencia de tejido cartilaginoso, abundante tejido adiposo entre las trabéculas y falta de conexión entre ellas (Figura 2).

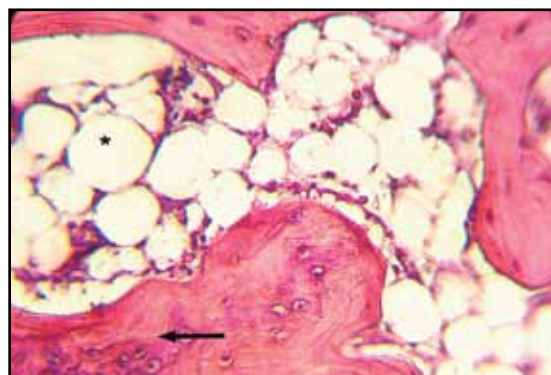


Figura 2. Corte histológico de tejido óseo de ratas control. La flecha muestra la presencia de cartilago y el asterisco tejido adiposo. 400 $\times$.

En el grupo tratado con MFP se observaron sistemas haversianos y ausencia de cartilago, tejido óseo con bordes bien establecidos y abundantes osteocitos. El tejido óseo se dispuso de manera organizada con aspecto laminar (Figura 4).

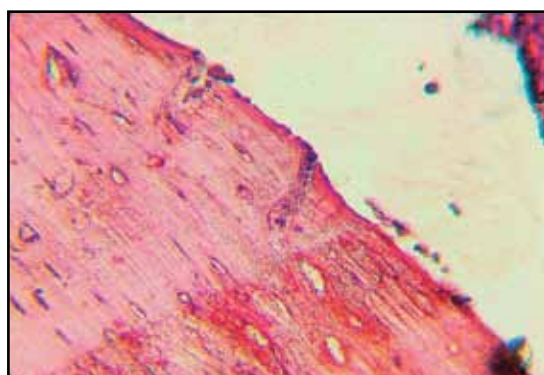


Figura 4. Corte histológico de tejido óseo de ratas tratadas con MFP. 400 $\times$.

En el grupo tratado con NaF se observó presencia de sistemas de Havers, restos de tejido cartilaginoso, aunque en menor proporción que en el grupo control. Los espacios medulares se hallaron ocupados por tejido adiposo (Figura 3).

Discusión

El aumento de peso de los animales en los tres grupos tuvo un comportamiento uniforme. Los niveles de fosfatasa alcalina plasmática fueron utilizados como marcador de formación ósea. La fosfatasa alcalina aumentó

a lo largo del tratamiento en los grupos que recibieron MFP y NaF. El incremento más marcado a lo largo del tiempo en el grupo tratado con MFP se relacionaría con una mayor actividad osteoblástica, con el aumento de DMO observado a los 10 días y con la mejor arquitectura ósea observada en el examen microscópico de los cortes histológicos.

Coincidentemente con la acción osteoformadora del MFP se registró un aumento de la DMO a los 10 días en el grupo MFP, significativamente mayor que en el grupo control. El aumento de la DMO está indicando una mayor incorporación de calcio en la matriz ósea neoformada. Dado que todos los grupos experimentales recibieron la misma dieta, se sugiere el siguiente mecanismo de acción: la mayor incorporación de calcio al hueso podría haber producido un déficit del catión a nivel del líquido extracelular, generando un aumento en la liberación de parathormona (PTH) y aumento de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D_3 . Este último metabolito habría actuado a nivel intestinal aumentando la absorción de calcio. La menor excreción fecal de calcio observada en el grupo tratado con MFP está en concordancia con el razonamiento anteriormente realizado. Los niveles constantes de la calcemia y la fosfatemia a lo largo del tratamiento estarían indicando una integridad de los mecanismos involucrados en el mantenimiento del metabolismo fosfocálcico. La ausencia de modificaciones de la DMO del hueso no afectado por el defecto óseo estaría indicando que los tratamientos con MFP o NaF no produjeron cambios importantes en la mineralización en otras zonas del esqueleto. La constancia de los valores de la fosfatemia a lo largo del tratamiento también está indicando un mecanismo homeostático conservado aun en presencia de tratamientos que tienen ciertos efectos sobre el metabolismo del fosfato.¹⁷ Los resultados obtenidos muestran que, con las dosis utilizadas, este efecto sería despreciable.

La fluoremia de los grupos tratados con NaF

y MFP fue significativamente mayor que la del grupo control a los 10 días del tratamiento. El valor mayor aunque no significativo en el grupo tratado con MFP se relacionaría con una mayor biodisponibilidad de fluoruro obtenida a partir del MFP con respecto al NaF, como consecuencia de la absorción del MFP a nivel gástrico y la unión a las alfa-macroglobulinas.^{3,6} Contrariamente a lo observado a los 10 días, no se registraron diferencias significativas en los valores de fluoremia luego de 30 días de tratamiento. La disminución en la fluoremia aun cuando se está administrando NaF o MFP se debería al estímulo osteogénico con sales que contienen F, al aumento de la síntesis de matriz ósea y su calcificación, fenómeno durante el cual no solo se incorporan calcio y fosfato sino también F. En estas circunstancias, la fluoremia de los animales tratados puede ser incluso menor que en el grupo control.¹⁸ Se ha demostrado que cuando existe una buena respuesta al tratamiento, la fluoremia disminuye marcadamente. La fluoruria medida en los tres grupos experimentales fue acorde con los valores de fluoremia hallados al final del tratamiento. El aumento de la fluoremia a los 30 días observado en los animales control se debe a la acumulación ocasionada por la ingesta de fluoruro proveniente del alimento. El alimento utilizado contiene menos de $1 \mu\text{mol/g}$ de flúor total. Aun con tan bajo contenido de flúor, este puede llegar a constituir hasta un 20% de la dosis recibida en los grupos tratados. Estos resultados indican que, de utilizarse dietas libres de flúor, los resultados podrían ser más marcados incluso entre los grupos tratados y el grupo control. La obtención de dietas con contenidos de fluoruro menores de $1 \mu\text{mol/g}$ es prácticamente imposible.

Es conocido que uno de los efectos adversos de la administración de NaF es la resistencia a la insulina^{19,20} y la falla en su secreción.²¹ Estos efectos adversos se observan cuando la fluoremia es elevada y se normalizan cuando la fluoremia alcanza valores normales. Se-



ría necesario evaluar el efecto negativo del fluoruro sobre la respuesta insulínica para la utilización de NaF en la reparación de defectos no críticos. En el caso del MFP no existe este efecto adverso con las dosis utilizadas en este trabajo.²² Los resultados hallados indican que la respuesta osteogénica inducida por el flúor, produjo descenso de la fluoremia a valores que no difieren de los hallados en el grupo control.

En estudios futuros se evaluarán las propiedades biomecánicas del hueso neoformado en la zona del defecto. Los resultados histológicos sugieren que el comportamiento biome-

cánico sería superior en los grupos tratados con NaF y MFP con respecto al grupo control.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Hilda S. Moreno por su asistencia técnica. El trabajo fue financiado con un subsidio del CONICET PIP 0462.

(Recibido: febrero de 2013.

Aceptado: abril de 2013)

Referencias

1. Brun L, Pera L, Rigalli A. Bone morphometry and differences in bone fluorine containing compounds in rats treated with NaF and MFP. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 1-6.
2. Lau KH, Farley JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism* 1989; 38: 858-68.
3. Rigalli A, Cabrerizo M, Beinlich A, Puche RC. Gastric and intestinal absorption of monofluorophosphate and fluoride in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 651-5.
4. Pera L, Brun LRL, Rigalli A, Puche RC. Identificación de proteínas derivadas de la alfa-2-macroglobulina en el hueso de ratas tratadas con monofluorofosfato de sodio. Rol de estas proteínas en la biodisponibilidad de flúor. *Rev Med Rosario* 2003; 69: 36-43.
5. Rigalli A, Morosano M, Puche RC. Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human volunteers. *Arzneimittelforschung* 1996;46:531-3.
6. Rigalli A, Esteban L, Pera L, Puche RC. Binding of monofluorophosphate to alpha-2-macroglobulin and C3. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 86-9.
7. Armstrong JK, Han B, Kuwahara K, et al. The effect of three hemostatic agents on early bone healing in an animal model. *BMC Surg* 2010; 17:10:37.
8. Jawad MU, Fritton KE, Ma T, et al. Effects of sclerostin antibody on healing of a non-critical size femoral bone defect. *J Orthop Res* 2013; 31: 155-63.
9. Canadian Council on Animal Care Guidelines. Guide to the care and use of experimental animal. 2nd ed. 1998.
10. De Candia F, Rigalli A, Di Loreto V. Anesthesia and Analgesia. In: Rigalli A, Di Loreto V (eds). *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Ratón, USA: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2009, p. 21-30.
11. Di Loreto V, Rigalli A. Antibiotics. In: Rigalli A, Di Loreto V (eds). *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Ratón, USA: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2009, p. 33.
12. Moreno H, Lombarte M, Di Loreto V. Bones and Bone Tissue. In: Rigalli A, Di Loreto V (eds). *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Ratón, USA: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2009, p. 229-32.
13. Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto V (eds). *Experimental surgical models in the*

- laboratory rat.. Boca Ratón, USA: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2009, p. 31.
14. Brance ML, Brun LR. Histological procedures. In: Rigalli A, Di Loreto V (eds). *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Ratón, USA: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2009, p. 221-7.
 15. Rigalli A, Pera LI, Di Loreto V, Brun LR. Determinación de la concentración de flúor en muestras biológicas. Rosario, Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, 2007.
 16. R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2001. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
 17. Di Loreto V, Rigalli A, Puche RC. Effect of sodium fluoride administration to rats on bone phosphorous content and phosphatemia. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 760-6.
 18. Rigalli A, Ballina JC, Puche RC. Bone mass increase and glucose tolerance in rats chronically treated with sodium fluoride. *Bone Min* 1992; 16: 101-8.
 19. Menoyo I, Rigalli A, Puche RC. Effect of fluoride on the secretion of insulin in the rat. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55: 455-60.
 20. Menoyo I, Puche RC, Rigalli A. Fluoride-induced resistance to insulin in the rat. *Fluoride* 2008; 41: 260-9.
 21. Rigalli A, Ballina JC, Roveri E, Puche RC. Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 433-8.
 22. Rigalli A, Alloatti R, Menoyo I, Puche RC. Comparative study of the effect of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate on glucose homeostasis in the rat. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 289-92.



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

RELACIÓN ENTRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA, PÉRDIDA DE TALLA Y ESTILO DE VIDA DE MUJERES ADULTAS

Celeste Squillace,¹ María Laura Oliva,¹ Beatriz Alorda,¹ Lorena Belén,¹ Laura Maffei,² María Laura Rossi,¹ María Elena Torresani^{1*}

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

Resumen

Introducción: El estilo de vida de la mujer adulta puede ocasionar efectos perjudiciales sobre la densidad mineral ósea (DMO). **Objetivos:** Estimar la relación entre DMO, pérdida de talla y estilo de vida de mujeres adultas que concurrieron a Fundación para Investigación de Enfermedades Endócrino-Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA), de la ciudad de Buenos Aires. **Materiales y Métodos:** Estudio de diseño transversal y observacional en muestra no probabilística de mujeres mayores de 40 años. Se realizó densitometría ósea mediante equipo Lunar Prodigy Advance. Se consideró categorías de DMO: normal, osteopenia u osteoporosis, considerando T-score L1-L4 según criterios de la OMS. Se evaluó edad, pérdida de talla y estilo de vida mediante ejercicio físico (veces por semana), número horas diarias

sentadas y hábito tabáquico. Se consideró el consumo de calcio y la prescripción de tratamientos para osteopenia-osteoporosis. Se determinaron: χ^2 , ANOVA y correlación de Pearson; regresión logística multivariado: variable dependiente categorías de DMO. Valor significativo de $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con SPSS 15.0, *software* versión 9.15. **Resultados:** Se observó en 217 mujeres (57,9±6,7 años), T-score promedio de DMO L1-L4 de -1,18±1,29. El 47,9% y 29,5% de la población presentaba categorías de osteopenia (-1,65±0,65) y osteoporosis (-4,77±2,37). La pérdida de talla promedio se estableció en 2,18±1,96 cm. Se estimó que el 77,9% de la población, realizaba ejercicios físicos menos de 3 veces por semana, el 22,5% permanecía sentada más de 6 horas/día y el 19,4% consumía tabaco. Por regresión logística se asociaron las categorías de DMO con edad

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

($r = 0,175$; $p = 0,01$) y con número de horas diarias sentada ($r = 0,314$; $p = 0,000$). La pérdida de talla se correlacionó con edad ($r = 0,176$; $p = 0,009$) y tabaquismo ($r = 0,184$; $p = 0,006$). Conclusiones: La edad, el sedentarismo y el tabaquismo condicionaron la pérdida de densidad mineral ósea y talla sin influencia específica de las horas de ejercicios físicos en la población de mujeres adultas. Estos datos corroboran previos estudios y dan fundamento a campañas poblacionales de prevención primaria de osteoporosis.

Palabras clave: densidad mineral ósea, estilo de vida, pérdida de talla, mujeres adultas.

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN BONE MINERAL DENSITY, HEIGHT LOSS AND LIFESTYLE IN ADULT WOMEN

Introduction: Specific lifestyle characteristics of adult women can cause detrimental effects on bone mineral density. Objectives: Assessing the relationship between bone mineral density (BMD), loss height and lifestyle in adult women who attended to the Endocrine Foundation for Metabolic Diseases Research Applied and Clinical Research. Methodology: Cross-sectional and observational preliminary sample, non-probabilistic by convenience of 217 women over 40 years, who attended to FIEEM to perform bone densitometry to FIEEM. BMD (normal, osteopenia or osteoporosis) was analysed as dependent variable, determined by densitometry (Lunar Prodigy Advance team: software version 9.15), considering the score T-Score of measuring lumbar (L1-L4) as criteria WHO. Loss weight and lifestyle through weekly physical exercise, daily hours sitting and smoking, were analysed as independent variable. It was controlled for age, calcium intake and prescription drugs related to calcium metabolism. For statistical analysis, SPSS 15.0 was used, establishing measures

of central tendency, X^2 and logistic regression with Pearson correlation and Cramer's V, considering the value $p < 0.05$. Results: Over 217 women (57.9 ± 6.7 years), 47.9% have Osteopenia (-1.65 ± 0.65) and 29.5% Osteoporosis (-4.77 ± 2.37). The loss height was 2.18 ± 1.96 cm. The 77.9% of women made less than 3 times per week exercise, 22.5% stay more than 6 hours / day sitting and 19.4% of women smoked. By regression analysis it was observed statistical association between loss of BMD and age ($r = 0.175$; $p = 0.01$) and number of hours per day sitting ($r = 0.314$; $p = 0.000$). At the same time, height loss was correlated with age ($r = 0.176$, $P = 0.009$) and smoking ($r = 0.184$, $p = 0.006$). Conclusions: In the sample analysed statistical association was found between BMD, age, number of hours sitting and smoking with loss of BMD and height.

Key words: bone mineral density, lifestyle, height loss, adult women.

Introducción

En las últimas décadas se ha recabado mucha información sobre diversos factores de riesgo para la osteoporosis. Varios de ellos se atenúan con la participación activa de los individuos, como son los cambios en el estilo de vida, los cuales redundan en una mejor salud ósea. Algunos de estos factores impactan directamente en la biología ósea y producen una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y aumento del riesgo de fractura.¹

La pérdida de talla en las mujeres adultas es considerada –tanto por organismos locales como internacionales– un signo evidente de deterioro óseo, con el consiguiente riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas asociadas a esta entidad.²

Se ha propuesto que el sedentarismo es uno de los factores más importantes en el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad de cadera,^{3,4} comprobándose que la disminución total o regional de movilidad,



asociada a la consiguiente atrofia muscular y el incremento del catabolismo proteico, acelera el proceso de osteoporosis.⁵

A partir de la década de los años 60 se asoció la actividad física con la osteoporosis,⁶ y se han publicado numerosos estudios para tratar de demostrar la eficacia del ejercicio físico en la prevención de la enfermedad.

Según los postulados de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), el ejercicio y la preservación ósea están íntimamente ligados.⁷ Así, el fortalecimiento de los huesos y músculos es crítico para la prevención de caídas y fracturas, demostrando que mejora la salud ósea y la reducción de las caídas entre un 20 y un 50%.⁸

En consecuencia, se ha observado en los adultos físicamente activos un menor riesgo de fracturas de cadera o vértebras. La práctica de actividad física puede atenuar la disminución de la densidad de minerales a nivel de columna vertebral y caderas, y mejora la masa muscular del aparato locomotor, la fuerza, la potencia y la actividad neuromuscular intrínseca.⁹⁻¹²

Por otro lado, hay un riesgo relativo notablemente menor para fractura de cadera cuanto mayor es el tiempo dedicado a los quehaceres domésticos y menor el número de horas sentadas por día. Las mujeres que permanecen sentadas más de 9 h/día tienen un riesgo superior del orden del 50% que aquellas que permanecen sentadas menos de 6 h/día.¹³ Ponce y col.¹⁴ recomiendan al respecto no permanecer sentada más de 6 h/día.

El hábito tabáquico, común en el estilo de vida occidental, es un importante factor de riesgo. Se observan en diferentes trabajos de investigación un incremento del riesgo de fracturas de cadera hasta 1,5 veces.¹⁵ De acuerdo con el Consenso sobre Osteoporosis de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)¹⁶ el tabaquismo promueve la disminución de la masa ósea y aumenta el riesgo de fracturas, existiendo una relación "dosis tiempo-respuesta"

de efecto acumulativo entre el consumo de cigarrillos y sus consecuencias óseas.

Si bien el riesgo que conlleva el cigarrillo aumenta con la edad, los efectos del humo del cigarrillo aparecen temprano y producen un adelgazamiento de la capa cortical externa del hueso, la cual le otorga a este gran parte de su fuerza y dureza.¹⁷ Sus manifestaciones clínicas más estudiadas son las fracturas de columna y cadera, las que suelen hacerse presentes después de la quinta a sexta década de la vida.

En investigaciones previas realizadas por nuestro grupo,¹⁸ se comprobó que el sedentarismo y el hábito tabáquico fueron los factores de riesgo más prevalentes en la mujer en menopausia. Se decidió por lo tanto indagar sobre los mismos, planteando como *objetivos* de este trabajo estimar la relación entre la DMO, la pérdida de talla y el estilo de vida en mujeres adultas que concurren a la Fundación para la Investigación de Enfermedades Endócrino-Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA).

Materiales y Métodos

Diseño transversal, prospectivo y observacional en una muestra no probabilística por conveniencia de mujeres mayores de 40 años que concurren por primera vez a realizarse un control óseo en el período bianual 2008-2010 a la Fundación para la Investigación de Enfermedades Endócrino-Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que consintieron su participación en el estudio.

Se analizó como **variable dependiente** la DMO determinada por densitometría ósea y categorizada en normal, osteopenia u osteoporosis, según criterios de la OMS.¹⁹ Como **variables independientes** se analizaron la pérdida de talla (≤ 3 cm y > 3 cm) y el estilo de vida a través de tres covariables: realización de ejercicio físico semanal (< 3 veces/semana; ≥ 3 veces/semana), número de horas diarias sentadas (> 6 h/día; ≤ 6 h/día) y hábito tabáquico.

Se controlaron las siguientes variables de confusión: edad en años, consumo de calcio (expresado en mg/día) y prescripción de fármacos (terapia de reemplazo hormonal, calcio, vitamina D y bifosfonatos) al momento del estudio, sin diferenciación de marcas, principio activo ni formas de presentación.

Recolección de datos y análisis estadístico

La DMO fue determinada por técnica DXA (absorciometría dual de rayos X) en equipo Lunar Prodigy Advance: software versión 9.15, considerando la puntuación T-score de la medición de la región lumbar (L1-L4), valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo. Se consideró normal cuando la DMO fue superior a -1DS; osteopenia entre -1DS y -2,5 DS y osteoporosis $\leq$ -2,5 DS.

La *pérdida de talla* se expresó en centímetros y se categorizó en ≤ 3 cm y > 3 cm teniendo en cuenta que la pérdida de talla > 3 cm se asocia al incremento del riesgo de sufrir fracturas vertebrales y de cadera.²¹ Esta fue determinada por diferencia entre talla habitual referida por la mujer y talla actual medida según las técnicas estandarizadas, por medio de un tallímetro con una precisión de 0,01 m, en posición de pie, firme, con la cabeza mantenida de manera que el plano de Frankfort se conservara horizontal, sin calzado y en inspiración profunda. En diferentes trabajos epidemiológicos se ha validado la utilización de datos antropométricos de peso y talla referidos por el encuestado.²⁰⁻²²

A través del recordatorio directo se indagó sobre el estilo de vida de las mujeres encuestadas. Se consideró hábito tabáquico, según la OMS, la práctica de consumir tabaco en el último mes, en sus diferentes formas y posibilidades independientemente de la cantidad consumida, incluso una unidad.²³

El ejercicio físico fue definido como la subcategoría de actividad física que ha sido programada, estructurada y repetitiva, y responde a un fin, en el sentido de mejorar o mantener uno o más componentes de la forma física.¹¹ Dado que en las Recomendaciones Mun-

diales de la OMS sobre actividad física para la salud se aconseja como protección de la salud ósea un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada, para esta investigación se consideraron por lo menos 3 veces por semana 50 a 60 minutos cada vez.⁹

Para analizar la variable “número de horas sentadas” por día, se autoconformó una submuestra con aquellas mujeres que supieron contestar el dato en forma precisa. Se consideró como punto de corte 6 horas sentadas sobre la base de la recomendación de Ponce y colaboradores.¹¹

Los datos de los fármacos indicados para el tratamiento de osteopenia- osteoporosis (suplementos de calcio, alendronatos y/o vitamina D), fueron extraídos de la historia clínica de la paciente. Para determinar el consumo de alimentario de calcio se utilizó el método de recordatorio de 24 horas. Las porciones de alimentos se estandarizaron según el Modelo Visuales de Alimentos. Se utilizó el Programa SARA-versión 1.2.12 (Sistema de Análisis y Registro de Alimentos) del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, para determinar el consumo promedio en mg/día con sus respectivos desvíos estándar.

Los resultados fueron analizados con el software SPSS versión 15.0, presentándose estadísticas descriptivas (tendencia central y dispersión), X^2 o prueba de significación de Fisher según el tamaño de la muestra, análisis de la varianza (ANOVA) para comparación de medias y regresión logística multivariada con correlación de Pearson y V de Cramer, considerando como significativo un nivel inferior 0,05.

Resultados

Se estudiaron 217 mujeres con una edad promedio de $57,9 \pm 6,7$ años. El 89,8% eran mujeres en posmenopausia; la edad promedio de la menopausia fue $48,0 \pm 4,9$ años. La talla promedio fue de $1,56 \pm 0,06$ cm, el IMC medio de $27,7 \pm 4,6$ kg/m² y la circunferencia de la cintura de $88 \pm 9,9$ cm (Tabla 1).



Tabla 1. Caracterización de la muestra de mujeres adultas (n=217) según edad cronológica y de la menopausia e índices antropométricos.

	X	DE
Edad (años)	57,9	6,7
Edad de la menopausia (años)	48,0	4,9
IMC (kg/m ²)	27,7	4,6
Circunferencia de la cintura (cm)	88,0	9,9
Talla actual (cm)	156	0,06

X = media; DE = desvío estándar. IMC = Índice de masa corporal.

En la Tabla 2 se describe el estilo de vida de la muestra estudiada; se observó que el 77,9% de las mujeres realizaba menos de 3 veces por semana ejercicio físico, el 22,5% permanecía más de 6 horas/día sentada y el 19,4%

presentaba el hábito tabáquico. El 20% de la población recibía suplementos farmacológicos de calcio y el 27% bifosfonatos; en menor proporción terapia de remplazo hormonal y vitamina D.

Tabla 2. Estilos de vida y tratamientos para osteopenia-osteoporosis de una muestra de mujeres adultas menopáusicas.

	n	%
Hábito tabáquico	42	19,4
Ejercicio físico 3 veces por semana o más	48	22,1
Más de 6 horas/día sentada	27	22,5
Terapia de reemplazo hormonal	11	5,1
Calcio	45	20,7
Vitamina D	9	4,1
Bifosfonatos	59	27,2

El 22,6% presentó DMO normal ($0,47 \pm 0,66$), el 47,9% osteopenia ($-1,65 \pm 0,65$) y el 29,5% osteoporosis ($-4,77 \pm 2,37$). La pérdida de talla promedio fue de $2,18 \pm 1,96$ cm; se observó que fue mayor de 3 cm en el 21,2% de las mujeres. El consumo medio de calcio fue de

634 ± 583 mg/día y el número de horas sentadas de $4,46 \pm 2,8$ horas/día (Tabla 3).

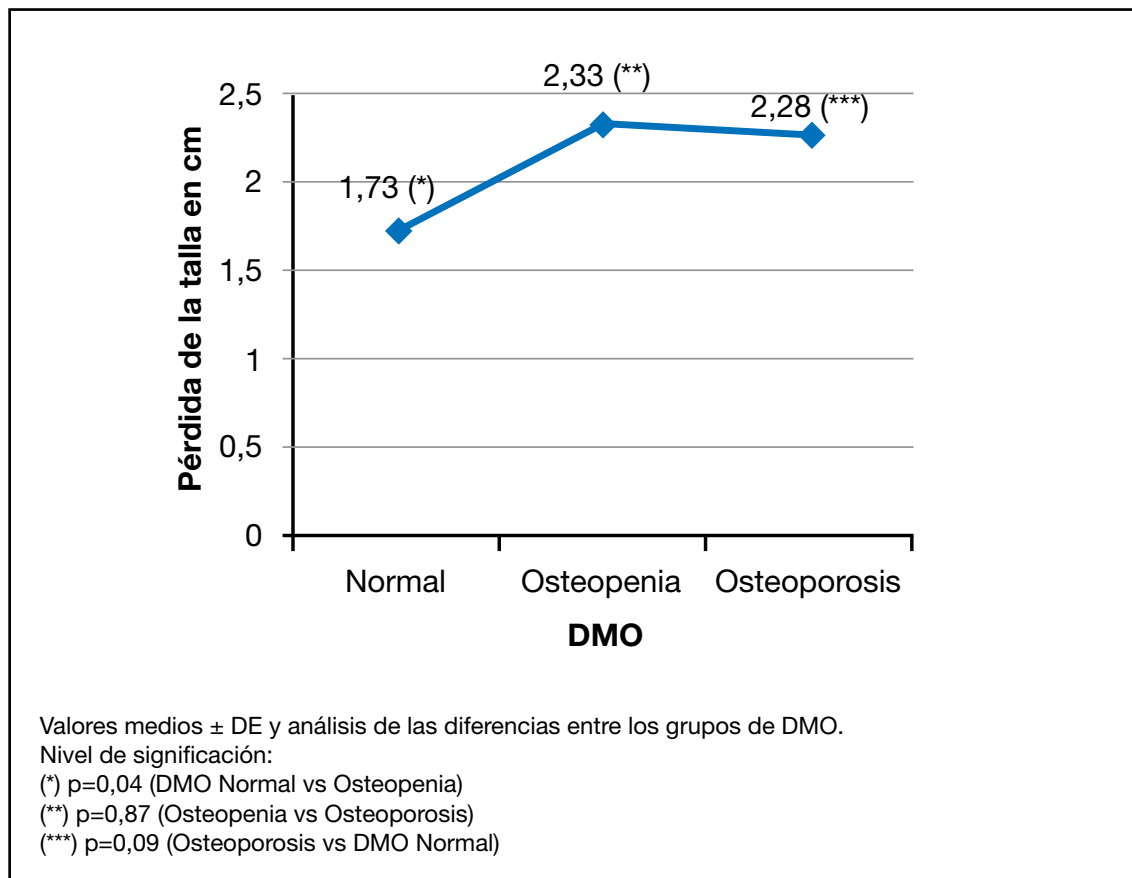
Al comparar las medias de pérdida de talla según categoría de DMO se evidenció diferencias significativas en las categorías de DMO osteopenia y osteoporosis vs normal

Tabla 3. Promedios de edad, variaciones de talla, número de horas de permanencia en posición sentada y consumo de calcio en la dieta, según categorías de DMO de raquis.

DMO según criterios OMS	n	%	Edad (en años)	L1-L4	Pérdida de talla (cm)	Nº horas sentada (h/día)	Consumo de calcio (mg/día)
Normal	49	22,6	55,1±5,7	0,47±0,66	1,73±1,46	3,23±1,5	543±271
Osteopenia	104	47,9	58,8±6,66	-1,65±0,65	2,33±2,08	3,95±2,5	687±739
Osteoporosis	64	29,5	58,7±6,9	-4,77±2,37	2,28±2,05	5,66±3,0	577±300

(Figura 1). El promedio de “número de horas sentadas” por día fue significativamente mayor en la categoría de DMO “osteoporosis” en relación a las otras: “osteopenia” y “normal”. (Figura 2).

El análisis de regresión logística multivariado mostró asociación entre las categorías de la DMO y la edad ($r=0,175$; $p=0,01$) y el número de horas diarias sentadas ($r=0,314$; $p=0,000$). En cuanto a los fármacos se observó relación

**Figura 1.** Pérdida de talla en cm según categorías de DMO.

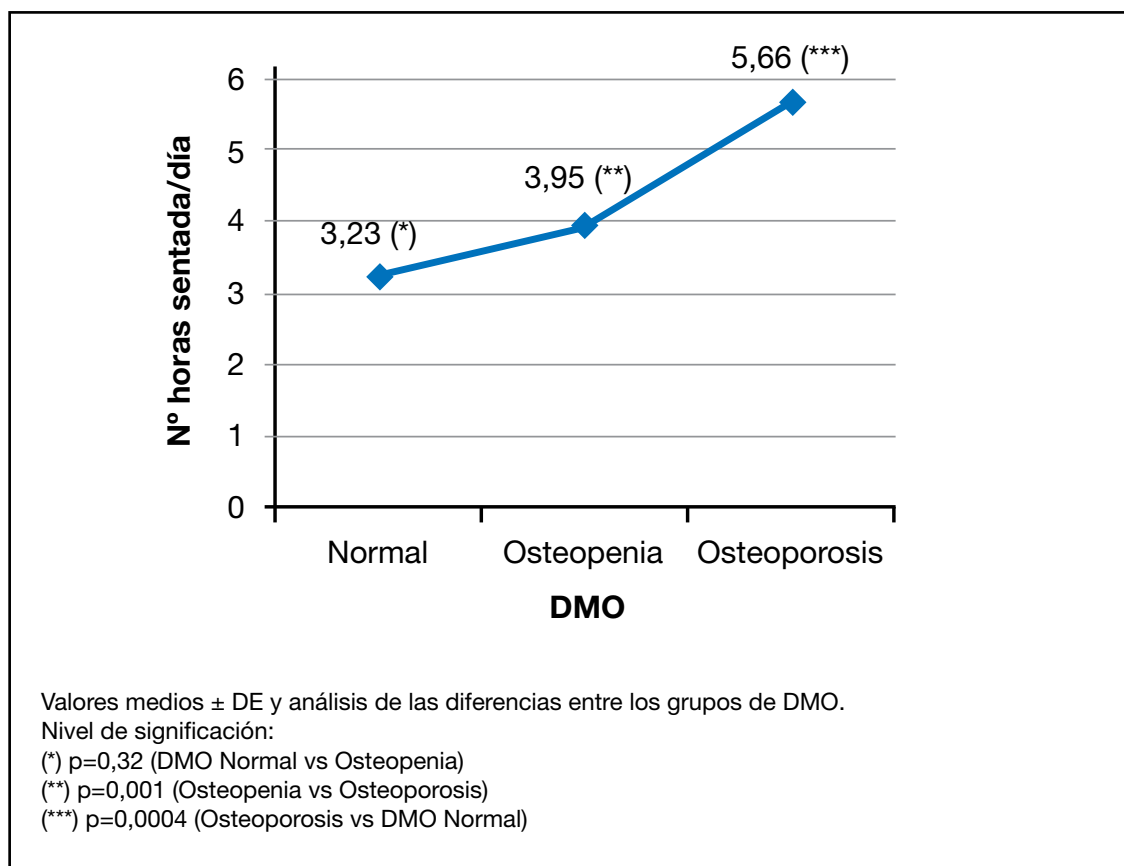


Figura 2. Números de horas sentada/día según categorías de DMO.

entre la DMO y la administración de calcio ($r=0,188$; $p=0,005$) y bifosfonatos ($r=0,244$; $p=0,000$), pero no así con la terapia de reemplazo hormonal ($r=0,065$; $p=0,337$) ni con la vitamina D ($r=0,146$; $p=0,112$). No hubo asociación entre la DMO y el consumo de calcio dietario ($r=-0,26$; $p=0,775$) (Tabla 4).

A su vez, la pérdida de talla se correlacionó con la edad ($r=0,176$; $p=0,009$) y con el tabaquismo ($r=0,184$; $p=0,006$).

Discusión

La osteoporosis constituye un problema desde el punto de vista de la salud pública, que involucra principalmente a mujeres mayores de 50 años; las fracturas son la consecuencia más seria de la enfermedad.²⁴

La pérdida de estrógenos en la mujer acele-

ra la pérdida de la DMO, alterando el equilibrio entre la formación y remoción ósea.¹ En nuestro trabajo se evaluó la ingesta de calcio alimentario y el estilo de vida, considerando el tabaquismo, el sedentarismo (mediante la cantidad de horas diarias que la mujer permanecía sentada) y el ejercicio físico regular dentro de los factores de riesgo para osteoporosis y benefactor de la salud ósea.

Estudios argentinos que analizaron la DMO en columna lumbar y cuello femoral determinada por técnica DXA revelaron que de cada cuatro mujeres mayores de 50 años una es normal, dos presentan osteopenia y una tiene osteoporosis, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud.²⁵ Estos datos coinciden con los encontrados en nuestra muestra, donde por valoración de DMO a

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariado de la muestra de mujeres adultas menopáusicas.

	r	p
DMO y edad	0,175	0,01
DMO y horas sentada/día	0,314	0,000
DMO y ejercicio físico	-0,20	0,77
DMO y tabaquismo	0,076	0,329
DMO y pérdida de talla	0,070	0,307
DMO y consumo de calcio	-0,26	0,775
DMO y administración de bifosfonatos	0,244	0,000
DMO y administración de calcio	0,188	0,005
DMO y vitamina D	0,146	0,112
DMO y terapia de reemplazo hormonal	0,065	0,337

r de Pearson – $p < 0,05$.

Variable dependiente: categoría de DMO: normal, osteopenia, osteoporosis. Variables independientes: factores vinculados al estilo de vida y tipo de tratamiento por osteopenia-osteoporosis.

nivel lumbar (L1-L4) el 22,6% fue normal, el 47,9% presentó osteopenia y el 29,5% osteoporosis.

La pérdida de talla promedio fue de $2,18 \pm 1,96$ cm; se observaron diferencias significativas entre las categorías de DMO normal y osteopenia, y a su vez correlación con la edad. El 21,2% de las mujeres presentó una pérdida mayor de 3 cm, valor diferente del encontrado en una cohorte anterior en la cual se estudiaron 307 mujeres entre 40 y 65 años, y esta proporción fue mucho menor (5,6%).²⁶ Al igual que en este trabajo, en aquel se observó mayor pérdida significativa de talla a medida que aumenta la edad.

El consumo de calcio promedio fue de 634 ± 583 mg/día, concordando esta cifra con datos documentados en el informe de la IOF 2012,²⁷ según varios estudios realizados en la Argentina que detectaron una baja ingesta de dicho mineral (500 mg/día).²⁸

Estos valores de consumo se encuentran muy

por debajo de las recomendaciones dadas por el National Research Council en el año 1989 (10ª edición) pero modificadas en el año 2002,²⁹ que aconsejan para mujeres normales de 19 años hasta la menopausia un consumo de 1000 mg y para la posmenopausia 1300 mg de calcio/día.

Otro de los factores estudiados fue el tabaquismo pero no se encontró asociación con la pérdida de masa ósea aunque sí con la pérdida de talla. Cabe destacar que en la muestra estudiada la prevalencia del hábito tabáquico fue del 19,4%.

Sin embargo, varios estudios realizados en el Reino Unido sugieren que las mujeres posmenopáusicas que fuman presentan una disminución de la DMO mucho más rápida que las mujeres posmenopáusicas que no fuman. Estas evidencias indican que la pérdida ósea posmenopáusica es mayor en mujeres fumadoras que en no fumadoras, estimándose en un 0,2% adicional de pérdida de masa ósea



cada año; la diferencia es del 6% a la edad de 80 años. Además, también el riesgo de fractura de cadera es mayor entre las mujeres fumadoras en relación con las no fumadoras.³⁰ Por otra parte, numerosos trabajos destacables por su enfoque epidemiológico coinciden en señalar la significativa disminución de valores en la DMO, incluyendo la de los fumadores pasivos,¹⁶ variable que no fue estudiada en nuestro trabajo.

A pesar de las evidencias de que el ejercicio físico es un factor protector, que previene la pérdida de masa ósea e incrementa su densidad,³¹⁻³⁶ en nuestra muestra analizada no se encontró correlación significativa con la DMO, pero es necesario tener en cuenta que no se distinguió el tipo de actividad ni su intensidad. Finalmente, en concordancia con otras publicaciones, en nuestra muestra se observó que a mayor pérdida de la DMO, mayor fue el número de horas/día que la mujer permanecía sentada, en forma independiente del ejercicio físico realizado.

En otros trabajos donde se ha tenido en cuenta esta variable, autores como Gregg y colaboradores³⁷ observaron que las mujeres que permanecen sentadas más de 9 horas diarias tienen 43% mayor riesgo de fracturas de cadera que aquellas que están sentadas menos de 6 horas diarias.

Cummings (1995)³⁸ estudió cómo aumenta el riesgo de fracturas de cadera a medida que disminuye el número de horas que las mujeres pasan de pie, mientras que caminar con regularidad disminuye este riesgo en el orden de un 30% respecto de las mujeres que no hacen este ejercicio regularmente.

Los sujetos parapléjicos imposibilitados de caminar presentan un 40% de disminución de la DMO a nivel de la pelvis y un 25% en sus miembros inferiores al cabo de un año de inmovilización. Por otra parte, los sujetos sometidos a vuelos espaciales o a la ausencia de gravedad tienen una pérdida de 0,5% de calcio óseo por mes. No está claro si este balance negativo del hueso se debe principal-

mente a un incremento en la resorción o a una disminución en la formación ósea.³⁹

Como *conclusión* de nuestra investigación observamos que el número de horas diarias que permanece sentada la mujer adulta se presenta como una variable diferencial en relación directa con la pérdida de la DMO. Estos resultados fueron independientes de la realización del ejercicio físico programado, del consumo de calcio observado en la muestra y de la prescripción de terapia de reemplazo hormonal y vitamina D. No así de la edad y de la prescripción de bifosfonatos o calcio en forma farmacológica.

Teniendo en cuenta estos resultados, debemos trabajar desde un enfoque preventivo, para que las mujeres adultas mantengan a lo largo del día una actitud más activa, evitando el sedentarismo y contrarrestando el avance de la edad mediante ejercicios posturales, una alimentación variada rica en calcio, y la supresión del tabaco como estilo de vida, para minimizar la pérdida de masa ósea y de talla.

Este estudio se compone de una muestra acotada y selectiva de mujeres, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela, sin extrapolarse a la población general.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado gracias al subsidio de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires, en el marco del Proyecto UBA-CYT 2010-2012.

(Recibido: diciembre de 2012.

Aceptado: abril de 2013)

Referencias

1. International Osteoporosis Foundation (IOF). Beat the Break: Know and Reduce Your Osteoporosis Risk Factors, 2007. <http://www.iof-bonehealth.org/beat-break-report-2007>
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19 (4):385-7.
3. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br Med J* 1991; 303:453-9.
4. Scott JC. Osteoporosis and hip fractures. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:717-40.
5. Schaadt OP, Biering-Sorensen F, Bohr HH. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm, and the lower extremities after spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 1991; 48 (Suppl): A76, 280.
6. Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg Br* 1970; 52:667-75.
7. International Osteoporosis Foundation (IOF). Move it or Lose it: How exercise helps to build and maintain strong bones, prevent falls and fractures, and speed rehabilitation, 2005. <http://www.iofbonehealth.org/move-it-or-lose-it-report-2005>
8. International Osteoporosis Foundation (IOF). Three steps to unbreakable bones vitamin D, calcium and exercise (2011). http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/WOD11_Report.pdf
9. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report (2008). <http://www.health.gov/paguidelines/report/pdf/committeereport.pdf>
10. World Health Organization (WHO). The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries, (2005).
11. Warburton DE, Katzmarzyk PT, Rhodes RE, Shephard RJ. Evidence-informed physical activity guidelines for Canadian adults. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2007; 32:16-68.
12. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SSD. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *IJBNSA*. 2010; 7:39.
13. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208-14.
14. Ponce, J. Álvarez A, Pascual F, Rodríguez LP. Ejercicio físico y riesgo de fractura osteoporótica de cadera en mujeres postmenopáusicas. *Revista Motricidad* 1999; 5: 7-23.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-62.
16. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM). Consenso Iberoamericano de osteoporosis. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento, 2009. http://www.schomm.cl/files/Consenso_OP_SIBOMM_2009.pdf
17. Lorentzon M, Mellström D, Haug E, Ohlsson C. Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (2):497-503.
18. Torresani ME, Oliva ML, Rossi ML, Maffei L. Factores de riesgo más relevantes en el incremento de la probabilidad de disminución de la Densidad Mineral Ósea en mujeres perimenopáusicas. *Actual Osteol* 2008; 4 (I): S95.
19. World Health Organization (WHO). Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. (2004). <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
20. Shin D, Song W. Validity of BMI Calculated From Self-Reported Height and Weight of Men and Women in United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-06. *Journal of the American Dietetic Association* 2011; 111 (9) Suppl: A10.



21. Gondim M, D'Aquino M, Brandao P. Validity of self-reported weight and height: the Goiania Study, Brazil. *Rev Saude Publica* 2006; 40:1-7.
22. Unikel-Santoncini C, Ocampo-Ortega R, Zambrano-Ruiz J. Exactitud del autorreporte de peso y talla en mujeres de 15 a 19 años del Estado de México. *Salud Pública de México* 2009; 51 (3):194-201.
23. World Health Organization (WHO). World Health Organization report on the global tobacco epidemic. The MPOWER package, 2008. http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_spanish.pdf
24. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiología y costos financieros de la Osteoporosis en Argentina, 2009. *Actual Osteol* 2010; 6(3):184-93.
25. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. *Actual Osteol* 2007; 3:117-36.
26. Torresani ME, Oliva ML, Rossi L, Echevarría C, Maffei L. Pérdida de talla y factores de riesgo para Osteoporosis en mujeres adultas. *Actual Osteol* 2012; 8(1):9-18.
27. International Osteoporosis Foundation (IOF). Auditoria regional de America Latina. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. (2012) www.iofbonehealth.org/societies-country-index-view/all
28. Ronayne de Ferrer PA. Intake of dairy products in Argentina: Evolution and present situation. *Actual Osteol* 2007; 3:81-8.
29. Dietary Reference Intake. FAO/WHO, Human Vitamin and Mineral Requeriments. 2002.
30. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841-46.
31. Bemben DA. Exercise interventions for osteoporosis prevention in postmenopausal women. *J Oklahoma State Med Assoc* 1999; 92:66-70.
32. Branca F. Physical activity, diet and skeletal health. *Public Health Nutr* 1999; 2:391-6.
33. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a spinal proprioceptive extension exercise dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:849-55.
34. Forwood MR, Burr DB. Physical activity and bone mass: exercises in futility. *Bone Miner* 1993; 21:89-112.
35. Stengel SV, Kemmler W, Pintag R, et al. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2005; 99 (1):181-8.
36. Winters-Stone KM, Snow CM. Site-specific response of bone to exercise in premenopausal women. *Bone* 2006; 39(6):1203-9.
37. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-8.
38. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. The Study of Osteoporotic Fractures research group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
39. Goemaere S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporos Int* 1994; 4:138-43.

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

ASSESSMENT OF TEXTURE AND PREFERRED ORIENTATION OF TRABECULAR BONE OF HUMAN, DRY, CADAVERIC VERTEBRAL SLICES

Rodolfo C. Puche*, Alfredo Rigalli

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

Summary

This paper reports an assessment of texture and preferred orientation of trabeculae in tomographic like images acquired from 1.5 mm thick midsagittal slices taken from dry, cadaveric, human vertebrae with wedging lower than 8 degrees (sexagesimal). Slices were scanned and the digital images obtained assessed with the Autocorrelation Function (ACF, computed from the Fast Fourier Transform [FFT]). Trabecular thickness and average of medullar spaces areas per unit area were measured on the images. Finally, the slices were submitted to physical analysis (bone tissue volume, ash content). Decay of vertebral trabecular bone was assessed with V_{min}/V_{max} (ACF ellipticity, a parameter that ranges from approximately 1,0 when the integrities of vertical and horizontal trabeculae are conserved to 0.3 when the loss of bone mass has occurred mainly at the expense of horizontal trabeculae). V_{min}/V_{max}

was significantly correlated with the fraction of vertebral volume occupied by bone tissue (BVS/TVS). The latter showed a significant and positive correlation with the vertebral ash density. Average trabecular thickness correlated with the BVS/TVS ratio and the average area of medullar spaces is inversely related with their number per unit area. The data support the hypothesis that the parameter V_{min}/V_{max} , obtained through the autocorrelation function computed from the FFT of 2D images, can be a surrogate of three dimensional assessment of the integrity of vertebral orthogonal trabecular lattice. Clinical application of this analysis must await the development of imaging techniques capable to examine the trabecular structure at high resolution with radiation levels compatible with clinical use.

Key words: autocorrelation function, texture, preferred trabecular orientation, trabecular bone, vertebrae, bone morphometry.

* Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas. Univ. Nacional de Rosario. Santa Fe 3100, 2000 Rosario, Argentina. Correo electrónico: rodolfopuche@ciudad.com.ar



Resumen

EVALUACIÓN DE LA TEXTURA Y ORIENTACIÓN PREFERIDA DEL TEJIDO TRABECULAR DE CORTES DE VÉRTEBRAS HUMANAS, SECAS, CADAVÉRICAS

Se presenta una evaluación de la textura y orientación preferida de las trabéculas óseas de imágenes obtenidas de cortes medio sagitales, de 1,5 mm de espesor de vértebras humanas, cadavéricas, secas, con acúñamiento inferior a 8 grados sexagesimales. Los cortes fueron escaneados y sus imágenes digitales evaluadas con la Función de Autocorrelación (ACF, computarizada a partir de la Transformada de Fourier [FFT]). El grosor de las trabéculas y el número y áreas de los espacios medulares fueron medidos en cada imagen. En cada corte se midieron el volumen de tejido óseo y el contenido de cenizas. La textura del tejido trabecular fue evaluada mediante el parámetro V_{min}/V_{max} (ACF, "ellipticity", cuyo valor varía entre 1,0, cuando la integridad de las trabéculas verticales y horizontales está conservada y 0,3 cuando ocurre la pérdida de masa ósea principalmente a expensas de las trabéculas horizontales). Este parámetro correlacionó significativamente con BVS/TVS, la fracción del volumen vertebral ocupada por tejido óseo. La variable BVS/TVS se correlacionó significativa y positivamente con la densidad mineral del tejido vertebral. El grosor trabecular promedio se encontró correlacionado con BVS/TVS. El área promedio de los espacios medulares mostró una correlación exponencial negativa con su número por unidad de área. Este trabajo sugiere que el parámetro V_{min}/V_{max} puede subrogar la evaluación tridimensional de la integridad de la trama ortogonal de las trabéculas vertebrales. La aplicación clínica de este análisis deberá aguardar el desarrollo de tecnologías capaces de examinar la estructura trabecular con alta resolución a niveles de radiación compatibles con su uso clínico.

Palabras clave: función de autocorrelación, transformada de Fourier, textura, orientación trabecular preferida, hueso trabecular, vértebra, morfometría ósea.

Introduction

Current diagnostic methods for vertebral osteoporosis focus on measurement of bone mineral density (BMD). The architecture of vertebral trabecular bone change as bone loss progresses.¹

We became interested in the quantification of trabecular architecture and decided to explore the utility of the Autocorrelation Function (ACF, computed from the Fourier Transform) to produce images that might alert the clinician on the probability of vertebral collapse. The technique was first suggested by Cleek et al.² working with two human vertebral bone slices and checked with aluminum foam slices. This paper confirms that trabecular bone architecture and preferred orientation of trabeculae can be assessed by this technique. The work was performed with human, dry, cadaveric vertebrae.

Material y Methods

Identification and preparation of vertebrae.

The vertebrae employed in this study were obtained at the Anatomy Museum of this medical school. We had access to 25 incomplete skeletal packages: 12 males and 13 females. Sex and age were assigned through several attributes of crania and pelvis.³ All skeletons were of subjects over 50 years of age. We selected one vertebra per subject, either thoracic or lumbar, without macroscopic superficial signs of damage. Wedging of vertebral bodies (see below) was, in all cases, inferior to eight degrees.⁴ The set of vertebrae under study was composed as follows. Males: four lumbar (L1-L4) and seven thoracic (T10-T12) vertebrae. Females: eight lumbar (L1-L4) and five thoracic (T11-T12) vertebrae.

The neural arch of each specimen was removed with a hand saw. The arch was sectioned through the pedicles, close to the vertebral body. The antero-inferior border of each end plate was marked for consistency in orientation.

Wedging of the vertebral body

This variable was assessed measuring (in mm) the anterior (A) and posterior heights (B) and the antero-posterior diameter (C) of vertebral body, with the formula:

$$\phi = 2 \sin^{-1} [(B-A) / 2C]$$

Mid-sagittal slices of vertebral bodies

These were obtained with a 0.5 mm thick, low-speed diamond saw (Isomet, Buehler). After removal of the neural arch, midsagittal slices (1.5 mm thick) were obtained. Cutting was done at the middle of the large, irregular aperture where the basi-vertebral veins exit from the vertebral body. Actual thickness of the slices (mm) was measured with a micrometer, to a 0.1 mm precision.

Dry weight of slices.

After drying at 105 °C for one hour, slices were weighed with an analytical balance and their weights expressed in mg.

Bone volume of section (BVS, mm³)

The volumen of trabecular plus cortical bone was measured by application of the Achimede's Principle. The slices were weighed while submerged in ethanol (density: 0.821). The following formula was used:
 $BVS (mm^3) = (\text{weight in air, mg}) - [(\text{weight submerged in ethanol, mg})/0.821]$

Ethanol was used instead of distilled water because its low surface tension avoided the formation of bubbles within bone trabeculae.

Total volume of section (TVS, mm³)

This variable was estimated by the product of the area of section (mm², measured on the

digital image with the image analysis program) multiplied by its thickness (mm).

Bone volume as a fraction of total bone of section (BVS/TVS, %)

This variable was calculated as the ratio between the volume of bone tissue (trabecular + cortical) and total volume of the section, expressed a % of the latter. The two independent estimates of BVS/TVS (application of the Archimede's Principle) and morphometric assessment of digital images were found significantly correlated ($p < 0.0001$).

Weight of ashes (mg)

Slices were incinerated at 500°C during 10 hours. The weight of ashes was recorded in mg.

Ash Density (AD) is reported as mg of ashes per mm³ of trabecular + cortical bone

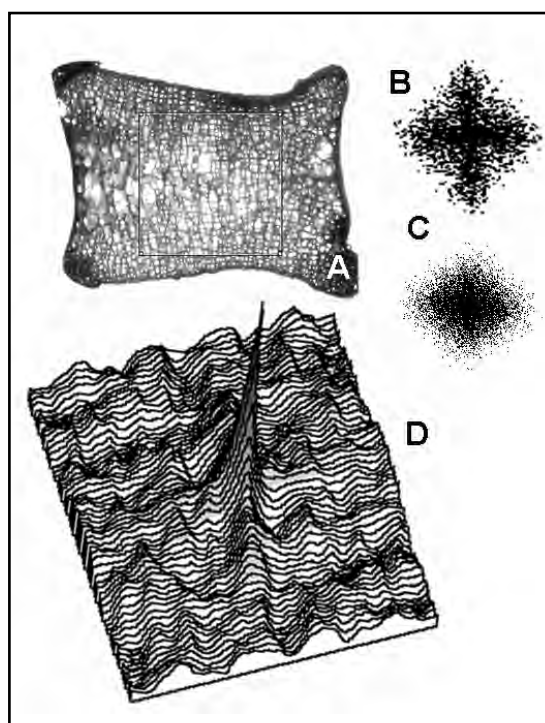


Figure 1. **A.** Digital image of a midsagittal section of a vertebral body. **B.** FFT of the area marked in A. **C.** Autocorrelation Function image of B. **D.** Surface plot of C.



Trabecular bone texture analysis

The following definition of bone texture was adopted:⁵ a feature used to partition images into regions of interest and/or to classify those regions and/or to compare regions or samples and/or to extract image features.

Texture analysis was performed through the Autocorrelation Function Analysis of Fast Fourier Transform.⁶

- Digital image of slices were obtained by transparency (as if they were slides) with a scanner (Genius, HR6V2) at 300 dpi.
- The images were converted to 256 gray levels by the transforming the RGB planes with the NIH Image J program.⁷ A ROI of 512 x 512 pixels was selected and moved to the center of image. The ROI area covers approximately 70% of the vertebral section (Figure 1A). The image of the FFT (Figure 1B) and of the autocorrelation function of the FFT were then obtained (Figure 1C).
- The surface plot of the latter was then be obtained (Figure 1D). Thresholding is set at the 32nd, 63rd, 96th, 128th, 160th and 192nd levels of gray. The program produces the images of slices at the most informative zone (low frequencies, peak in Figure 1d) at the indicated levels of gray. They are copied to a new file labelled "slices" ("particles" in the language of the program). The program then measures the length of the minor (Vmin) and major (Vmax) axes of particles (Figure 2). The ratio Vmin/Vmax (ACF ellipticity; mean±standard error) as shown below, is a function of the bone loss at the expenses of horizontal trabeculae.
- The angle formed by those axes (reported in sexagesimal degrees) indicate the preferred orientation of trabecular structure.

Morphometric analysis

These analysis were done as a check of the ratio BVS/TVS. A key step in the morphometric analysis of bone digital images is the segmentation of the greyscale images into a

bone phase and a marrow phase. Automated global thresholding was done according to Otsu's method⁸ available as a plug-in in the Image J program.⁷ Measurements were done on the upper, middle and lower thirds of each image. Sampling of the digital images was done within a ROI close to 10⁵ pixels (184 x 560 pixels). The thickness of horizontal trabeculae were measured tracing a line from the frontal to caudal sides of the images [excluding cortical bone] at the center of the upper, middle and lower third of each image. Average overall trabecular thickness is reported in microns and qualified as "apparent" on account of the section thickness. The number of medullar spaces and their individual areas were measured within the ROI. Trabecular bone is reported as a percentage of the ROI not occupied by medullar spaces.

Statistical analysis

Conventional statistical techniques were used for the assessment of the data.^{9,10} Data are reported as mean±SEM, and Student's "t" tests and ANOVA were performed to assess the significance of differences: p<0.05. Linear regressions were used with the exception of a one component exponential decay function to fit the data displayed in Figure 5B:

$$Y = Y_{\max} \times (1 - e^{-kt})$$

The best fit of the data to a function was performed with the aid of a computer program whose algorithm proceeds by iterations until the difference between two consecutive sums of squares is smaller than 0.01%.

Results

The data reported in this paper was obtained studying 25 selected dry vertebrae (thoracic and lumbar) from 12 male and 13 female adult subjects. Analyses were performed on midsagittal, 1.26±0.16 mm thick slices. As expected, the areas of slices were significantly greater for men (742±33 mm²) than for female (532±13 mm², p=0.0002) subjects. No significant difference (p=0.587) was observed in

ash density between thoracic (1.90 ± 0.24) and lumbar vertebrae (1.82 ± 0.45). No significant difference in the wedging of vertebrae ⁴ was

observed between sexes (males: $3.9\pm1.5^\circ$, females: $3.4\pm1.7^\circ$; $p=0.9121$).

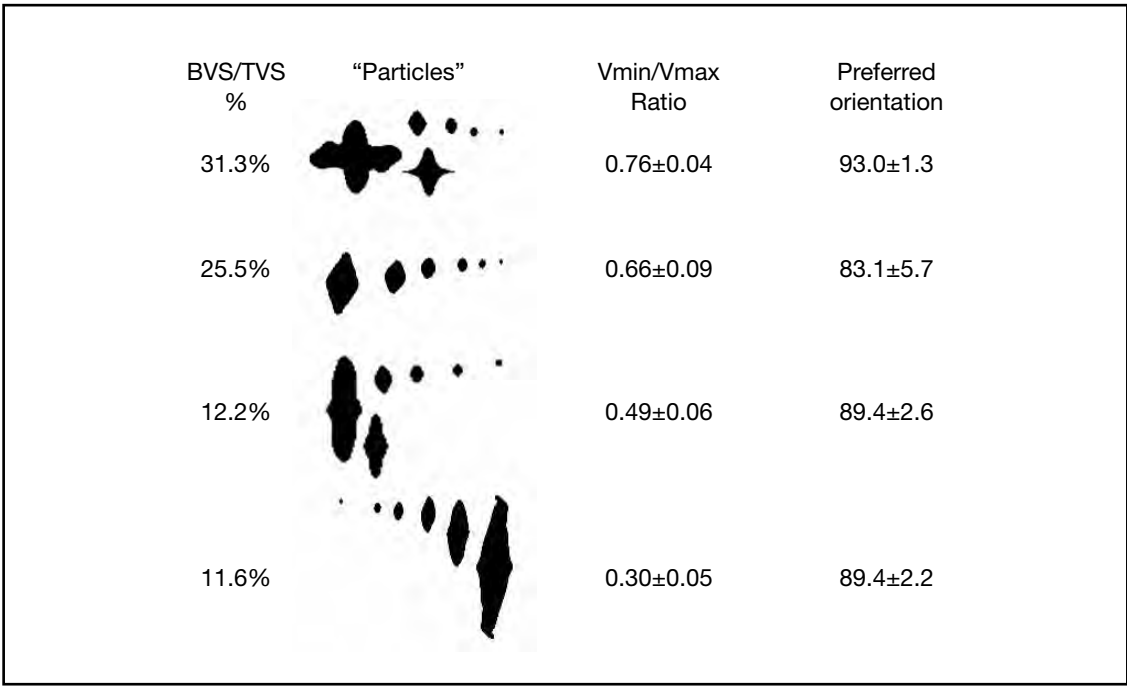


Figure 2. Four examples of Autocorrelation Function data. From left to right: fraction of bone (trabecular+cortical) occupying the midsagittal section of vertebrae, sections of the central peak shown in Figure 1D at six gray levels, at the peak of lower frequencies, the Vmin/Vmax ratio of the latter and the preferred orientation of trabeculae. The reader should note that the image of FFT is rotated 90° in the plane of the image. Therefore, the horizontal and vertical axes of particles correspond to craneo-caudal and antero-posterior trabeculae, respectively.

Data obtained through the Autocorrelation Function of FFT

Figure 2 illustrates four examples of the vertebrae investigated in this work. Trabecular bone volume as a percentage of total section volume ranged from 31.3% to 11.6% of total bone volume (similar to that reported by Mosekilde¹¹), together with data furnished by the autocorrelation function: a) the images of six virtual slices obtained from the peak of the surface plot, at six different levels of grays (see M&M), b) the ratio between axes (Vmin /Vmax)

and c) the preferred orientation of trabeculae. The reader should note that the image of FFT is rotated 90° in the plane of the image. Therefore, the horizontal and vertical axes of particles correspond to craneo-caudal and antero-posterior trabeculae, respectively. With the progress of age, the former trabeculae deteriorates more rapidly than the latter. In agreement, a significant relationship between the ratios Vmin/Vmax and BVS/TVS were observed ($R^2 = 0.7765$, $p<0.0001$, Figure 3).

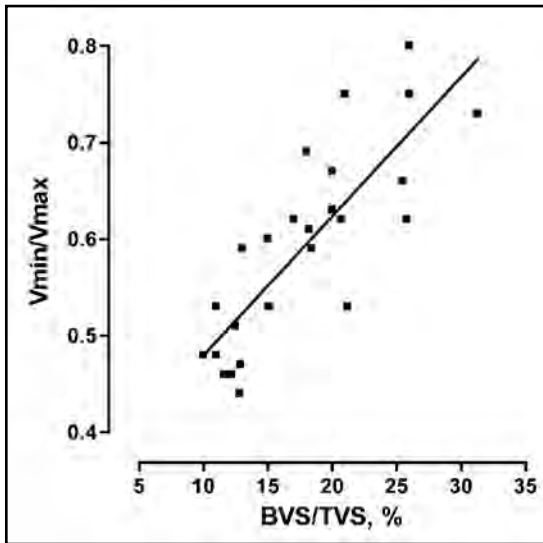


Figure 3. Average V_{min}/V_{max} as a function of the ratio BVS/TVS (the fraction of vertebral tissue volume occupied by bone tissue).

Relationships between physical and morphometric analyses

The highly significant correlations reported

below between BVS/TVS and morphometric data, support the notion that they are complementary to each other.

Ash density per unit of bone tissue or vertebral bone volume are close to those reported by Mosekilde et al.¹² The ash densities values per cm^3 of vertebral tissue volume were positively correlated with BVS/TVS (Figure 4; $r=0.738$, $p=0.0001$).

Analyses of thresholded images showed that bone trabeculae occupied a fraction of the middle third of images (0.43 ± 0.02) which was significantly lower than in the upper (0.58 ± 0.04 , $p=0.0024$) or lower third of slices (0.53 ± 0.05 , $p=0.0076$). No significant differences were observed comparing the upper vs. the lower thirds of images ($p=0.439$).

The overall apparent trabecular thickness of vertical trabeculae was directly related with the bone mass of slices ($p<0.0001$, Figure 5A).

The number of medullar spaces per unit area of 10^5 pixels was inversely related with their average area. The data fitted a 1-component exponential decay function ($R^2=0.801$, $p<0.0001$; Figure 5B).

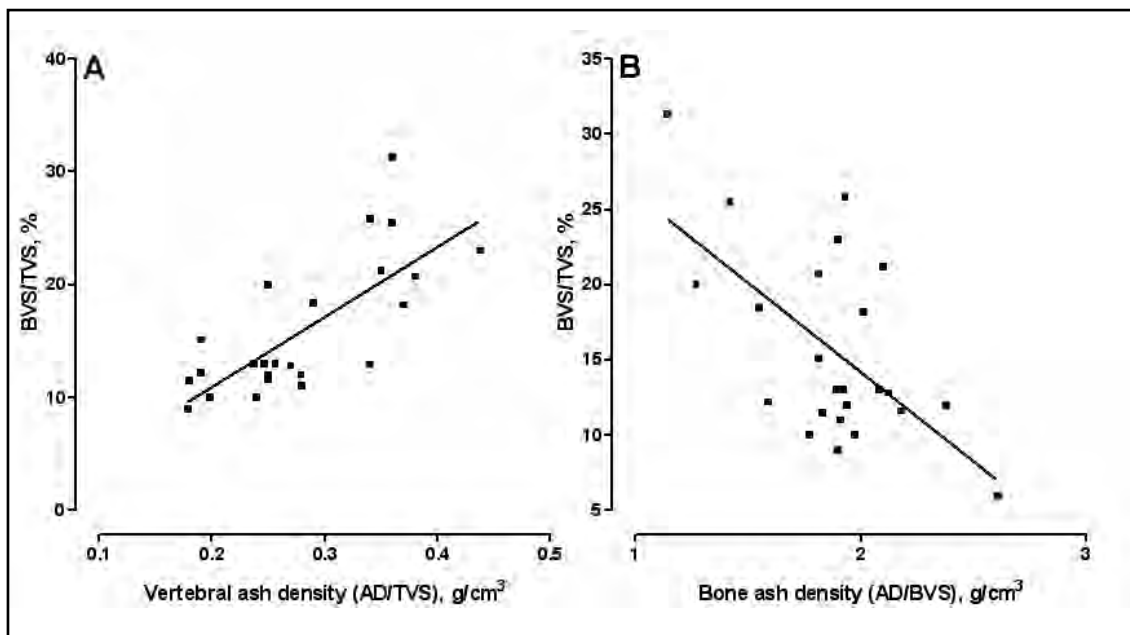


Figure 4. A. Vertebral ash density in g/cm^3 as a function of vertebral tissue volume occupied by bone. **B.** Bone ash density (AD/BVS) in g/cm^3 as a function of vertebral tissue volume occupied by bone (BVS/TVS).

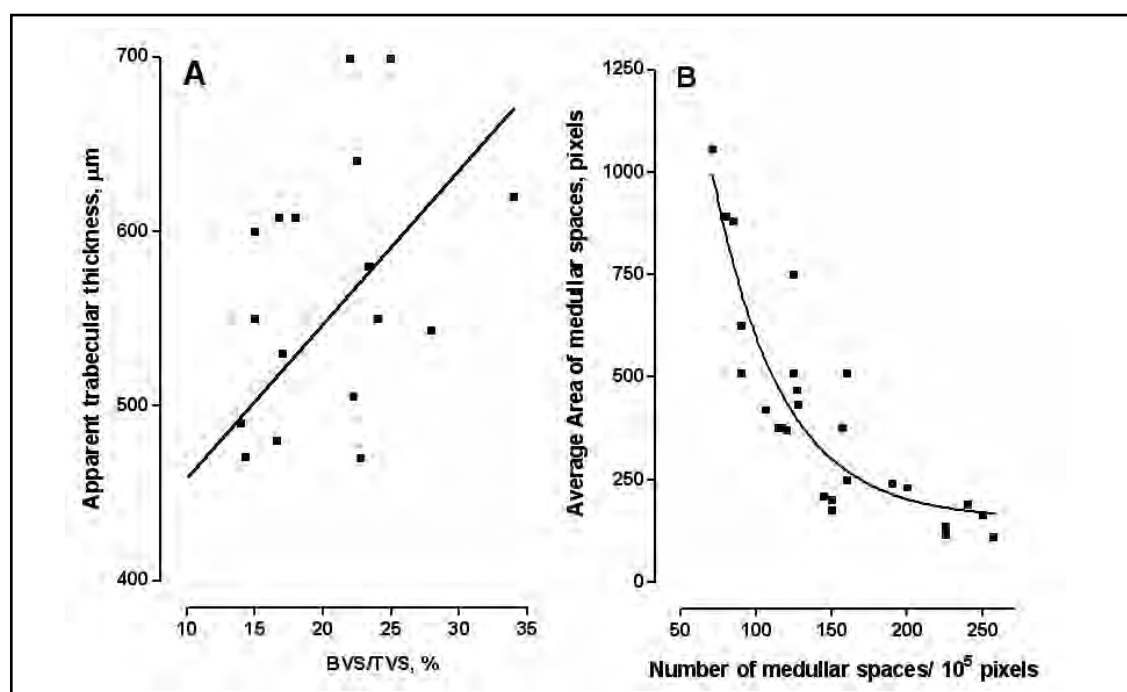


Figure 5. Morphometric measurements were performed on the upper, middle and lower third of vertebral sections. **A.** Average overall apparent thickness of vertical trabeculae are plotted as a function of vertebral volume occupied by bone. **B.** Relationship between the average area of medullar spaces as a function of their number.

Preferred orientation of trabecular

No significant difference between sexes was found in the preferred trabecular orientation (males: $88.3 \pm 0.8^\circ$; females $88.4 \pm 1.3^\circ$; $p=0.921$). The preferred orientation of trabeculae, other variable furnished by the autocorrelation function, did not differ from 90° in agreement with the selection of vertebrae. The data obtained suggests that changes in the preferred orientation of trabeculae may be expected after the loss of two thirds of healthy vertebral bone mass.

Discussion

Texture analysis of vertebral trabecular lattice

This paper presents a study done on 25 human, dry, cadaveric vertebrae, obtained from skeletons of men and women over 50 years of age.

Current diagnostic methods for vertebral osteoporosis focus on measurement of bone mineral density (BMD). The latter do not fully account for the effect of changes in other aspects of bone quality such as architecture, tissue properties and levels of microdamage. The vertebral trabecular architecture decays as bone loss progresses.¹¹ It can withstand normal daily loads in the cranio-caudal axis but is more susceptible to failure from unusual off-axis loads.^{12,13} There is also evidence that the decay is a significant factor in determining fracture risk as the trabecular structure adapts to compensate for continuing bone loss.^{14,15} Figure 2 exhibits a summary of the data furnished by the ACF associated with the vertebral bone mass. The preferred orientation of trabecular lattice from all individuals investigated agrees with the fact that



wedging of vertebral bodies were within normal values.⁴

As stated in Material and Methods, the ratio V_{min}/V_{max} is a function of the bone loss (Figure 3), mainly at the expense of horizontal trabeculae (Figure 2). With the progress of age and the disappearance of the horizontal sustaining trabeculae,¹⁶ the slenderness ratio of the remaining trabeculae increases. When this ratio reaches a critical size (about 100:1),^{11,16} (presumed to occur at BVS/TVS below 10%) structural collapse may occur, most likely due to elastic buckling and bending than to sudden compressive forces. The integrity of the three dimensional orthogonal trabecular lattice, an important qualitative property, can be assessed by the V_{min}/V_{max} . Early diagnosis of vertebral architecture is instrumental for the prevention of fractures. Current evidence indicates that once the trabecular lattice is disrupted, it cannot be restored with therapeutic drug treatments.¹⁷⁻¹⁹

As expected, a significant correlation was observed between vertebral ash density and the BVS/TVS ratio (Figure 4). This agrees with several studies^{11,16,21-23} reporting that vertebral body ash density correlates negatively with the progress of age (plus a series of contributing factors: nutrition, physical activity, sun exposure, etc). Morphometric analysis of the lattice gave supporting complementary data. Apparent trabecular thickness is correlated with the BVS/TVS ratio (Figure 5A) and the average area of medullar spaces is inversely related with the number of such spaces per unit area (Figure 5B).

Concluding remarks

Early diagnosis of vertebral architecture is instrumental for the prevention of fractures. This

paper shows that a parameter (V_{min}/V_{max}) obtained through the autocorrelation function computed from the FFT of 2D images, can be a surrogate of three dimensional assessment of vertebral orthogonal trabecular lattice.

The data obtained suggests that changes in the preferred orientation of trabeculae may be expected after the loss of two thirds of healthy vertebral bone mass. Finally, a sour note. The reader should note that the quality of digital images obtained with the technique indicated in M&M is comparable to that attained with μ CT scanners. The development of imaging techniques capable to examine the trabecular structure at high resolution (in the order of 20 μ m) with radiation levels compatible with clinical use will provide one avenue through which the effect of changes in bone quality may be better understood.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

The authors are members of the Research Career, Consejo Nacional de Investigaciones Científica y Técnicas (CONICET), Argentina. A grant CONICET- PIP 112-200801-00462 partially supported this work. We thank Prof. A. Abriata for the supply of vertebrae employed in this study and to Dr. S. Cornero for the assignment of sex and age of skeletal packages.

(Recibido: febrero de 2013.

Aceptado: abril de 2013)

References

- Mosekilde L. Age related changes in vertebral trabecular bone architecture assessed by a new method. *Bone* 1988; 9:247-50.
- Cleek TM, Bottema MJ, Fazzalari NL, Reynolds KJ. Assessment of Fourier tools for cancellous bone structure analysis. In: B.C. Lovel and A.J. Meader, editors. *APRS Workshop on Digital Image Computing*. Brisbane, Australia, University of Queensland, St Lucia QLD, 2005, p. 39-42.
- Iskan Y, Loth S. Osteological manifestation and age in the adult. In: Y.Iskan, K. Kennedy (eds.) *Reconstruction of life from skeleton*. Ann Liss, NY, 1989, p. 23-40.
- Puche RC, Morosano M, Masoni A, et al. The natural history of kyphosis in postmenopausal women. *Bone* 1995; 17:239-46.
- Lestrel PE. *Fourier descriptors and their applications in biology*. Cambridge University Press, Edinburgh 1997.
- Panozzo Heilbronner R. The autocorrelation function: an image processing tool for fabric analysis. *Tectonophysics* 1992; 212:351-70.
- Ferreira T, Rasband W. The ImageJ User Guide - Version 1.43, Apr 2010. <http://rsbweb.nih.gov/ij/docs/user-guide.pdf>
- Otsu N. A threshold selection method from gray level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 1979; 9:62:6.
- Snedecor GW, Cochran WH. *Statistical Methods*, Ames, Iowa State University Press, 1966.
- Graph Pad Prism Version 2.0, Graph Pad Software Inc, San Diego, USA.
- Mosekilde L. The effect of modelling and remodelling on vertebral body architecture. *Technology and Health Care* 1998; 6:287-97.
- Homminga J, van Rietbergen B, Lochmuller EM, Weinans H, Eckstein F, Huiskes R. The osteoporotic vertebral structure is well adapted to the loads of daily life, but not to infrequent "error" loads. *Bone* 2004; 34:510-16.
- Ciarelli TE. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 2000; 15:32-40.
- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C. Perspective. How many women have osteoporosis?. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-10.
- Benito M, Gombert B, Wehrli FW, et al. Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Endocrinol Metab* 2003; 88:1497-502.
- Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Age-related differences between thinning of horizontal and vertical trabeculae in human lumbar bone as assessed by a new computerized method. *Bone* 2002; 31:136-42.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates P, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27:687-94.
- Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1846-53.
- Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31:620-5.
- Mosekilde Li, Mosekilde Le, Danielsen CC. Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone* 1978; 8:79-86.
- Mosekilde L. Normal age-related changes in bone mass, structure and strength consequences of the remodelling process. *Dann Med Bull* 1993; 40:65-83.
- Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. *Bone* 1990; 11:67-73.
- McNamara LM, Ederveen AGH, Lyons C, et al. Strength of cancellous bone trabecular tissue from normal ovariectomized and drug-treated rats over the course of ageing. *Bone* 2006; 39:392-400.



ACTUALIZACIONES / Reviews

OSTEOCYTES AND THEIR ROLE IN BONE REMODELING

Teresita Bellido*

Department of Anatomy and Cell Biology, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Indiana University School of Medicine, and Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

Abstract

Osteocytes are former osteoblasts that become entombed during the process of bone deposition and are regularly distributed throughout the mineralized bone matrix. Osteocytes are the most abundant cells in bone comprising more than 90% of cells within the matrix or on the bone surfaces. Increasing evidence supports the notion that osteocytes coordinate the function of osteoblasts and osteoclasts in response to both mechanical and hormonal stimuli. Osteocytes produce and secrete factors (such as sclerostin) that affect other bone cells by paracrine/autocrine mechanisms. In addition, osteocytes produce and secrete hormones (such as FGF23) that affect other tissues by endocrine mechanisms. This review summarizes the current understanding of osteocyte functions and the role of these cells in bone remodeling.

Key words: osteocytes, bone remodeling.

Resumen

OSTEOCITOS Y SU ROL EN EL REMODELADO ÓSEO

Los osteocitos son osteoblastos que se convierten en osteocitos durante el proceso de

deposición de hueso y se distribuyen regularmente a lo largo de la matriz ósea mineralizada. Son las células más abundantes del hueso y comprenden más de 90% de células en la matriz o en las superficies óseas. La evidencia sostiene que los osteocitos coordinan la función de los osteoblastos y los osteoclastos en respuesta a estímulos mecánicos y hormonales. Los osteocitos producen y secretan factores (como esclerostina) que afectan a otras células óseas por mecanismos paracrinós/autocrinós. Además, los osteocitos producen y secretan hormonas (tales como FGF23) que afectan a otros tejidos por mecanismos endócrinos. Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre las funciones de los osteocitos y el papel de estas células en el remodelado óseo.

Palabras clave: osteocitos, remodelado óseo.

Osteocyte morphology and functions

Osteocyte bodies are individually encased in lacunae and exhibit cytoplasmic dendritic processes that run along narrow canaliculi within the mineralized matrix. Osteocyte morphology is dictated by the expression of genes involved in dendrite formation and branching, such as E11/gp38, CD44, and fimbrin, which

* Correo electrónico: tbellido@iupui.edu

are also expressed in neurons and give osteocytes their characteristic morphology *in vivo* as well as in culture.¹ Quantitative analysis using microscopy determined that each osteocyte exhibits an average of 50 cytoplasmic projections emerging from its body.² Projections from neighboring osteocytes touch each other and establish communication through gap junctions within canaliculi. Canaliculi also reach both periosteal and endocortical bone surfaces in cortical bone as well as surfaces adjacent to the bone marrow in cancellous bone. The lacunar-canalicular system also allows the transport of proteins that are produced and secreted by osteocytes and exert their action on cells on the bone surface or the bone marrow. Osteocytes are the main bone cells that produce sclerostin, the product of the *Sost* gene.³ As expected for an osteocyte-derived secreted protein, high levels of sclerostin are detected in canaliculi. Sclerostin inhibits bone formation by preventing activation of Wnt signaling and also antagonizes the actions of proteins of the bone morphogenetic protein (BMP) family.⁴

Today, it is accepted that osteocytes are the primary mechanosensory cells in bone.¹ Osteoblasts and osteoclasts are present on bone only transiently, in low number, and in variable locations. On the other hand, osteocytes are present in the entire bone volume and are long-lived. Osteocytes are the core of a functional syncytium that extends from the mineralized bone matrix to the bone surface and the bone marrow, which also reaches the blood vessels. Osteocytes' strategic location permits the detection of variations in mechanical signals (either through strain or fluid flow), as well as levels of circulating factors (ions or hormones), and allows amplification of the signals leading to adaptive responses of the skeleton to environmental changes.⁵

Increasing evidence demonstrates that osteocytes regulate the function of osteoblasts and osteoclasts. In response to mechanical and hormonal cues, osteocytes produce and

secrete factors (such as sclerostin, RANKL, OPG) that affect other bone cells by paracrine or autocrine mechanisms, and hormones (such as FGF23) that affect other tissues by endocrine mechanisms.⁶

Osteocytes detect fatigue-induced micro-damage and signal to osteoclasts to induce replacement of damaged bone through remodeling.⁷ They also respond to changes in mechanical load by inducing local changes in bone mass and geometry through modeling.^{8,9} Furthermore, osteocytes detect alterations in the levels of circulating hormones and respond by changing the rate of bone formation and resorption.¹

Osteocytogenesis and osteocyte maturation

Between 5 to 20% of mature osteoblasts become entombed in the matrix that they generate and that subsequently mineralizes. The process of osteocyte formation was long thought to be stochastic. However, it is now recognized that some osteoblasts might be prompted to extend cytoplasmic projections and to contact with already embedded cells, resulting in their differentiation into osteocytes. In particular, expression of the membrane-associated proteins E11 and metalloproteinase MMP14 is required for the formation of osteocyte dendritic processes and canaliculi. This evidence supports the notion that osteocytogenesis is an active process driven by changes in gene expression. However, the mechanisms that determine which osteoblasts will become osteocytes remain obscure.

Osteocyte formation is one of the three possible fates of mature osteoblasts, the other two being becoming lining cells or undergoing apoptosis.¹⁰ It is then expected that stimuli that alter an osteoblast's fate would impact osteocyte formation. Consistent with this notion, inhibition of osteoblast apoptosis by intermittent administration of parathyroid hormone (PTH) leads to increased osteocyte



density.¹¹ However, it is still unknown whether this effect of the hormone is accompanied by changes in the expression of genes required for the osteoblast-osteocyte transition.

Osteocytes express most of the genes expressed by osteoblasts, including osteoblast-specific transcription factors and proteins, although the levels of expression may slightly differ.¹ Thus, alkaline phosphatase and type I collagen expression is lower whereas osteocalcin expression is higher in osteocytes. Keratocan, an extracellular matrix protein that belongs to the small leucine rich proteoglycan family, has emerged as an osteoblast marker because its expression is greatly reduced in osteocytes.

Osteocytes are richer than osteoblasts in genes related to mineralization and phosphate metabolism, including phosphate-regulating neutral endopeptidase (Phex), dentin matrix protein 1 (DMP1), matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) and FGF23. Osteocytes also express high levels of the inhibitor of bone formation Dkk1; and the Sost gene encoding the Wnt antagonist and bone formation inhibitor sclerostin is expressed in osteocytes but not in osteoblasts.

Osteocyte apoptosis: consequences and regulation

Osteocytes are long-lived cells. However, like osteoblasts and osteoclasts, osteocytes die by apoptosis; and decreased osteocyte viability accompanies the bone fragility syndromes that characterize glucocorticoid excess, estrogen withdrawal, and mechanical disuse.¹⁰ Conversely, preservation of osteocyte viability might explain at least part of the anti-fracture effects of bisphosphonates, which cannot be completely accounted for by increases in bone mineral density.^{12,13}

Preservation of osteocyte viability by mechanical stimuli

Osteocytes interact with the extracellular matrix (ECM) in the pericellular space through

discrete sites in their membranes, which are enriched in integrins and vinculin, as well as through transverse elements that tether osteocytes to the canalicular wall. Fluid movement in the canaliculi resulting from mechanical loading might induce ECM deformation, shear stress, and/or tension in the tethering elements. The resulting change in circumferential strain in osteocyte membranes is hypothesized to be converted into intracellular signals by integrin clustering and integrin interaction with cytoskeletal and catalytic proteins at focal adhesions. Physiological levels of mechanical strain imparted by stretching or pulsatile fluid flow prevent apoptosis of cultured osteocytes.¹⁴ Mechanistic studies indicate that the transduction of mechanical forces into intracellular signals is accomplished by molecular complexes assembled at caveolin-rich domains of the plasma membrane and composed of integrins, cytoskeletal proteins and kinases including the focal adhesion kinase FAK and Src, resulting in activation of the ERK pathway and osteocyte survival. Intriguingly, a ligand-independent function of the estrogen receptor (ER) is indispensable for mechanically-induced ERK activation in both osteoblasts and osteocytes.¹⁵ Accordingly, mice lacking the ER α and ER β exhibit a poor osteogenic response to loading.¹⁶

In vivo mechanical forces also regulate osteocyte life span. Apoptotic osteocytes are found in unloaded bones or in bones exposed to high levels of mechanical strain. In both cases, increased apoptosis of osteocytes was observed before any evidence of increased osteoclast resorption, and apoptotic osteocytes accumulated in areas that were subsequently removed by osteoclasts.⁵ These findings suggest that dying osteocytes in turn become the beacons for osteoclast recruitment to the vicinity and the resulting increase in bone resorption. In support of this notion, targeted ablation of osteocytes in transgenic mice is sufficient to induce osteoclast recruitment and resorption leading to bone

loss.¹⁷ Whether living osteocytes continually produce molecules that restrain osteoclast recruitment or whether in the process of undergoing apoptosis osteocytes produce pro-osteoclastogenic signals remains to be determined. Taken together with the evidence that osteocyte apoptosis is inhibited by estrogens and bisphosphonates, these findings raise the possibility that preservation of osteocyte viability contributes to the anti-remodeling properties of these agents.⁷

Aging and osteocyte apoptosis

One of the functions of the osteocyte network is to detect microdamage and trigger its repair. During aging, there is accumulation of microdamage and a decline in osteocyte density accompanied by decreased prevalence of osteocyte-occupied lacunae, an index of premature osteocyte death.¹⁸ Reduced osteocyte density might be a direct consequence of increased osteoblast apoptosis, whereas increased osteocyte apoptosis might result from the decline in physical activity with old age leading to reduced skeletal loading, accumulation of reactive oxygen species (ROS) in bone and/or increased levels of endogenous glucocorticoids with age (as will be discussed below). In view of the evidence on the role of osteocytes in microdamage repair, age-related loss of osteocytes could be partially responsible for the disparity between bone quantity and quality that occurs with aging.

Hormonal regulation of osteocyte life span

Estrogen as well as androgen deficiency lead to increased prevalence of osteocyte apoptosis.¹⁹ Conversely, estrogens and androgens inhibit apoptosis of osteocytes as well as osteoblasts. This anti-apoptotic effect is due to rapid activation of the Src/Shc/ERK signaling pathway through non-genotropic actions of the classical receptors for sex steroids. This effect requires only the ligand-binding domain of the receptor, and unlike the classical genotropic action of the receptor protein that

require its nuclear functions, the survival effect of sex steroids is eliminated by nuclear targeting of the receptors.

Increased glucocorticoid action in bone may also contribute to induction of osteocyte apoptosis.²⁰ This might result from treatment with the steroids, which have immunosuppressive effects, from endogenous elevation of the hormones with age, or from increased expression in bone of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1), the enzyme that amplifies glucocorticoid action by converting inactive into active steroids. The apoptotic effect of glucocorticoids is reproduced in cultured osteocytes and osteoblasts in a manner strictly dependent on the glucocorticoid receptor (GR).²² Induction of osteocyte and osteoblast apoptosis by glucocorticoids results from direct actions of the steroids on these cells, as overexpression of the enzyme that inactivates glucocorticoids 11 β -HSD2 specifically in osteoblastic cells abolishes the increase in apoptosis. The pro-apoptotic effect of glucocorticoids in cultured osteocytic cells is preceded by cell detachment due to interference with FAK-mediated survival signaling generated by integrins.²¹ In this mechanism, Pyk2 (a member of the FAK family) becomes phosphorylated and subsequently activates pro-apoptotic JNK signaling.²² In addition, the pro-apoptotic actions of glucocorticoids may involve suppression of the synthesis of locally produced anti-apoptotic factors including IGF-I and IL-6 type cytokines, as well as MMPs, and stimulation of the pro-apoptotic Wnt antagonist SFRP-1.

Regulation of bone formation by osteocytes: sclerostin

Osteocytes express sclerostin, the product of the *Sost* gene, which binds to LRP5/LRP6 preventing canonical Wnt signaling and also interacts with some BMPs.^{23,24} Wnt and BMP signaling is critical for osteoblastogenesis and bone mass acquisition. Loss of *Sost* expression in humans causes the high bone mass



disorders Van Buchem's disease and sclerosteosis.²⁵ In addition, administration of an anti-sclerostin antibody increases bone formation and restores bone lost upon estrogen deficiency and other bone catabolic conditions.²⁶ Conversely, transgenic mice overexpressing Sost exhibit low bone mass.²⁷ Taken together, these lines of evidence have led to the conclusion that sclerostin derived from osteocytes, the most differentiated cell of the osteoblastic pathway, exerts a negative feedback control on osteoblast generation and activity.

Regulation of bone resorption by osteocytes: RANKL and OPG

The cues that signal bone resorption are not completely understood. One important factor in the regulation of remodeling appears to be the apoptosis of osteocytes following local bone damage or microdamage, which signals to osteoblast lining cells to form the bone remodeling compartment (BRC). Apoptotic osteocytes could regulate the recruitment of osteoclast precursors and their differentiation in two ways. Osteocyte apoptosis may indirectly stimulate osteoclastogenesis by inducing stromal/osteoblastic cells to secrete RANKL. In addition, osteocytes can directly secrete RANKL. Indeed, *in vitro*, purified osteocytes express higher levels of RANKL than osteoblasts and bone marrow stromal cells. The severe osteopetrotic phenotype observed in mice lacking RANKL in osteocytes and their resistance to bone loss induced by tail suspension, supports the idea that osteocytes are a major source of RANKL *in vivo*.²⁸ Further, osteocytes secrete OPG, which competes with RANKL for its receptor on osteoclasts. In osteocytes, as in osteoblasts, OPG secretion is regulated by the Wnt/ β -catenin pathway and mice lacking β -catenin in osteocytes are osteoporotic due to increased osteoclast numbers.²⁹ In addition, emerging experimental evidence points to osteocytes as an additional source of secreted M-CSF in bone. Together, these new findings suggest

that osteocytes control the bone remodeling process through direct and indirect regulation of osteoclast and osteoblast differentiation and function.

Regulation of bone mineralization by osteocytes

Approximately 50-70% of the bone matrix is mineral. As mature osteoblasts are surrounded by the collagenous matrix and differentiate into osteocytes, mineral is deposited to transform osteoid into mineralized bone. Studies using genetically modified mice have demonstrated that osteocytes actively participate in the regulation of bone mineralization. In particular, DMP1 and MEPE, proteins of the small integrin-binding ligand, N-linked glycoprotein (SIBLING) family, are produced by late stage osteoblasts and osteocytes and can be detected in the canalicular and lacunar walls.^{30,31} DMP1 appears to be dispensable for bone mineralization during development, but adult DMP1-deficient mice show defective osteocyte morphology and altered bone mineralization.³² In contrast, MEPE appears to be an inhibitor of mineralization as MEPE deficient mice exhibit increased bone density and ASARM, a cleavage product of MEPE, can block mineralization *in vitro* and *in vivo*. Both DMP1 and MEPE are mechanoresponsive genes and changes in their expression might be responsible for the reduced mineralization of the matrix surrounding osteocytes induced by mechanical stimulation.

Osteocytes also express and secrete FGF23, a hormone that regulates phosphate reabsorption in the kidney, and that by changing circulating levels of phosphate, also affects bone mineralization.³³ FGF23 also directly activates intracellular signaling in osteocytes and osteoblasts mediated through binding to the FGFR1/KLOTHO receptor complex and has been shown to suppress osteoblast differentiation and matrix mineralization *in vitro*, suggesting a role for FGF23 not only in the regulation of sys-

temic phosphate levels, but also in the local control of bone mineralization.

Role of osteocytes in the actions of PTH

PTH inhibits the expression of the osteocyte-derived inhibitor of bone formation sclerostin.^{3,34} These findings provided the basis for a novel mechanism by which the hormone could affect skeletal homeostasis through effects on osteocytes.⁶

PTH exerts its inhibitory effect on Sost/sclerostin expression downstream of the PTH receptor (PTHR1) and activation of the cAMP pathway. This is demonstrated by the fact that PTHrP, the other ligand of this receptor, and stable analogs of cAMP mimic the effects of PTH on Sost. However, Sost downregulation appears not to depend on transcription factors of the cAMP responsive element binding protein (CREB) family. Instead, transcription factors of the myocyte enhancer factor (MEF2) family mediate the effect of PTH on Sost expression.³⁵ Nevertheless, the exact molecular mechanism of this regulation remains unknown.

Expression of a constitutively active PTHR1 in osteocytes in transgenic mice is sufficient to downregulate Sost and to reduce sclerostin levels in vivo. This is associated with increased Wnt activation, marked stimulation of bone formation and increases in bone mass.³⁶ Bone formation and bone mass are reversed to wild type levels in double transgenic mice also expressing Sost in osteocytes, demonstrating that the requirement of Sost downregulation is needed to induce of bone anabolism induced by PTHR1 signaling activation in osteocytes.²⁷

Furthermore, mice with constitutive activation of the PTHR1 also exhibit elevated rate of bone resorption, enhanced osteoclasts and increased expression of RANKL.²⁷ Together with the evidence that osteocytes are a major source of RANKL, these findings raise the possibility that at least part of the pro-resorptive effects of PTH are due

to osteocytic RANKL regulation by the hormone.

The findings that activation of PTH receptor signaling in osteocytes is sufficient to mimic the most recognized actions of PTH on the skeleton demonstrate that osteocytes are crucial target cells of hormone in bone.⁶

Osteocytes and the bone remodeling compartment (BRC)

Lining cells play an important function in initiating bone remodeling by retracting from quiescent bone surfaces and creating a canopy over osteoclasts and osteoblasts in the bone multicellular unit. On the endocortical surface, this canopy presumably encases bone marrow osteoblast precursors and is penetrated by blood vessels that provide hematopoietic osteoclast progenitors. The lining cell canopy, associated capillaries, osteocytes, osteoclasts and osteoblasts form a compartment named the bone remodeling compartment (BRC), which is separated from the rest of the marrow and which can potentially sequester molecules that regulate the cells that remodel bone.³⁷ Premature apoptosis of osteocytes has been shown to precede osteoclast accumulation and resorption, raising the possibility that osteocytes release molecules that induce lining cell retraction facilitating access of osteoclast precursors to bone surfaces. However, the molecular entities responsible for this purported osteocytic function remain unknown. As discussed above, osteocytes express M-CSF, which stimulates proliferation of pre-osteoclasts, and RANKL, the master cytokine inducer of osteoclast differentiation, both of which could reach the BRC. Factors released from the bone matrix upon resorption, in turn, stimulate osteoblastogenesis. It is also likely that osteocyte-derived sclerostin, reaching the BRC through the canalicular system, influences the rate of bone formation, providing an additional level of control of osteoblast activity. Based on these lines of evidence, the BRC might provide a supportive



environment for differentiation of osteoclast and osteoblast progenitors. Thus, regulation of the bone remodeling rate by hormonal and mechanical stimuli could be exerted by

controlling the balance between resorption and formation within the BRC through the regulation of osteocytic molecules including sclerostin, RANKL and OPG (Figure 1).

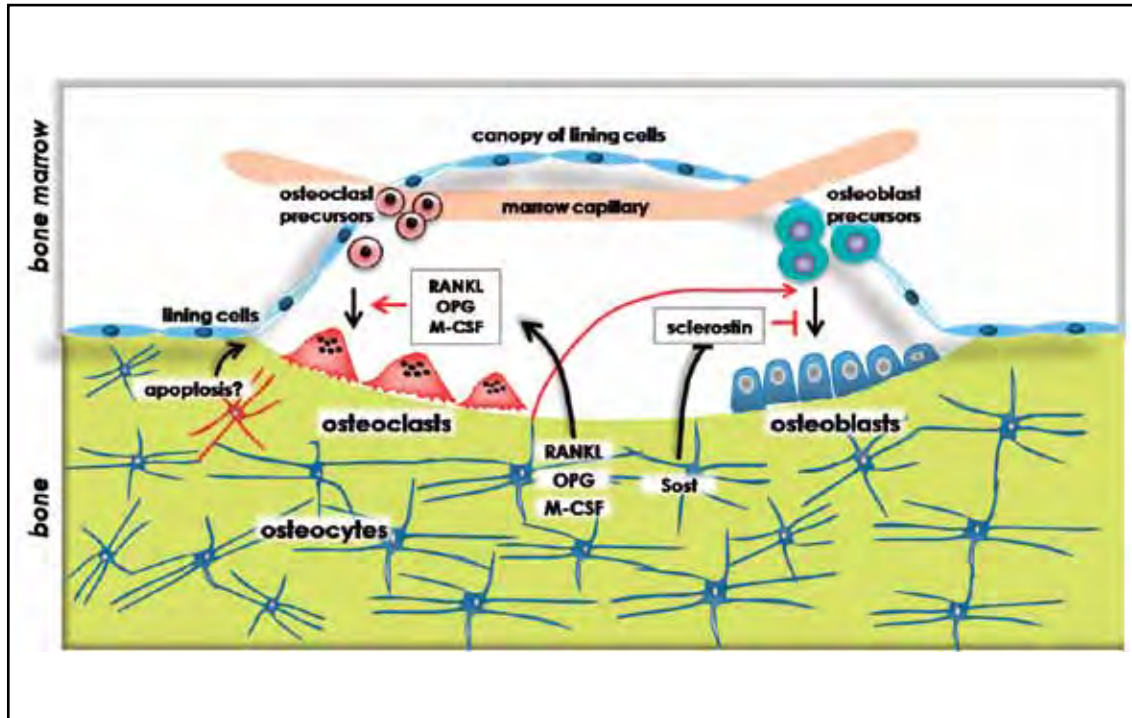


Figure 1. Osteocytes and bone remodeling: Osteocytes sense the need for bone resorption (may be mediated by increased osteocyte apoptosis) and send signals to lining cells, which retract from the bone surface and form a canopy under which remodeling occurs, named bone remodeling compartment (BRC). Osteoclast precursors are transported to the BRC by marrow capillaries, differentiate to mature osteoclasts under the influence of pro- and anti-osteoclastogenic cytokines (RANKL, M-CSF and OPG) derived from osteocytes, and initiate bone remodeling. Osteoblast precursors recruited from the bone marrow or the circulation differentiate into mature, bone synthesizing cells in response to factors released from the bone matrix by resorption. Differentiation and function of osteoblasts is controlled by molecules derived from osteocytes, including sclerostin.

Conflict of interest

The author has no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

The author acknowledges the support of her research by the National Institutes of Health,

Indiana University School of Medicine, the Department of Defense and the Department of Veterans Affairs of the United States of America.

(Recibido: enero de 2013.

Aceptado: febrero de 2013)

References

1. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26:229-38.
2. Marotti G, Cane V, Palazzini S, Palumbo C. Structure-function relationships in the osteocyte. *Ital J Min Electrol Metab* 1990; 4:93-106.
3. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of PTH in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146:4577-83.
4. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473:112-6.
5. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Min Res* 2006; 21:605-15.
6. Bellido T, Saini V, Divieti Pajevic P. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2012; pii: S8756-3282(12):1245-8.
7. Bellido T. Osteocyte apoptosis induces bone resorption and impairs the skeletal response to weightlessness. *Bonekey-Osteovision* 2007; 4:252-6
8. Bonewald LF. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey-Osteovision* 2006; 3:7-15.
9. Turner CH, Warden SJ, Bellido T, et al. Mechanobiology of the skeleton. *Sci Signal* 2009; 2:t3
10. Jilka RL, Bellido T, Almeida M, et al. Apoptosis in bone cells. In *Principles of Bone Biology*. Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. Academic Press. San Diego, San Francisco, New York, London, Sydney, Tokyo. 2008 p:237-261
11. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104:439-46.
12. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2011; 49:50-5.
13. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104:1363-74.
14. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289:C633-43.
15. Aguirre JI, Plotkin LI, Gortazar AR, O'Brien CA, Manolagas SC, Bellido T. A novel ligand-independent function of the estrogen receptor is essential for osteocyte and osteoblast mechanotransduction. *J Biol Chem* 2007; 282:25501-8.
16. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G, Lanyon L. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424:389.
17. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007; 5:464-75.
18. Manolagas SC, Parfitt AM.. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:369-74.
19. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001; 104:719-30.
20. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365:62-70
21. Bellido T. Antagonistic interplay between mechanical forces and glucocorticoids in bone: a tale of kinases. *J Cell Biochem* 2010; 111:1-6.
22. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Glucocorticoids induce osteocyte apoptosis by blocking focal adhesion kinase-mediated survival: evidence for inside-out signaling leading to anoikis. *J Biol Chem* 2007; 282:24120-30.
23. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003; 22:6267-76.



24. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004; 199:805-14.
25. Balemans W, Van Hul W. Human genetics of SOST. *J. Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6:355-6.
26. Paszty C, Turner CH, Robinson MK. Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1897-904.
27. Rhee Y, Allen MR, Condon K, et al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intra-cortical remodeling: divergent role of Sost and the Wnt pathway. *J Bone Min Res* 2009; 24:S78.
28. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2012; 27:499-505.
29. Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30:3071-85.
30. Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2012; 22:61-86.
31. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E1-9.
32. Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38:1310-5.
33. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev* 2006. 27:221-41.
34. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005; 37:148-58.
35. Leupin O, Kramer I, Collette NM, et al. Control of the SOST bone enhancer by PTH using MEF2 transcription factors. *J. Bone Miner Res* 2007; 22:1957-67.
36. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS ONE* 2008; 3:e2942.
37. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev. Endocr Metab Disord* 2010; 11:219-27.

ACTUALIZACIONES / Reviews

METABOLISMO ÓSEO Y VASCULAR: IMPACTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Natalia Carrillo-López,¹ Sara Panizo,¹ Isabel Rodríguez,¹ José Bernardino Díaz-López,^{1,2} y Jorge B. Cannata-Andía^{1*}

1. Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. 2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias, España.

Resumen

La progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) conduce a un descenso en los niveles séricos de calcio y un incremento de los de fósforo; con el fin de mantener la homeostasis mineral se ponen en marcha una serie de mecanismos de regulación que implican, entre otros, el calcitriol, la PTH y el FGF23. En estadios finales de la ERC, estos mecanismos se vuelven insuficientes, lo que conlleva una serie de alteraciones bioquímicas, de la morfología del hueso y a la presencia de calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos que en su conjunto se conocen como *alteraciones minerales y óseas de la enfermedad renal crónica*. Existen multitud de estudios que establecen una asociación entre calcificación vascular y desmineralización ósea. La mayoría de ellos indican que la severidad y progresión de las calcificaciones vasculares se asocian con un recambio óseo bajo. Los

factores y vías de señalización implicados en estos procesos son complejos y actualmente son objeto de investigación. Se han identificado diversos factores que podrían ser mediadores y actuar de nexo en esa asociación. En esta revisión se analiza la regulación de la glándula paratiroides con especial atención al eje calcio-fósforo-PTH-vitamina D-FGF23 en la ERC y se discute la asociación entre calcificaciones vasculares y desmineralización ósea. Dada la participación de factores comunes en la patogenia de las alteraciones del metabolismo óseo y vascular, se ha sugerido que podrían responder a tratamientos comunes y, así, agentes con efectos positivos en el hueso también podrían tener un efecto positivo a nivel de la calcificación vascular.

Palabras clave: metabolismo mineral, hiperparatiroidismo secundario, desmineralización ósea, calcificación vascular, regulación de la glándula paratiroides.

* Dirección postal: Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Julián Clavería s/n. 33006 Oviedo, Asturias. España. Correo electrónico: cannata@hca.es



Summary

BONE AND VASCULAR METABOLISM: IMPACT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

The progression of chronic kidney disease (CKD) leads to a decrease in serum calcium levels and an increase in serum phosphorus levels. In order to maintain mineral homeostasis several regulatory mechanisms are triggered involving, among others, calcitriol, PTH and FGF23. In final stages of CKD these mechanisms become insufficient, leading to biochemical disorders, morphological bone changes and calcifications in vessels or other soft tissues which together are known as Chronic Kidney Disease and Mineral Bone Disorders (CKD-MBD). There are many studies that establish an association between vascular calcification and bone demineralization. Most of them indicate that the severity and progression of vascular calcifications are associated with low bone mass and low bone turnover. The factors and signaling pathways involved in these processes are complex and are currently under investigation. Several factors have been identified as likely links of this association.

In this review we examine the parathyroid gland regulation with special emphasis on calcium-phosphorus-PTH-vitamin D-FGF23 axis in CKD and the association between vascular calcification and bone demineralization is discussed. As common factors have been involved in the pathogenesis of bone and vascular metabolism disorders, it has been suggested that common treatments may be used to correct these disorders.

Keywords: *mineral metabolism, secondary hyperparathyroidism, bone demineralization, vascular calcification, parathyroid gland regulation.*

Relación entre metabolismo mineral y función renal

La evolución natural de la enfermedad renal

crónica (ERC) conduce a un descenso en los niveles séricos de calcio y a una tendencia a la retención de fósforo, lo que implica la puesta en marcha de diversos mecanismos compensadores. Entre los de mayor importancia hay que destacar la estimulación de la glándula paratiroides, que responde incrementando la síntesis y liberación de parathormona (PTH), y el efecto sobre el hueso, que deriva en estímulo de la síntesis del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Estos incrementos en PTH y FGF23 favorecen la excreción de fósforo a nivel del túbulo renal y logran compensar parcialmente la retención de fósforo secundaria al descenso de la función renal. Además, el aumento de PTH estimula la 1- α -hidroxilasa renal y con ello la síntesis de calcitriol,¹ que favorece la absorción intestinal de calcio y de fósforo. Por otro lado, el FGF23 ejerce otras dos acciones importantes, una sobre el metabolismo de la vitamina D inhibiendo la síntesis de 1- α -hidroxilasa y aumentando la de 24- α -hidroxilasa, lo que a nivel renal se traduce en reducción de la producción de calcitriol, y otra directa sobre la paratiroides disminuyendo la síntesis y secreción de PTH.^{2,3}

En individuos con función renal normal o con ERC en estadios 1, 2 o 3 (leve-moderado), los mecanismos de regulación antes mencionados se encuentran activos, y el efecto combinado del aumento de PTH y FGF23 mantiene normales los niveles séricos de calcio y de fósforo. A medida que la ERC progresa, los mecanismos de regulación van reduciendo su eficacia y, en estadios avanzados de ERC grados 4 y 5, ya no son suficientes para mantener la homeostasis mineral; entonces pequeñas reducciones en la función renal son capaces de provocar importantes desequilibrios metabólicos.⁴ A las alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, calcitriol, PTH y FGF23) y morfológicas del hueso (variación del remodelado, volumen y mineralización ósea) y a la presencia de calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos se decidió englobarlas

dentro de un concepto aglutinador conocido como *alteraciones minerales y óseas de la enfermedad renal crónica* (CKD-MBD según sus siglas en inglés).^{5,6}

En esta revisión se analiza la regulación de la glándula paratiroides con especial atención al eje calcio-fósforo-PTH-vitamina D-FGF23 en la ERC y se discute la asociación entre calcificaciones vasculares y desmineralización ósea.

Regulación de la glándula paratiroides en la enfermedad renal crónica

La regulación de los niveles de PTH se en-

cuentra controlada por un mecanismo complejo de retroalimentación, en el cual los niveles altos de calcio iónico,⁷ el calcitriol⁸ o sus derivados,^{9,10} y los niveles bajos de fósforo¹¹ inhiben la secreción de PTH (Figura 1). Durante tres décadas, estos factores han sido considerados los principales reguladores de la función de la glándula paratiroides. Recientemente un cuarto factor, el FGF23, se ha añadido a esta lista no solo por sus efectos sobre el metabolismo de la vitamina D y el fósforo sino también por su capacidad de inhibir directamente la síntesis y secreción de PTH³ (Figura 1).

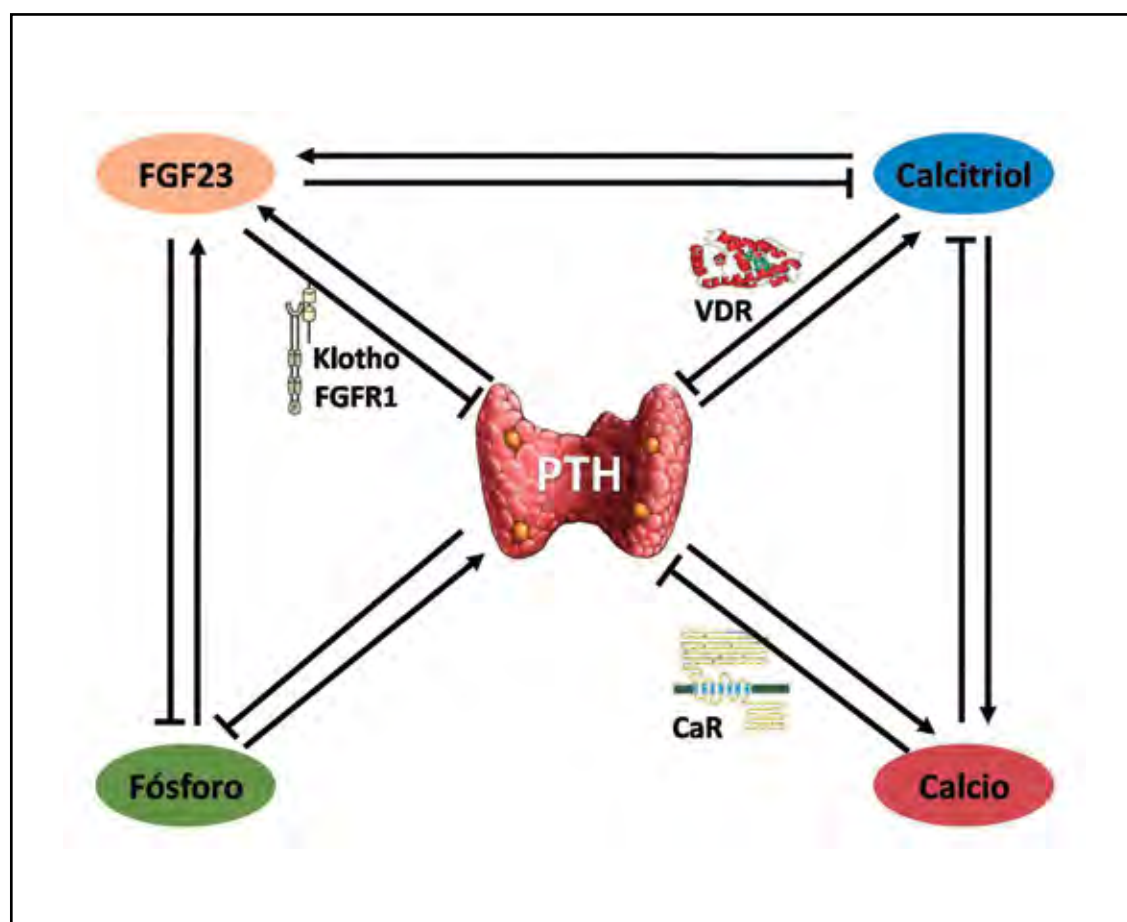


Figura 1. Interrelaciones entre calcio y fósforo y sus hormonas, PTH, FGF23 y calcitriol. La capacidad del calcio para aumentar el FGF23 y la del bajo y alto fósforo para incrementar y disminuir respectivamente los niveles séricos de calcitriol no se muestran en la imagen.



El calcio iónico extracelular es el regulador más importante de la glándula paratiroides.¹² Los niveles bajos de calcio iónico extracelular estimulan la secreción de PTH en cuestión de segundos-minutos, mientras que los niveles elevados inhiben la liberación de la hormona y favorecen su degradación dentro de las propias células paratiroides.¹²⁻¹⁴ El resultado es una respuesta de la glándula paratiroides de tipo sigmoidal en la que pequeños cambios en el calcio iónico extracelular provocan grandes variaciones de PTH, consiguiéndose su máxima inhibición en la hipercalcemia.

Los efectos del calcio sobre la glándula paratiroides están mediados por su receptor específico, el receptor sensor de calcio (CaR) presente en la membrana de las células paratiroides. Tras su activación se desencadena una serie de cascadas de señalización intracelular que, en último término, llevan a la inhibición de la síntesis y liberación de PTH (Figura 1). Además de su papel en la regulación del metabolismo de la PTH, el calcio y el CaR tienen un efecto inhibitorio sobre la proliferación celular de la glándula paratiroides. Se ha descrito una relación inversa entre la hiperplasia de la glándula paratiroides de ratas urémicas y el descenso en los niveles de ARN mensajero (ARNm) y proteína de CaR, demostrando la importancia que tiene el CaR en el desarrollo, la progresión y función de las glándulas paratiroides en la ERC.¹⁵

El calcitriol es también un importante regulador de la glándula paratiroides y ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la PTH.¹³ Actúa sobre la glándula paratiroides a través de su receptor específico, el receptor de vitamina D (VDR). Cuando el calcitriol se une al VDR, este complejo se transloca al núcleo, donde forma un dímero con el receptor X-retinoico (RXR) que permite la unión a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) presentes en la región promotora del gen de la PTH, bloqueando su transcripción¹⁶ (Figura 1). Además, el calcitriol es capaz de inhibir indirectamente la secreción de PTH aumentando la absorción de calcio en

el intestino y, a la vez, estimulando la resorción de los depósitos óseos de calcio¹⁷ (Figura 1). El calcitriol es también un importante regulador del crecimiento celular. Los niveles bajos de calcitriol favorecen el crecimiento de la glándula paratiroides, efecto debido –al menos en parte– a cambios en el calcio sérico.¹⁸ Se ha observado que el calcitriol puede ejercer un efecto antiproliferativo, independiente del calcio, que se acompaña de un freno en el incremento del factor de crecimiento transformante α (TGF α), principal responsable del desarrollo de hiperplasia en la glándula paratiroides.¹⁹

El fósforo es otro de los factores que actúa directamente sobre la glándula paratiroides regulando la síntesis y secreción de PTH. El aumento en los niveles de fósforo sérico produce un importante incremento en la secreción de PTH^{20,21} y, además, es capaz de regular a nivel postranscripcional la expresión del gen de la PTH^{22,23} (Figura 1). Por el contrario, en presencia de niveles bajos de fósforo, el ARNm de la PTH se desestabiliza, favoreciendo su degradación.¹³ El fósforo también ha demostrado ser un importante estímulo proliferativo para las células de la glándula paratiroides; numerosos estudios han demostrado que, en animales con insuficiencia renal crónica, una dieta rica en fósforo ocasiona una hiperplasia de la glándula paratiroides sin que se observen cambios en los niveles de calcio y calcitriol.^{18,20,24} El mecanismo subyacente por el cual el fósforo estimula la hiperplasia de la paratiroides guarda relación con su capacidad para activar las vías de proliferación mediadas por TGF α y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).^{19,25}

Además de los reguladores clásicos de la PTH y del metabolismo mineral, recientemente se ha descrito el FGF23 como otro factor importante involucrado en la regulación del eje calcio-fósforo-PTH-vitamina D. El FGF23 es sintetizado fundamentalmente en osteocitos pero también en osteoblastos como respuesta a niveles elevados de fósforo y a los incrementos de calcitriol.^{26,27} El

FGF23 actúa sobre sus tejidos diana, entre ellos la paratiroides y el riñón, a través de receptores FGFR pero siempre en presencia de su correceptor, Klotho.²⁸ Una vez que FGF23 reconoce el complejo FGFR-Klotho, se une a él, desencadenando la activación de la vía de las MAP quinasas (MAPK). El FGF23, miembro de una gran familia de factores de crecimiento fibroblástico, ha sido descrito como el factor más potente de la familia para aumentar la excreción de fósforo en orina por su capacidad de inhibir en el túbulo proximal la reabsorción de fosfato dependiente del transportador Na-Pi (Figura 1). Además, el FGF23 también inhibe en el riñón la síntesis de 1- α -hidroxilasa y estimula la 24- α -hidroxilasa con el consiguiente descenso de los niveles de calcitriol (Figura 1). Recientemente se ha descrito que la glándula paratiroides es un importante órgano diana del FGF23,³ en donde actúa activando la vía de las MAPK y disminuyendo la expresión génica y la secreción de la PTH (Figura 1).

En estadios iniciales de ERC con hiperparatiroidismo secundario leve o moderado, la glándula paratiroides es capaz de responder a sus reguladores calcio, fósforo, calcitriol y FGF23.^{29,30} Sin embargo, en estadios más avanzados de ERC, la glándula paratiroides tiene una escasa o nula respuesta a los estímulos habituales y presenta un elevado grado de autonomía.³¹ Esta autonomía de la glándula paratiroides se debe en parte a la disminución de la expresión de los receptores CaR, VDR y FGFR-Klotho en la glándula, cambios que ocurren de forma paralela al crecimiento de esta.³²⁻³⁴ Si bien, en condiciones normales, el calcio, el calcitriol y el FGF23 son capaces de disminuir los niveles de PTH, en la ERC severa esto no ocurre y los niveles séricos de PTH persisten elevados mientras existe una escasa posibilidad de respuesta debido a la reducción de la densidad de los receptores CaR, VDR, FGFR-Klotho que impide que el calcio, el calcitriol y el FGF23 controlen la síntesis y secreción de PTH.

Cooperación y sinergia entre factores reguladores y receptores en paratiroides

Los mecanismos de regulación de la glándula paratiroides dependen en gran medida del efecto de calcio, calcitriol y FGF23 sobre sus receptores específicos (CaR, VDR, FGFR-Klotho). Sin embargo, también existe otra serie de acciones indirectas que podrían depender de la estrecha conexión e interrelación entre calcio y calcitriol y de la posibilidad de regulación cruzada de estos receptores.

Aunque la expresión del CaR, tanto de su ARNm como de su proteína, puede verse alterada en multitud de circunstancias, muchos de los estímulos y mecanismos implicados aún no han sido esclarecidos. Si bien la principal acción del CaR es sensar el calcio, la expresión y concentración del CaR en glándulas paratiroides no parecen depender exclusivamente de los niveles de calcio extracelular. Diversos estudios *in vivo* han demostrado que los animales alimentados con una dieta alta o baja en calcio no muestran diferencias en los niveles de CaR en glándulas paratiroides, sugiriendo que el calcio no tiene un efecto regulador preponderante sobre su propio receptor.^{35,36}

No obstante, a la hora de interpretar y analizar resultados es fundamental tener en cuenta que, en los estudios *in vivo*, las variaciones en uno de los factores que regulan la PTH pueden inducir a su vez cambios en los otros factores que también son capaces de regular la PTH, pudiendo enmascarar o afectar el verdadero efecto del factor que estamos estudiando. Los estudios *in vitro* constituyen una alternativa que puede obviar dicha limitación. Por ello, algunos autores han optado por el cultivo de glándulas paratiroides en fragmentos o en láminas^{20,37} mientras que otros han utilizado el cultivo de glándulas paratiroides intactas y demostrando que el incremento en la concentración de calcio disminuye los niveles de ARNm de la PTH pero no la expresión de CaR (ARNm y proteína), hecho que sugiere que este efecto inhibitorio del calcio sobre la



PTH se debería a la activación del receptor y no al aumento de su concentración.³⁸

A diferencia de lo que ocurre con el calcio, el calcitriol sí regula la expresión de su receptor (VDR), estimulando su síntesis y aumentando su vida media.^{39,40} De hecho, el déficit de calcitriol observado en pacientes con ERC se asocia con un descenso en los niveles de VDR en la glándula paratiroides.³² Se han realizado diversos estudios *in vivo* para analizar el efecto del calcitriol sobre el VDR⁴¹⁻⁴³ con resultados contradictorios. Se ha descrito que la regulación de VDR por calcitriol ocurriría solo en condiciones de hipercalcemia y normocalcemia pero no en hipocalcemia, sugiriendo que los niveles de calcio serían críticos para el control de los niveles de VDR. Sin embargo, otros estudios *in vitro* sí han encontrado respuesta al calcitriol en presencia de niveles bajos de calcio, sugiriendo una menor dependencia entre expresión de VDR y concentración de calcio.³⁸ Además del efecto descrito de calcio y calcitriol sobre sus propios receptores, ambos pueden cooperar entre sí modificando en un sentido positivo la respuesta del otro receptor. A pesar de que el VDR es el receptor específico del calcitriol y otros metabolitos y análogos activos de la vitamina D, el calcio es capaz también de regular los niveles de VDR. Diversos trabajos *in vivo*^{42,43} e *in vitro*^{38, 43} han descrito este efecto. Entre ellos, un estudio reciente de nuestro grupo ya citado,³⁸ en el que tras 24 horas de cultivo de glándulas paratiroides con calcio se observó que los niveles de ARNm y de proteína del VDR se incrementaban. Esta tendencia ha sido también descrita en otros trabajos demostrando que el calcio actúa sobre la expresión del VDR de manera indirecta, a través del ácido araquidónico liberado como consecuencia de la activación del CaR por el calcio.^{43,44}

Del mismo modo, también se ha informado que el calcitriol puede regular el CaR, aunque en este caso los resultados son menos homogéneos dado que se ha observado escasa o nula variación en los niveles de CaR mediante

estímulos con calcitriol y la respuesta podría estar condicionada por los niveles de calcio sérico.^{35,36,38,43}

Recientemente se ha mencionado que el FGF23 sería otro inhibidor de la PTH a través de su acción sobre los receptores FGFR1 y Klotho presentes en la glándula paratiroides.³ Si bien es sabido que el FGF23 es capaz de regular el FGFR1-Klotho en paratiroides y en otros tejidos, un reciente trabajo ha mostrado *in vitro* que el calcio también sería capaz de incrementar la expresión génica de FGFR1 y Klotho en glándulas paratiroides.⁴⁵ Además, el FGF23 fue capaz de aumentar la expresión génica y los niveles de proteína de CaR y VDR en presencia de bajas concentraciones de calcio,⁴⁵ demostrando una vez más la estrecha interrelación de los reguladores de la glándula paratiroides y sus respectivos receptores.

Además de la regulación que el calcio, el calcitriol y el FGF23 ejercen sobre sus receptores, existen otros factores y fármacos que pueden regular los niveles de CaR y VDR. Uno de estos factores es el fósforo el que, además de ejercer una regulación directa de la PTH incrementando su secreción,²⁰ puede ejercer una regulación indirecta modificando la expresión de CaR y VDR. En el caso del CaR, algunos estudios han descrito que una dieta alta en fósforo es capaz de reducir la expresión del CaR.^{15,46,47} Por otro lado, existen estudios que han demostrado que el fósforo podría modificar la expresión del VDR. Este efecto sería específico de tejido ya que en el intestino el fósforo podría aumentar la expresión de VDR mientras que en el riñón la disminuiría.⁴⁸ Es importante remarcar la importancia que podrían tener a este nivel los captosres de fósforo. La hiperfosforemia, muy presente en las fases avanzadas de la ERC, podría ser responsable de variaciones en los niveles de CaR y VDR en las glándulas paratiroides. La utilización de captosres de fósforo y su efecto reduciendo la hiperfosforemia colaboraría en normalizar los niveles de expresión de CaR y VDR.

Los calcimiméticos, que modulan alostérica-

mente el CaR aumentando su sensibilidad al calcio extracelular al tiempo que disminuyen la secreción de PTH,⁴⁹⁻⁵¹ también tendrían efecto sobre el VDR aumentando su expresión y facilitando la reducción de la síntesis de PTH.⁵² Otro de los factores capaces de regular la función paratiroidea inhibiendo la secreción de PTH y que podría intervenir en la regulación de CaR y VDR es el aluminio.⁵³ Existen estudios que han demostrado la existencia de un efecto inhibitorio (dependiente de la dosis) del aluminio sobre los niveles de ARNm de la PTH en ratas con insuficiencia renal crónica.⁵⁴ También se ha encontrado que el aluminio es capaz de inhibir la expresión génica del CaR a través de un mecanismo postranscripcional, si bien no se encontraron cambios a nivel de proteína.⁵⁵ Por el contrario, se desconoce si el aluminio tiene efectos sobre el VDR.

Asociación entre calcificación vascular y desmineralización ósea

La asociación entre calcificación vascular y desmineralización ósea se conoce desde hace al menos 20 años, época en la que se describió una relación inversa entre densidad mineral ósea (DMO) y calcificación aórtica.⁵⁶ Los factores y las vías de señalización implicados en esta asociación son complejos y actualmente son objeto de investigación. Durante mucho tiempo, esta asociación estuvo subestimada debido a que la calcificación vascular y la desmineralización ósea se consideraron alteraciones no modificables dependientes de la edad. Aunque no se debe excluir el papel del envejecimiento, son muchos los estudios que muestran que una mayor progresión de la calcificación vascular se asocia con una mayor pérdida de hueso,⁵⁶⁻⁵⁸ lo que hace sospechar de la existencia de factores y vías de señalización comunes y potencialmente regulables entre el sistema vascular y el óseo.

Un estudio en mujeres posmenopáusicas sanas mostró que la progresión de calcificación aórtica estaba estrechamente relacionada con la pérdida de DMO.⁵⁹ En consonancia

con estos resultados, un subestudio reciente del proyecto EVOS en población seleccionada por aleatorización mostró, tras 4 años de seguimiento, que tanto en mujeres como en hombres, la mayor progresión de calcificaciones vasculares se relacionaba no solo con un mayor descenso de DMO, sino también con una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas.⁶⁰ Resultados similares se han obtenido en pacientes en diálisis, en quienes la calcificación vascular en arterias, de calibre grande y medio, se ha asociado con incrementos del riesgo de fracturas vertebrales.⁶¹ Además, un estudio reciente en ratas urémicas alimentadas con una dieta alta en fósforo ha mostrado que la calcificación severa de la aorta se asoció con disminución de masa ósea.⁶²

El estudio del eje calcio-fósforo-PTH-vitamina D-FGF23 es fundamental para entender la asociación entre los procesos de calcificación vascular y pérdida de hueso. En diferentes estadios de ERC, los niveles elevados de fósforo y de PTH séricos se asocian con incremento de la calcificación vascular y descenso de la resistencia ósea. La hiperfosforemia se ha descrito en numerosas ocasiones como uno de los principales factores inductores de calcificación vascular,^{63,64} daño endotelial⁶⁵ y de incremento de la síntesis y secreción de PTH.³⁷ Sin embargo, el papel de la PTH no está tan claro como el del fósforo. Un problema importante es que habitualmente la hiperfosforemia produce incrementos en la síntesis de PTH y, por tanto, es difícil separar la contribución de fósforo y PTH en la calcificación vascular. Existen diversos estudios que muestran que la PTH por sí sola no es capaz de inducir calcificación vascular, pero tiene un efecto sinérgico con el fósforo, probablemente debido al efecto indirecto de la PTH que ocasiona aumento de la actividad osteoclástica y del recambio óseo.⁶⁶

También el FGF23 y su correceptor Klotho podrían desempeñar un papel importante en la asociación entre calcificación vascular y pérdida de hueso. El ratón mutante nulo para



FGF23, además de hiperfosforemia, presenta un descenso de la longevidad asociado con disminución de DMO y desarrollo de calcificaciones vasculares.⁶⁷ Asimismo, el ratón mutante nulo para *Klotho* presenta un fenotipo similar: hiperfosforemia, calcificaciones vasculares y alteraciones en osteoblastos y osteoclastos que conducen a osteopenia de bajo remodelado.⁶⁸⁻⁷⁰

Además del eje calcio-fósforo-PTH-vitamina D-FGF23 existen otros factores que serían posibles nexos entre calcificación vascular y pérdida de hueso. Uno de los más conocidos es la osteoprotegerina (OPG). Los ratones mutantes nulos para OPG desarrollan osteoporosis severa y extensas calcificaciones de la media, mostrando su posible papel como inhibidor de la calcificación. La OPG es el receptor señuelo de RANKL y ambos son segregados en el hueso por los osteoblastos. RANKL se une a su receptor RANK en los precursores osteoclásticos permitiendo su diferenciación y supervivencia, mientras que la OPG inhibe la diferenciación de los osteoclastos al impedir la unión RANKL-RANK.⁷¹ Además, RANKL ha sido localizado en áreas calcificadas de arterias⁷²⁻⁷⁴ y se ha observado que en cultivos de células de músculo liso vascular es capaz de activar una serie de señales que conducen al aumento de la expresión de la proteína morfogénica ósea 4 (BMP4), que sería responsable del incremento del contenido de calcio de estas células. La adición de OPG al cultivo impide la unión de RANKL a su receptor RANK bloqueando el efecto de RANKL sobre la calcificación vascular.⁷⁵

También se ha propuesto un papel importante en la patogénesis de la calcificación vascular para la proteína Gla de la matriz (MGP), cuya función principal es inhibir el depósito de calcio en los tejidos blandos. Así, los ratones mutantes nulos para MGP presentan, entre otros defectos, calcificaciones de las arterias y también osteopenia,⁷⁶ lo que muestra una vez más la relación entre desmineralización ósea y calcificación vascular. El análisis de la contri-

bución potencial de la MGP en estos dos procesos se ha llevado a cabo desde distintos enfoques, incluidos estudios de polimorfismos. Así, se han descrito tanto polimorfismos asociados a niveles de proteína MGP circulante⁷⁷ como asociados a calcificación vascular y a DMO,⁷⁸⁻⁸⁰ aunque todavía son necesarios más estudios para precisar mejor el vínculo genético entre calcificación vascular y DMO. Esto sería aplicable a cualquier gen implicado en la regulación del metabolismo óseo.

Otro posible nexo de estos dos procesos podrían ser las proteínas secretadas relacionadas con *frizzled* (sFRPs). Las sFRPs son una familia de proteínas inhibidoras de la vía de señalización Wnt que participa activamente en la formación ósea y en la calcificación vascular.⁸¹⁻⁸³ En un reciente trabajo con ratas con insuficiencia renal crónica alimentadas con una dieta con un contenido alto en fósforo, se observó que presentaron –tras 20 semanas– extensas calcificaciones en la aorta, disminución de DMO y aumento significativo en la expresión de algunas sFRPs en el tejido vascular calcificado.⁶² Este hecho sugiere que el incremento de dichas proteínas podría estar actuando como un mecanismo de defensa activo de la pared arterial bloqueando la activación de la vía Wnt para tratar de atenuar la mineralización en la pared aórtica. Este efecto, en cierta medida protector sobre la pared vascular, contrastaría con el posible efecto negativo de las sFRPs en el hueso. Las sFRPs son proteínas que se secretan a la circulación; un exceso de ellas en el torrente sanguíneo llegaría al hueso y podría ser responsable de la disminución de la mineralización ósea que acompaña a la progresión de la calcificación vascular.⁶²

Posibles estrategias comunes para el tratamiento de la calcificación vascular y la desmineralización ósea

Evitar la hiperfosforemia y mantener los niveles de PTH lo más cercanos a la normalidad son dos de las estrategias más utilizadas para reducir la calcificación vascular y mantener el

mejor estado posible del hueso. En esta área, los fármacos más utilizados han sido los activadores del receptor de la vitamina D (VDRAs), calcimiméticos y captores de fósforo. Todos contribuyen a un mejor control de la PTH y del metabolismo calcio/fósforo. El efecto de dosis bajas de distintos VDRAs sobre la calcificación vascular en pacientes con ERC suscita todavía interrogantes, pero varios estudios han mostrado beneficio, no solo a nivel del metabolismo óseo y mineral, sino también de la vasculatura⁸⁴⁻⁸⁶ y la supervivencia.⁸⁷ Existen también evidencias que sugieren que el cinacalcet, cuyo efecto principal lo ejerce sobre la paratiroides, también podría ser beneficioso para la calcificación vascular de pacientes en diálisis,^{88,89} pero los datos clínicos son todavía limitados.⁹⁰ En relación con el control del fósforo sérico, todos los fármacos son eficaces y, si bien existen ciertas discrepancias, los captores de fósforo no cálcicos deberían ser la opción terapéutica para elegir en presencia de calcificaciones vasculares.⁹¹⁻⁹³

Además de la estrategia clásica antes mencionada, podría haber otras alternativas específicas para actuar sobre el hueso y la calcificación vascular. Entre los fármacos que podrían tener acción simultánea sobre hueso y vaso se encuentran los bifosfonatos y el denosumab. Los bifosfonatos son análogos hidrolizables del pirofosfato, que se adsorben rápidamente en la superficie de los cristales de hidroxiapatita en el hueso e inhiben la resorción ósea y la actividad osteoclástica. En modelos experimentales inhiben la calcificación de tejidos blandos, como la aorta y arterias renales.⁹⁴⁻⁹⁵ Su utilización ha sido una estrategia empleada como experiencia piloto en pacientes con ERC estadios 3-4 con resultados poco alentadores.⁹⁶ El principal inconveniente con estos fármacos parece ser que en la dosis a la que previenen o reducen la calcificación vascular también reducen el recambio óseo, hecho que podría tener un efecto negativo a medio-largo plazo, disminuyendo la actividad ósea y favoreciendo, en presencia de calcio, el posterior

depósito de este en tejidos blandos y en los vasos.⁹⁵

Otro agente que ha demostrado un efecto protector sobre la pérdida de hueso y podría tener a la par un efecto beneficioso sobre la calcificación vascular es el denosumab, anticuerpo monoclonal frente a RANKL, que neutraliza su actividad de igual manera a como lo hace la OPG.⁹⁷ Este efecto beneficioso sobre la calcificación vascular se ha visto en modelos experimentales⁹⁸ pero no en seres humanos.

Conclusiones

El mecanismo de regulación de la PTH es complejo; en él intervienen diversos factores que ejercen sus acciones a través de receptores específicos por mecanismos directos e indirectos que modifican la expresión de estos receptores, lo que a su vez cambia el nivel de respuesta de las glándulas paratiroides. A este complejo escenario de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC, donde la glándula paratiroides y la PTH desempeñan un papel esencial, se han añadido nuevos factores como el FGF23.

La calcificación vascular, una de las alteraciones más importantes del metabolismo mineral que se asocia con gran frecuencia a alteraciones del recambio óseo mediadas por defecto o exceso de PTH, se relaciona de una manera muy estrecha con la pérdida de masa ósea y mortalidad en pacientes con ERC. Los aspectos analizados sobre la relación inversa entre calcificación vascular y desmineralización ósea y la existencia de factores y vías de señalización comunes constituyen un nuevo y apasionante campo de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero de 2013.

Aceptado: abril de 2013)



Referencias

1. Mannstadt M, Drueke TB. Parathyroid hormone receptors: from cloning to physiological, physiopathological and clinical implications. *Nephrologie* 1997; 18:5-10.
2. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:429-35.
3. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003-8.
4. Rodríguez Puyol D, Praga M. Causas de la Insuficiencia Renal Crónica y sus mecanismos de progresión. En: Hernando Avendano L (ed.). *Nefrología clínica*. Madrid: Ed Panamericana, 1998, p. 535-46.
5. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). Introduction. *Nefrología* 2011; 31 (Suppl 1): 1-2.
6. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-53.
7. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 1989; 125:275-80.
8. Karmali R, Farrow S, Hewison M, Barker S, O'Riordan JL. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and cortisol on bovine and human parathyroid cells. *J Endocrinol* 1989; 123:137-42.
9. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:852-60.
10. Shiizaki K, Negi S, Hatamura I, et al. Biochemical and cellular effects of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:97-108.
11. Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1995; 96:327-33.
12. Jüppner H, Kronenberg HM. Parathyroid Hormone. In: Favus MJ (ed.). *Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003, p. 117-24.
13. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F367-76.
14. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest* 1989; 83:1053-6.
15. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55:1284-92.
16. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78:1296-301.
17. Goodman WG. The flavors of vitamin D: tasting the molecular mechanisms. *Kidney Int* 2004; 66:1286-7.
18. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786-93.
19. Dusso A, Cozzolino M, Lu Y, Sato T, Slatopolsky E. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulation of TGFalpha/EGFR expression and growth signaling: a mechanism for the antiproliferative actions of the sterol in parathyroid hyperplasia of renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:507-11.

20. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97:2534-40.
21. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1845-52.
22. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273:5253-9.
23. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273:5253-9.
24. Almaden Y, Felsenfeld AJ, Rodriguez M, et al. Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and gender. *Kidney Int* 2003; 64:2311-7.
25. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, et al. p21(WAF1) and transforming growth factor- α mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001; 59:855-65.
26. Kolek OL, Hines ER, Jones MD, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G1036-42.
27. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1305-15.
28. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444:770-4.
29. Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2190-7.
30. Rodriguez M, Canadillas S, Lopez I, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:164-8.
31. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:723-31.
32. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25-(OH)₂D₃ receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989; 35:19-23.
33. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1125-35.
34. Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, Rodriguez I, Ortiz A, Cannata-Andia JB. Dual-Specificity Phosphatases Are Implicated in Severe Hyperplasia and Lack of Response to FGF23 of Uremic Parathyroid Glands from Rats. *Endocrinology* 2012; 153:1627-37.
35. Brown AJ, Zhong M, Finch J, et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996; 270:F454-60.
36. Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, et al. Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma calcium or 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1995; 136:499-504.
37. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996; 11:970-6.
38. Carrillo-Lopez N, Alvarez-Hernandez D, Gonzalez-Suarez I, et al. Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3479-84.



39. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 50:34-9.
40. Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK, Prah JM, DeLuca HF. Up-regulation of the vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 1992; 267:20082-6.
41. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, Slatopolsky E. The roles of calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of vitamin D receptor expression by rat parathyroid glands. *Endocrinology* 1995; 136:1419-25.
42. Russell J, Bar A, Sherwood LM, Hurwitz S. Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *Endocrinology* 1993; 132:2639-44.
43. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2945-52.
44. Almaden Y, Canalejo A, Ballesteros E, Anon G, Canadillas S, Rodriguez M. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: effect of extracellular phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:693-8.
45. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1125-35.
46. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2579-87.
47. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int* 2001; 60:1737-44.
48. Sriussadaporn S, Wong MS, Pike JW, Favus MJ. Tissue specificity and mechanism of vitamin D receptor up-regulation during dietary phosphorus restriction in the rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10:271-80.
49. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F253-64.
50. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacology & therapeutics* 2006; 109:339-65.
51. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:107-12.
52. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F1390-5.
53. Díaz López JB, D'Haese P, Lambert V, Cannata JB, De Broe ME. Contenido de aluminio en paratiroides de ratas con insuficiencia renal. *Nefrología* 1988; 8:35-41.
54. Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Barreto S, et al. Effect of aluminium load on parathyroid hormone synthesis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:742-5.
55. Gonzalez-Suarez I, Alvarez-Hernandez D, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, Luis Fernandez-Martin J, Cannata-Andia JB. Aluminum post-transcriptional regulation of parathyroid hormone synthesis: a role for the calcium-sensing receptor. *Kidney Int* 2005; 68:2484-96.
56. Frye MA, Melton LJ, 3rd, Bryant SC, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992; 19:185-94.
57. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943-51.
58. Rodriguez Garcia M, Naves Diaz M, Cannata Andia JB. Bone metabolism, vascular calcifica-

- tions and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005; 18:458-63.
59. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4246-53.
 60. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, Gomez-Alonso C, Cannata-Andia JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19(8):1161-6.
 61. Rodriguez-Garcia M, Gomez-Alonso C, Naves-Diaz M, Diaz-Lopez JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andia JB. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:239-46.
 62. Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, Naves-Diaz M, Ruiz-Torres MP, Cannata-Andia JB. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. *Bone* 2010; 46:121-8.
 63. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95:560-7.
 64. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:213-6.
 65. Burger D, Levin A: 'Shedding' light on mechanisms of hyperphosphatemic vascular dysfunction. *Kidney Int* 2013; 83:187-9.
 66. Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM, et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1416-21.
 67. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-8.
 68. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390:45-51.
 69. Wong YF, Xu Q. Ablation of klotho and premature aging: is 1,25-dihydroxyvitamin D the key middleman? *Kidney Int* 2009; 75:1137-9.
 70. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:437-41.
 71. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis research & therapy* 2007; 9 (Suppl 1): S1.
 72. Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192:463-74.
 73. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1998-2003.
 74. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98:1302-6.
 75. Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009; 104:1041-8.
 76. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386:78-81.
 77. Farzaneh-Far A, Davies JD, Braam LA, et al. A polymorphism of the human matrix gamma-carboxyglutamic acid protein promoter alters binding of an activating protein-1 complex and is associated with altered transcription and serum levels. *J Biol Chem* 2001; 276:32466-73.
 78. Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women. *J Bone Miner Metab* 2000; 18:27-30.
 79. Taylor BC, Schreiner PJ, Doherty TM, Fornage M, Carr JJ, Sidney S. Matrix Gla protein and osteopontin genetic associations with coronary artery calcification and bone density: the CARDIA study. *Hum Genet* 2005; 116:525-8.



80. Cassidy-Bushrow AE, Bielak LF, Levin AM, et al. Matrix Gla Protein Gene Polymorphism Is Associated With Increased Coronary Artery Calcification Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(3):645-51.
81. Holmen SL, Giambernardi TA, Zylstra CR, et al. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6. *J Bone Miner Res* 2004; 19:2033-40.
82. Al-Aly Z, Shao JS, Lai CF, et al. Aortic Msx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF-alpha-dependent signals in diabetic Ldlr^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2589-96.
83. Towler DA, Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Loewy AP. Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:327-33.
84. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22:860-6.
85. Cozzolino M, Mehmeti F, Ciceri P, et al. The Effect of Paricalcitol on Vascular Calcification and Cardiovascular Disease in Uremia: Beyond PTH Control. *Int J Nephrol* 2011; 2011: ID 269060.
86. Rodriguez M, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Munoz-Castaneda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34:261-8.
87. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74:1070-8.
88. Aladren Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71:207-13.
89. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1327-39.
90. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, et al. Low bone volume--a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:450-5.
91. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815-24.
92. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245-52.
93. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:952-65.
94. Lomashvili KA, Monier-Faugere MC, Wang X, Malluche HH, O'Neill WC. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int* 2009; 75:617-25.
95. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006; 70:1577-83.
96. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:221-33.
97. Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008; 23:672-82.
98. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009; 175:473-8.

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

SIGNIFICATIVA ALTERACIÓN DE LA MICROARQUITECTURA ÓSEA TRABECULAR EN UNA MUJER JOVEN CON RECIENTE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

María Belén Zanchetta,* Vanesa Longobardi

Instituto de Investigaciones Metabólicas, IDIM. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, USAL

Se presenta el caso clínico de una mujer de 39 años, con diagnóstico reciente de enfermedad celíaca.

La paciente no presentaba síntomas específicos de mala absorción intestinal y el diagnóstico se realizó durante el estudio de anemia crónica en el mes de mayo de 2012.

Su menarca fue a los 15 años y sus ciclos menstruales siempre fueron regulares. No tuvo embarazos y, desde hace 4 años, toma anticonceptivos orales por quistes ováricos funcionales.

Tenía como antecedente bronquitis de tipo alérgico, motivo por el cual recibía en forma ocasio-

nal, fluticasona en forma inhalatoria, pero nunca requirió corticoterapia sistémica. Además, desde el año 2011, se encontraba en tratamiento sustitutivo con levotiroxina por hipotiroidismo.

No tenía historia de fracturas ni otros antecedentes relevantes que pudieran afectar su salud ósea. No fumaba ni bebía alcohol. En un laboratorio específico se informaban valores de PTH 35,4 (hasta 65) y de vitamina D 25,6 ng/ml. Se realizó densitometría ósea (Tabla 1) y tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) realizada por equipo Xtreme-CT (Figura 1 y Tabla 2) el 12/06/2012:

Tabla 1. Densitometría ósea (equipo Lunar Prodigy)

	Densidad mineral ósea (g/cm ²)	Adulto Joven (%)	T-score	Age-Matched (%)	Z-score
L1-L4	1,170	98	- 0,2	102	0,2
Cuello femoral	0,890	91	- 0,7	97	- 0,3

* Correo electrónico: mbzanchetta@idim.com.ar

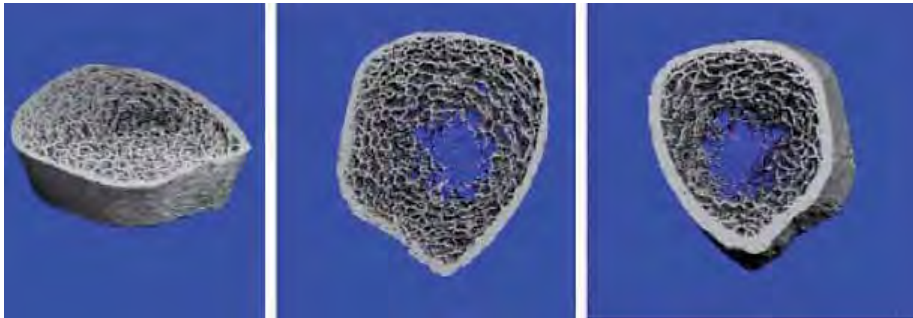


Figura 1A. Tibia distal de paciente con enfermedad celíaca.



Figura 1B. Tibia distal de mujer sana premenopáusica.

Figura 1. Imágenes tridimensionales HR-pQCT de la tibia de la paciente y de una mujer sana premenopáusica de similar edad e índice de masa corporal.

Tabla 2. HR-pQCT en tibia distal

Parámetros densitométricos					
	D 100 (mg HA/cm³)	Dtrab (mg HA/cm³)	Dcomp (mg HA/cm³)		
	318±50 [#]	169±34 [#]	928±32 [#]		
	239,2	73,1	953,4		
Parámetros estructurales					
BV/TV [%]	TbN (1/mm)	TbTh (mm)	TbSp (mm)	Tb.I / N.SD (mm)	CtTh (mm)
14,10±2,80 [#]	1,60±0,24 [#]	0,09±0,02 [#]	0,55±0,10 [#]	0,24±0,05 [#]	1,23±0,19 [#]
6,1	0,88	0,069	1,062	0,958	1,07

Parámetros densitométricos: D 100: *total density*, densidad total. D trab: *trabecular density*, densidad trabecular. D comp: *cortical density*, densidad cortical. **Parámetros estructurales:** BV/TV: *bone volume/trabecular volume*, volumen óseo (% de hueso trabecular). TbN: *trabecular number*, número de trabéculas. TbTh: *trabecular thickness*, espesor trabecular. TbSp: *trabecular separation*, separación entre trabéculas. Tb.I/N.SD: *heterogeneity index*, heterogeneidad del tramado trabecular. Ct.Th: *cortical thickness*, grosor cortical. # Valores de referencia descriptos en una población de mujeres sanas premenopáusicas.

En la tibia se evidencia una significativa disminución de la densidad y del volumen del hueso trabecular secundaria a marcada disminución del número de trabéculas y, en menor grado, del grosor de estas. Asimismo, el espaciamiento entre trabéculas está incrementado y el tramado trabecular es muy heterogéneo. Sin embargo, tanto la densidad como el grosor cortical se encuentran preservados.

Este nuevo método de imagen de alta resolución y no invasivo permite caracterizar el compromiso exclusivo del sector trabecular en esta paciente con reciente diagnóstico de

enfermedad celíaca. Se evidencia una pérdida de trabéculas y una alteración en la microarquitectura ósea que no hubieran sido sospechadas en la evaluación rutinaria con densitometría ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero de 2013.

Aceptado: febrero de 2013)



IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

Matías Borensztein,* Osvaldo Velan

Servicio de Imágenes Hospital Italiano de Buenos Aires

Paciente de sexo masculino de 66 años, quien consulta por dolor óseo en pierna derecha. La radiografía muestra una zona radiolúcida con forma de "V" en tibia proximal (Figura 1). Se solicitó resonancia magnética (RM) por el intenso dolor del paciente y tomografía computarizada (TC) para evaluar la estructura ósea. La RM muestra una fractura de estrés como una zona de edema óseo, hiperintensa en secuencia STIR, asociada a una imagen lineal horizontal en el tercio proximal de la tibia (Figura 2), mientras que la TC presenta una imagen lítica en la tibia asociada a engrosamiento de trabéculas, por lo cual se presume la enfermedad ósea de Paget (Figura 3). Además se realiza biopsia percutánea que confirma este diagnóstico. En la TC no se observa la fractura por estrés.



Figura 1. Radiografía frente tercio proximal de la tibia. Nótese la imagen radiolúcida en forma de "V" en el extremo distal (flecha).

* Correo electrónico: matias.borensztein@hospitalitaliano.org.ar

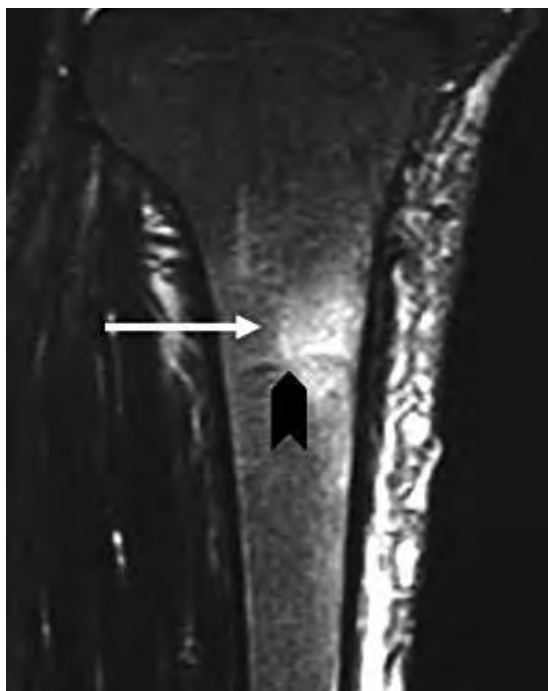


Figura 2. RM coronal STIR de tibia proximal: se observa una zona de edema óseo hiperintenso (flecha) y una imagen lineal hipointensa (punta de flecha).

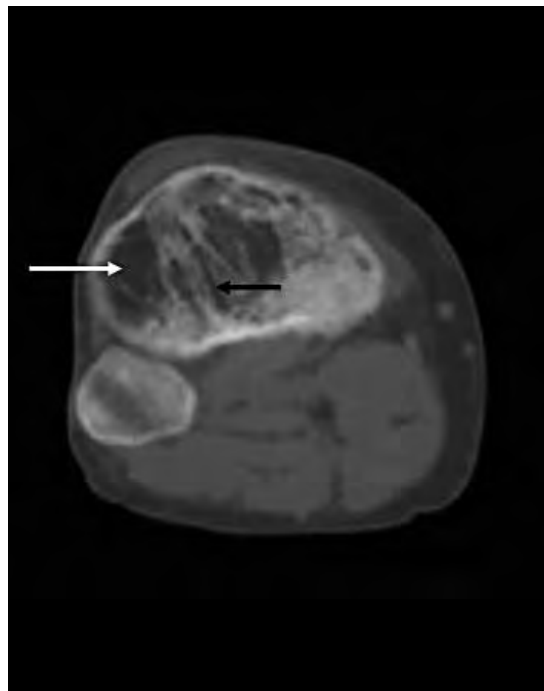


Figura 3. TC axial de tibia: se observa una zona radiolúcida (flecha blanca) y engrosamiento trabecular (flecha negra).

Conclusiones

Los estudios por imágenes son complementarios y se obtiene diferente información de cada uno de ellos: inicialmente la radiografía (Rx) simple orientó una imagen osteolítica y alteración de la estructura ósea; la RM confirmó la fractura de estrés por su sensibilidad al edema óseo y la TC destacó el engrosamiento trabecular y la arquitectura ósea modificada de la osteítis de Paget.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero de 2013.
Aceptado: febrero de 2013)



IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

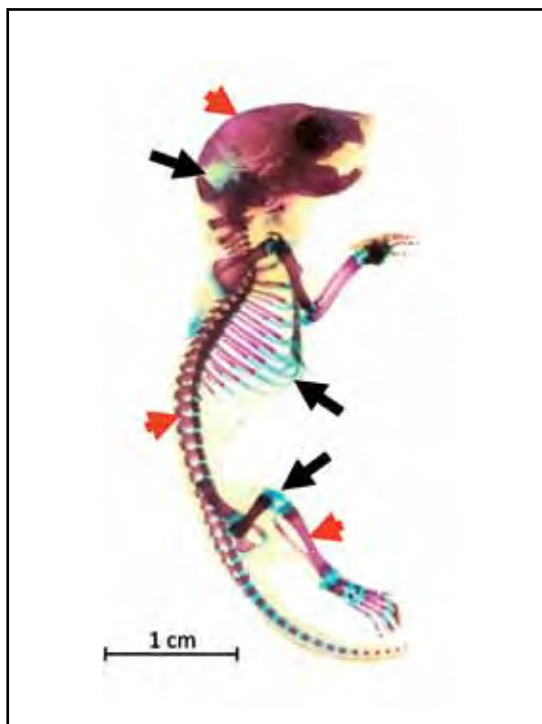
ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN ÓSEA EN RATONES RECIÉN NACIDOS

Rafael Pacheco-Costa,^{1,2} Lilian I. Plotkin^{1*}

1. Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA. 2. Department of Morphology & Genetics, Federal University of São Paulo, Brazil.

La distribución de cartílago y hueso mineralizado en el esqueleto de ratones recién nacidos se puede evaluar en forma cualitativa utilizando la tinción con rojo alizarina/azul alcian en ratones recién nacidos, siguiendo la técnica descrita por McLeod, 1980.¹ Para ello, los animales se sacrifican por exceso de anestesia. Luego se remueve la piel y las vísceras y las carcassas se mantienen en alcohol absoluto por 48 horas. A continuación se procede a fijar el tejido en acetona por 24 horas, seguido por la tinción en una solución que contiene rojo alizarina (0,1%), azul alcian (0,3%), ácido acético absoluto y alcohol etílico (70%) (1:1:1:17 en volumen) por 5 días. Las carcassas son transferidas a una solución de hidróxido de potasio (1%) por 12 horas, hasta que los músculos se vean claros, y luego son transferidos a una solución que contiene 2 partes de glicerol y 8 partes de hidróxido de potasio, en donde se mantienen por otras 12 horas. El cartílago se tiñe de azul (indicado por las flechas) y el hueso mineralizado, de rojo (cabezas de flechas).

Esta técnica permite detectar defectos en el desarrollo óseo, en especial, la falta de mineralización en áreas específicas del esqueleto. Varios ejemplos del uso de esta técnica fueron reportados en los manuscritos citados.²⁻⁴



Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: marzo de 2013.

Aceptado: abril de 2013)

* Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Referencias

1. McLeod MJ. Differential staining of cartilage and bone: whole mount fetuses by alcian blue and alizarin red S. *Teratology* 1980. 22:299-301.
2. Lecanda F, Warlow PM, Sheikh S, Furlan F, Steinberg TH, Civitelli R. Connexin43 deficiency causes delayed ossification, craniofacial abnormalities, and osteoblast dysfunction. *J Cell Biol* 2000; 151:931-44.
3. Yang X, Matsuda K, Bialek P, et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 2004; 117:387-98.
4. Tu X, Joeng KS, Long F. Indian hedgehog requires additional effectors besides Runx2 to induce osteoblast differentiation. *Dev Biol* 2012; 362:76-82.



CONTROVERSIAS / *Controversies*

FRACTURAS ATÍPICAS ASOCIADAS AL USO PROLONGADO DE BIFOSFONATOS: ¿UN PROBLEMA MENOR?

Haraldo Claus-Hermberg*, María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán. Buenos Aires

Los bifosfonatos marcaron un antes y un después en el tratamiento de la osteoporosis, más específicamente en la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas. Los estudios básicos y preclínicos demostraron que su efecto a nivel óseo consistía en disminuir la actividad osteoclástica y consecuentemente la reabsorción y el recambio óseos.^{1,2} Esto derivó en su utilización en la década de 1980 en patologías y condiciones clínicas cuya patogenia se caracterizaba por un recambio óseo fuertemente acelerado como la enfermedad de Paget, la hipercalcemia asociada a enfermedades oncológicas y el control de las metástasis óseas.²⁻⁴ Hay informes de su aplicación ya en 1976, pero más tarde, en la década de 1990, los bifosfonatos encuentran su lugar en el tratamiento de la osteoporosis, de la mano de la densitometría mineral ósea (DMO).⁵⁻⁷ Ciertos métodos invasivos como la biopsia ósea indicaban que los pacientes osteoporóticos –en esa época una entidad clínicorradiológica–⁸ tenían una menor proporción de material óseo en el volumen de tejido óseo estudiado.^{9,10} La DMO en su versión de absorciometría de doble fotón (DPA y luego DXA),

a pesar de no ser un perfecto equivalente de estas mediciones, se constituyó en la herramienta clínica para valorar los mismos parámetros.¹¹ En tal sentido no solo mostró que los pacientes con fracturas osteoporóticas tenían menor DMO, sino que personas sanas con DMO disminuida tenían mayor probabilidad de sufrir una fractura.¹²⁻¹⁴ Los primeros estudios evidenciaron que los bifosfonatos aumentaban la DMO de estos pacientes fracturados y de personas con DMO baja y mayor riesgo de fractura. Diversos ensayos controlados y aleatorizados demostraron en muestras de miles de pacientes que, además de aumentar la DMO, disminuía (no suprimía) la incidencia de fracturas en esta población de alto riesgo.¹⁵⁻²¹ Dichas evidencias, sumadas a definiciones respecto de la osteoporosis como condición caracterizada por “una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con aumento subsiguiente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura” (Anónimo, 1993) y la categorización densitométrica de osteoporosis para las personas con T-score inferior a -2,5, determi-

* Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar

naron que los bifosfonatos emergieran como tratamiento de primera línea en el contexto de este nuevo concepto de osteoporosis.^{5,22} La población de mujeres posmenopáusicas, la más afectada por esta condición, reemplazó el tratamiento estrogénico, con sólido sustento fisiopatológico pero con un cuestionado perfil de seguridad.²³⁻²⁵ Varios son los bifosfonatos que ingresaron en el mercado comenzando por el etidronato, seguido del pamidronato, el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el zoledronato.⁷ Conforman un grupo de moléculas estructuralmente emparentadas, que aumentan la DMO y tienen efecto antifractura, con algunas características diferenciales que suelen ser ponderadas por los médicos de acuerdo con el contexto clínico de su indicación.^{26,27} La mayoría de ellos fueron inicialmente evaluados en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de 3 a 5 años de duración sin asociarse a eventos adversos severos. Los efectos adversos menores remitían espontáneamente y/o en corto tiempo al suspender la medicación.¹⁵⁻²¹ Una incógnita pendiente acerca del uso de los bifosfonatos en la vida real se relacionaba con el tiempo que debían administrarse más allá del de los ECA. Las dudas no se centraban tanto en posibles efectos tóxicos –a pesar de que los bifosfonatos se incorporan al hueso en forma prolongada y virtualmente insaturada—²⁶ sino en si la continuidad del tratamiento mantenía o aun mejoraba progresivamente la DMO y la protección a sufrir una fractura y qué consecuencias podría tener en ese sentido su suspensión.²⁸ Así, muchos pacientes fueron tratados por más de 10 años.^{29,30} Varios estudios se realizaron con el fin de aportar luz a esta incógnita. Si bien sus objetivos y diseño son diferentes, todos tienen en común que son una extensión en el tiempo de los ensayos de fase III llevados a cabo para demostrar su eficacia en la prevención de fracturas, requisito exigido para su aprobación por los entes regulatorios de Estados Unidos y Europa. Por otra parte, aparecieron comunicaciones sobre la ocurrencia de fracturas con características muy

peculiares en pacientes que recibían alendronato. Se trata de fracturas de insuficiencia que afectan más frecuentemente a uno o ambos fémures en su región subtrocantérica o diafisaria.^{32,33} Estas no formaban parte del léxico médico corriente hasta hace poco tiempo; se las denomina fracturas atípicas subtrocantéricas o diafisarias femorales, aunque pueden ocurrir en otros huesos largos y de la pelvis. Las características clinicoradiológicas fueron descriptas recientemente por un panel de expertos convocados por la *American Association of Bone and Mineral Research (ASBMR)*³⁴ y categorizadas según:

1) Criterios mayores

- Localización distal con respecto al trocánter menor o proximal a los cóndilos femorales.
- No asociadas a un traumatismo o asociadas a un traumatismo mínimo.
- Trazo de fractura transversa u oblicua, no conminuta. Las fracturas completas pueden generar una espícula en la corteza medial, mientras que las incompletas, unicorticales, solo comprometen la cortical externa.

2) Criterios menores

- Reacción perióstica local en la corteza externa.
- Engrosamiento generalizado de la cortical diafisaria.
- Pródromos como dolor sordo en el muslo o rodilla.
- Fracturas y síntomas bilaterales.
- Dificultad y retardo en la consolidación.
- Comorbilidades como déficit de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasia.
- Uso de determinados medicamentos como bifosfonatos, corticoides e inhibidores de la bomba de protones.

Si bien en un principio los informes de casos podrían considerarse anecdóticos, el enorme universo de pacientes tratados con bifosfonatos y la gravedad clínica de estas fracturas



estimularon la necesidad de una mejor definición epidemiológica del problema. A los efectos de investigar la magnitud de su asociación con los bifosfonatos se comenzó por registrar datos de la epidemiología de las fracturas subtrocantéricas/diafisarias femorales en general, lo que permitiría determinar el techo de la incidencia de las fracturas atípicas asociadas a los bifosfonatos. Las fracturas subtrocantéricas y diafisarias femorales representan el 7-10% de todas las fracturas de cadera más las fracturas femorales, y de estas últimas solo una fracción son atípicas.^{35,36} Presentan el mismo patrón epidemiológico que las fracturas de cadera en cuanto a su distribución por sexo, incremento abrupto con el aumento de la edad, antecedentes de fracturas previas y DMO más baja.³⁷⁻³⁹ Varios estudios observacionales de cohorte que abarcan poblaciones diversas encuentran que, a semejanza de las fracturas de cadera, las subtrocantéricas/diafisarias son más frecuentes en personas tratadas con bifosfonatos, con riesgos relativos (RR) similares para ambos tipos de fracturas, que varían entre 1 y 2,35 (incluye los IC).⁴⁰⁻⁴⁵ En los ECA ya mencionados, tampoco se observó que los pacientes expuestos a bifosfonatos estuvieran particularmente en riesgo de padecer una fractura subtrocantérica/diafisaria.⁴⁶ Abrahamson, en una extensión de su trabajo original,⁴⁰ observó que, de los pacientes tratados, aquellos con buena adherencia tenían significativamente menor incidencia de fracturas tanto subtrocantéricas/diafisarias como de cadera.⁴¹ Solo 1 estudio de caso-control (fracturados de cadera) encontró que una mayor proporción de pacientes con fractura subtrocantérica/diafisaria estaba siendo tratada con bifosfonatos: 37% vs. 11%, resultando en un OR de 4,44 (IC 95%: 1,77-11,35).³² Todos estos datos dan sustento al propósito de considerar a las fracturas subtrocantéricas/diafisarias como una variedad más de fracturas osteoporóticas. Estos estudios, que capturaron los casos a partir de informes radiológicos o códigos de diagnóstico de alta de los centros de interna-

ción, no distinguían con rigurosidad las fracturas subtrocantéricas/diafisarias en general de aquellas con las características de atípicas. Sin embargo, cuando esos estudios se complementaron con una minuciosa revisión de las imágenes radiográficas e historias clínicas y se caracterizaron y diferenciaron las fracturas atípicas separándolas de las que no reunían esas características, se observó que el 40-90% de los pacientes con fracturas atípicas habían estado expuestos a bifosfonatos.^{43-45,47} Adicionalmente, algunos estudios identificaron que los pacientes que sufrían fracturas atípicas, independientemente del uso de bifosfonatos, tenían menor edad, menos antecedentes de fracturas previas y un mejor estado de salud general evaluado por el índice de comorbilidad de Charlson comparados con los que habían sufrido una típica fractura osteoporótica de la cadera o subtrocantérica/diafisaria.⁴³ La cuantificación del riesgo de sufrir una fractura atípica asociada al uso de bifosfonatos expresado por los OR en los estudios de caso-control (fracturas subtrocantéricas/diafisarias típicas) oscila entre 17 y 50,^{43,44} mientras que el riesgo relativo promedio es de 47 en un estudio de cohorte que abarcó a toda la población femenina mayor de 50 años de Suecia.⁴³ En este último estudio, el riesgo absoluto promedio ajustado a edad fue de 5/10.000 personas-año pero, dependiendo del tiempo de exposición a los bifosfonatos, la incidencia se proyecta desde 2/100.000 pacientes-año durante los primeros dos años y aumenta a 8/10.000 pacientes-año en los años posteriores (mediana 5,5-7 años).⁴³ Un reciente análisis de los datos de la Kaiser Permanente de California muestra una clara relación entre el tiempo de exposición y la incidencia de fracturas atípicas que va de 0,3 a 113,1/100.000 pacientes-año entre 2 y 10 o más años de uso de bifosfonatos.⁴⁷ Un aspecto interesante de la relación temporal con los bifosfonatos es que, aunque más baja, la incidencia comienza a aumentar ya en el primer año de tratamiento y disminuye rápidamente en los años siguientes a su interrupción.

En la mayoría de los casos, la fractura no había sido reconocida como atípica en los registros hospitalarios de fracturas subtrocantéricas y/o diafisarias.^{43,45} La coadministración de corticoides e inhibidores de la bomba de protones aparece como relevante solo en algunos estudios.

Relación costo-beneficio de continuar o no el tratamiento luego de un período prolongado de su administración

Si bien son sólidas las evidencias que señalan una relación epidemiológica entre el uso prolongado de bifosfonatos y las fracturas atípicas, todos los autores mencionan también que algunas fracturas atípicas no fueron precedidas por el uso de bifosfonatos y que el riesgo absoluto es muy bajo. Desde el punto de vista clínico, la real percepción y ponderación de la relación riesgo/beneficio proyectada a cada contexto clínico es lo que interesa. No hay un estudio diseñado para indagar simultáneamente la eficacia de continuar con la medicación activa y el riesgo de sufrir una fractura atípica. Por lo tanto, la información de ambos efectos debe obtenerse de fuentes que obtuvieron los datos a partir de estudios con diferentes diseños. Con respecto a los estudios ya mencionados que prolongaron la duración de los ECA preclínicos de los diversos bifosfonatos con el objeto de evaluar la eficacia de continuar o no con el tratamiento, aleatorizaron al grupo que recibió el tratamiento activo en una rama que continuó con él y otra que recibió placebo por tiempos variables entre 3 y 5 años según el estudio.²⁸⁻³¹ El objetivo primario fue comparar la evolución de la DMO en ambos grupos, aunque también se comunicó la incidencia de fracturas. Combinando la incidencia de todas las fracturas osteoporóticas (vertebrales y no vertebrales) de estos estudios, no se observa una diferencia significativa al comparar el grupo que continuó, con el que no continuó con el tratamiento activo, de acuerdo con un análisis de los datos de esos estudios expresado en un documento de la FDA recientemente

publicado.⁴⁸ Al analizar en forma separada las fracturas vertebrales y las no vertebrales, dos de esos estudios encuentran que la continuación del tratamiento reduce las fracturas vertebrales pero sus resultados son inconsistentes pues, mientras la continuación de alendronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales clínicas sin reducir las fracturas radiológicas, la continuación con zoledronato tiene un efecto exactamente inverso.^{30,49} El estudio FLEX, continuación del FIT con alendronato, es considerado como el más relevante por ser el de mayor tiempo de observación (5 años) y el que incluyó el mayor número de pacientes (1099 mujeres posmenopáusicas). Durante su transcurso no se registró un beneficio en la reducción de fracturas no vertebrales por parte de los pacientes que continuaron con alendronato. Un estudio secundario de este encontró un efecto curioso por ser contradictorio intuitivamente; había una disminución significativa del RR de fracturas no vertebrales en quienes tenían T-score en cuello vertebral inferior a -2,5 siempre que no tuvieran una fractura vertebral prevalente.⁵⁰ En la revisión sistemática patrocinada por la ASBMR, la magnitud del problema es considerada mínima por su baja incidencia y porque, administrando el alendronato a pacientes con un riesgo de fractura equivalente a los incorporados en el estudio FIT (ECA fase III de registro), el número de pacientes-año necesarios para provocar una fractura atípica es 10 y 23 veces mayor que el número necesario para evitar una fractura no vertebral y vertebral, respectivamente.^{15,34} Puesto que la mediana del tiempo para la incidencia de las fracturas atípicas es de 5,5 a 7 años y lo que interesa es comparar los beneficios de continuar el tratamiento con bifosfonatos luego de un prolongado uso *versus* la incrementada posibilidad de que esa continuidad se asocie a fracturas atípicas, el análisis precedente no contribuye a dar luz sobre ese interrogante. Los datos del estudio FLEX indican una reducción del riesgo absoluto de nuevas fracturas vertebrales clínicas de 2,9 % en 5 años,



es decir, 0,58% por año, lo que significa que para evitar una fractura vertebral clínica se necesitaría tratar a 172 pacientes-año (NNT). El NNT para inducir una fractura atípica sería unas 5,8 veces mayor que el NNT de 1/1000 pacientes-año correspondiente al estimado más alto de fractura subtrocantérica/diafisaria (atípica) por uso prolongado de bifosfonatos.^{15,41} La reducción del riesgo absoluto de cualquier fractura osteoporótica clínica es de 1,4% en 5 años, por lo que el NNT para evitar un fractura es de 357 pacientes-año, en cuyo caso el NNT para inducir una fractura atípica es solo 2,8 veces mayor. En el análisis *post hoc* del FLEX, la reducción absoluta de fracturas no vertebrales en el grupo de pacientes sin fracturas vertebrales previas y con un T-score inferior a -2,5 que continuó el tratamiento fue del 2,66% por año, por lo que el NNT asociado a una fractura atípica es 26 veces mayor.

Si bien por motivos estadísticos es frecuente agregar diversos desenlaces en una sola categoría, podría cuestionarse si es lícito agregar distintos tipos de fracturas, como fractura de muñeca, costales, de cadera, etc. en una sola categoría y analizarlos estadísticamente como fracturas no vertebrales. Entre otras cosas, este proceder asume que el efecto del tratamiento es similar sobre cada componente y que el paciente les asigna igual importancia a los distintos desenlaces que lo integran.⁵¹ No son iguales las consecuencias de una fractura de cadera que las de las otras que integran el desenlace “fracturas no vertebrales”. Las fracturas de cadera serían las únicas comparables con las atípicas, considerando el tipo y magnitud de la intervención que requiere su tratamiento inmediato y la potencial morbilidad transitoria o permanente asociada a ambos tipos de fractura. En el ensayo original del FLEX ocurrieron 33 fracturas de cadera, 3% en cada brazo del estudio,³⁰ lo que indica que continuar el tratamiento por más de 5 años no solo no disminuye el riesgo de esas fracturas sino que además agrega el de las atípicas.

¿Qué impacto tienen estos datos en la práctica clínica?

La ocurrencia de las fracturas atípicas y otros eventos y morbilidades asociados al uso de bifosfonatos y los resultados de los estudios que evaluaron la eficacia de algunos de ellos en tiempos más prolongados que el correspondiente al estudio preclínico, respaldaron los argumentos de recientes publicaciones orientados a definir el tiempo de duración del tratamiento de los pacientes osteoporóticos con esos agentes, aspecto sobre el que no había ninguna precisión.^{48,52,53} Los algoritmos, todos tentativos, se limitan a sugerencias de continuar o no luego de 3-5 años de tratamiento o, como otra opción, de hacerlo en forma más acotada. Si bien el comité abocado a la “seguridad de drogas y riesgos” de la FDA publicó recientemente una revisión muy crítica sobre los beneficios y marcó los riesgos de continuar con el tratamiento, la conclusión está centrada en el riesgo de sufrir una nueva fractura (cualquiera que sea) si se suspende el tratamiento, mientras que la posibilidad de tener una fractura atípica solo es mencionada en los considerandos introductorios.^{48,52-53}

Como consecuencia de ello, la sugerencia –no son recomendaciones formales– es continuar con el tratamiento en pacientes de alto riesgo aunque sin precisar durante cuánto tiempo. Puesto que llegado a determinado momento la continuidad o no del tratamiento debe hacerse en forma consensuada con el paciente, creemos que del análisis de los datos extraídos del FLEX y de la interpretación de estos se infiere que hay motivos suficientes para explicarle no solo los dudosos beneficios sino también la gravedad de los riesgos que –aunque improbables– son posibles.⁵⁴

Reflexiones adicionales

Creemos oportuno señalar que cualquiera sea la conducta adoptada en los casos conflictivos, ella no está respaldada en sólidas evidencias por los motivos que siguen:

1) El riesgo de una fractura osteoporótica luego

de 5 años de tratamiento con bifosfonatos no está definido y no hay evidencia de que pueda estimarse con los mismos criterios aplicados a los pacientes vírgenes de tratamiento.

2) Se comparan beneficios mínimos (reducción del riesgo absoluto) con complicaciones de muy baja incidencia (fracturas atípicas, aunque pueden agregarse otras), lo que le quita significado clínico a la estadística como herramienta de decisión.

3) A partir de los estudios epidemiológicos no se identificaron claramente factores de riesgo que, asociados a los bifosfonatos aplicados durante largo tiempo, predispongan a sufrir fracturas atípicas.

La combinación de los tres ítems es un obstáculo para ponderar con cierta precisión cuál es el paciente que más se beneficiará con continuar o no el tratamiento.

Podría agregarse que, como exponemos a continuación, tampoco está claramente dilucidado el mecanismo por el que los bifosfonatos pueden inducir una fractura atípica. El conocimiento del medio por el cual los medicamentos pueden provocar daños o efectos indeseables es uno de los elementos que influyen sobre la duración de los tratamientos preventivos y curativos de numerosas patologías.

Si bien hay evidencias sólidas a favor de la asociación de los bifosfonatos con las fracturas atípicas, la naturaleza de las mismas y, por lo tanto, su causalidad son aún motivo de controversia e investigación. Las líneas de investigación, tanto básicas como clínicas, emprendidas para esclarecer una potencial responsabilidad de los bifosfonatos en la patogenia de las fracturas atípicas, descansan primariamente en la hipótesis de una excesiva inhibición de la remodelación ósea, con la consiguiente acumulación de *microcracks*.⁵⁵⁻⁵⁷ Los resultados de estudios histomorfométricos estáticos y dinámicos con doble marcación con tetraciclina de biopsias óseas de cresta ilíaca no encontraron que el recambio óseo esté sistemáticamente más deprimido en pacientes con una

fractura atípica que en los tratados que no la padecieron.⁵⁸⁻⁶⁰ Incluso en los casos en los que la biopsia se efectuó en zonas vecinas a la fractura subtrocantérica/diafisaria los resultados son discordantes.⁶¹⁻⁶² Hay pocos datos sobre el nivel de marcadores de remodelación ósea obtenidos antes de la ocurrencia de la fractura, y las mediciones posfractura son contradictorias, posiblemente como consecuencia de la influencia de la fractura sobre esos indicadores.^{32,33,63}

Se han presentado evidencias de cambios en la composición y estructura del colágeno y de los cristales minerales del material óseo con el consiguiente deterioro a nivel microescalar y nanoescalar de propiedades mecánicas como la tenacidad, la propagación de los *microcracks* y la capacidad de absorción de energía mecánica.⁶²⁻⁶⁵

Con el fin de esclarecer la naturaleza de los mecanismos que vinculan a los bifosfonatos con las fracturas atípicas, posiblemente sea de interés reparar en algunos datos epidemiológicos y clínicos. A diferencia de la osteonecrosis de maxilares que se relaciona con dosis extremadamente elevadas de bifosfonatos administradas en plazos relativamente más cortos, las fracturas atípicas dependen más del tiempo de administración y el riesgo disminuye rápidamente al suspender el tratamiento.⁴³ La asociación de bifosfonatos a corticoides e inhibidores de la bomba de protones podría aumentar el riesgo. Las fracturas atípicas pueden complicar enfermedades metabólicas óseas genéticas que se expresan por variados fenotipos como la hipofosfatasia, la hipofosfatemia, la picnodisostosis y la osteopetrosis.⁶⁶⁻⁶⁸

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.

Aceptado: febrero de 2013)



Referencias

1. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165:1262-4.
2. Russell RG, Mühlbauer RC, Bisaz S, Williams DA, Fleisch H. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res* 1970; 6:183-96.
3. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973; 289:1379-84.
4. De Vries HR, Bijvoet OL. Results of prolonged treatment of Paget's disease of bone with disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP). *Neth J Med* 1974; 17:281-98.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report: WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-81.
6. Heaney RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:593-604.
7. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011; 49:82-8.
8. Cheung AM, Detsky AS. Osteoporosis and fractures: missing the bridge? *JAMA* 2008; 29:1468-70.
9. Barer M, Jowsey J. Bone formation and resorption in normal human rib. A study of persons from 11 to 88 years of age. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52:241-7.
10. Jowsey J, Phil D, Kelly PJ, et al. Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg Am* 1965; 47:785-806.
11. Dalén N, Hellström LG, Jacobson B. Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck. *Acta Orthop Scand* 1976; 47:503-8.
12. Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *Am J Med* 1985; 78:487-94.
13. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-5.
14. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81:1804-9.
15. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
16. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82.
17. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
18. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
20. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North

- America and Europe (BONE). *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
 22. Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994. p. 26.
 23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288:321-33.
 24. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
 25. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormone treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11(6): 545-560. Erratum in: *Hum Reprod Update* 2006; 12:331.
 26. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; 49:2-19.
 27. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011; 49:20-33.
 28. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103:291-7.
 29. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
 30. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38.
 31. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19:365-72.
 32. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-62.
 33. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294-301.
 34. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267-94.
 35. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyrö A, Böstman O. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma* 1997; 43:117-22.
 36. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristic. *Osteoporos Int* 2010; 21:399-408.
 37. Baron JA, Karagas M, Barrett J, et al. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology* 1996; 7:612-8.
 38. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG, et al. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:241-5.
 39. Weiss RJ, Montgomery SM, Al Dabbagh Z, Jansson KA. National data of 6409 Swedish inpatients with femoral shaft fractures: stable incidence between 1998 and 2004. *Injury* 2009; 40:304-8.
 40. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based na-



- tional cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-102.
41. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients during long term alendronate therapy: expanded and extended national register-based cohort study. 37th European Symposium on Calcified Tissues 2010 (ETC 2010). Glasgow, Scotland, United Kingdom.
 42. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011; 26:993-1001.
 43. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364:1728-37.
 44. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011; 48:966-71.
 45. Feldstein AC, Black D, Perrin N, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012; 27:977-86.
 46. Black DM, Kelly MO, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. *N Engl J Med* 2010; 362:1761-71.
 47. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2544-50.
 48. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; 366:2048-50.
 49. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54.
 50. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.
 51. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330:594-6.
 52. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-65.
 53. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366:2051-3.
 54. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010; 362:1825-7.
 55. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100:1475-80.
 56. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31:620-5.
 57. Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008; 23:6-16.
 58. Wernecke G, Namdari S, Dicarlo EF, Schneider R, Lane J. Case report of spontaneous, non-spinal fractures in multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HHS J* 2009; 4:123-7.
 59. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2048-50.
 60. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int* 2010; 21:705-8.

61. Lee JK. Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium. *Int J Rheum Dis* 2009; 12:149-54.
62. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1736-40.
63. Gourion-Arsiquaud S, Faibish D, Myers E, et al. Use of FTIR spectroscopic imaging to identify parameters associated with fragility fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1565-71.
64. Tai K, Dao M, Suresh S, Palazoglu A, Ortiz C. Nanoscale heterogeneity promotes energy dissipation in bone. *Nat Mater* 2007; 6:454-62.
65. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT, et al. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27:672-8.
66. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1132-4.
67. Lin HM, Chang CT, Huang CC. Autosomal Dominant Osteopetrosis Type II. *Intern Med* 2011; 50:2695-6.
68. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: a lesson from nature. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1377-9.



CASUÍSTICAS / Case Reports

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A GRANULOMA POR CUERPO EXTRAÑO EN PACIENTE CON HIV

Magdalena Rey,¹ María Pía Lozano,¹ María Paz Martínez,¹ María Josefina Bomarito,¹ María Josefina Pozzo,^{1*} Gabriel Casas,² Manuel Canalis.³

1. Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán. 2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Alemán. 3. Servicio de Nefrología, Hospital Alemán. Buenos Aires

Resumen

La hipercalcemia secundaria a la formación de granulomas es una entidad poco frecuente. Se describen causas infecciosas y no infecciosas relacionadas con la formación de granulomas productores de 1,25 dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). La enfermedad granulomatosa más frecuentemente asociada a hipercalcemia es la sarcoidosis. Las infecciones por micobacterias (tuberculosis, entre otras) también son causa conocida de hipercalcemia por granuloma. Ciertas entidades más raras, como los granulomas por cuerpo extraño, pueden dar lugar a hipercalcemia por el mismo mecanismo. En este artículo informamos acerca de una paciente HIV positiva de 38 años, con carga viral negativa, sin antecedentes de enfermedades oportunistas, que se presentó con hipercalcemia severa. Se descartó en primera instancia enfermedad infecciosa o tumoral. El hallazgo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumentada acompañada de parathormona (PTH) suprimida sugirió la presencia de hipercalcemia por granuloma. La utilización de tomografía computarizada

por emisión de positrones (PET-TC) permitió la localización de tejido hipermetabólico en glúteos. Posteriormente, la biopsia de dicha región confirmó el diagnóstico de granuloma por cuerpo extraño, secundario a inyección de polimetilmetacrilato.

Palabras clave: hipercalcemia, PTH, HIV.

Summary

HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH FOREIGN BODY GRANULOMA IN A PATIENT WITH HIV

Granulomatous diseases, such as sarcoidosis, tuberculosis, have been associated with parathyroid-independent hypercalcemia. The unifying mechanism is attributed to elevated extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1α hydroxylase (1α -hydroxylase) activity in tissue macrophages, leading to increased serum $1,25$ -dihydroxyvitamin D level. Foreign material introduced into human body may elicit a granulomatous reaction with hypercalcemia.

* Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar

We report a 38-year-old HIV-infected woman who initially presented with severe hypercalcemia. She was under antiretroviral treatment with no opportunistic infections. Initial search for a malignant or infectious process yielded no diagnosis, but elevated 1,25-dihydroxyvitamin D level, in the setting of suppressed PTH, suggested the presence of excessive 1 α -hydroxylase activity. PET- TC localized hypermetabolic lesions in both buttocks and finally biopsy confirmed granulomatous foreign reaction due to injections of polymethylmethacrylate.

Key words: hypercalcemia, PTH, HIV.

Introducción

La hipercalcemia puede clasificarse para su estudio en: 1) asociada a hipersecreción de PTH (hiperparatiroidismo primario) y 2) independiente de la acción de esta (hipercalcemia tumoral, enfermedades granulomatosas). La sarcoidosis y otras granulomatosis producen hipercalcemia por aumento de la producción de 1,25(OH)₂D extrarrenal. Asimismo, la inyección de sustancias como la silicona con fines estéticos puede producir formación de granulomas que raramente causan hipercalcemia.

En este artículo se describe el caso de una paciente HIV con hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 38 años, con diagnóstico de HIV, en tratamiento con antirretrovirales y carga viral negativa. No presentaba antecedentes de enfermedad oportunista.

Al rotar el tratamiento a tenofovir, atazanavir y ritonavir, la paciente no concurre a los controles posteriores y presenta siete meses más tarde hipertensión arterial y deterioro de la función renal. Se asume toxicidad por tenofovir, razón por la cual se suspende dicha droga.

Dos meses más tarde se detecta hipercalcemia y se observa persistencia de la falla renal,

por lo que se decide su internación. Refiere consumo de diuréticos con fines estéticos, realización de actividad física diaria y alimentación ovolactovegetariana.

Cuadro clínico: se hallaba asintomática y al examen físico se observaba buen estado general, índice de masa corporal: 21, piel bronceada y atrofia de tejido celular subcutáneo en miembros inferiores con predominio de muslos.

Laboratorio basal: calcemia: 15,9 mg/dl (8,4-10,2), calciuria: 945 mg/24 (h 300), *clearance* de creatinina 19 ml/min (60-100), PTH 10,5 pg/ml (15-65), 25OHD: 34,5 ng/ml (20-40). Ausencia de parámetros de laboratorio sugestivos de infección.

Por detectarse hipercalcemia independiente de PTH se solicitó niveles séricos de 1,25(OH)₂D y se realizaron estudios complementarios (tomografía computarizada [TC] de tórax, abdomen y pelvis) en busca de procesos granulomatosos (infecciones, sarcoidosis) o tumorales, cuyos resultados fueron negativos.

Responde favorablemente al tratamiento (hidratación intravenosa y calcitonina) con descenso de la calcemia y la paciente no vuelve a la consulta. Dos meses más tarde presenta un nuevo episodio de hipercalcemia (Cas 15 mg/dl). Se indica pamidronato 30 mg por vía intravenosa con lo que se logra el descenso transitorio de la calcemia.

Se recibe el resultado bioquímico de 1,25(OH)₂D: 94 pg/ml (18-60). Se interpreta el cuadro como hipercalcemia mediada por calcitriol.

Habiéndose descartado las causas más frecuentes de este tipo de hipercalcemia ya mencionadas, se sospecha hipercalcemia por granulomas por cuerpo extraño debido a que la paciente refiere colocación de prótesis mamarias de siliconas. Se realiza prueba terapéutica con 40 mg de metilprednisona durante 5 días consecutivos que resulta po-



sitiva, lográndose normalización de la calcemia, por lo que inicia tratamiento crónico con corticoides.

Se indica tomografía por emisión de positrones [PET-TC] con el fin de localizar los granu-

lomas y se observan múltiples procesos ovoideos hipermetabólicos de densidad sólida en celular subcutáneo de glúteos con predominio izquierdo y ausencia de captación mamaria (Figura 1).

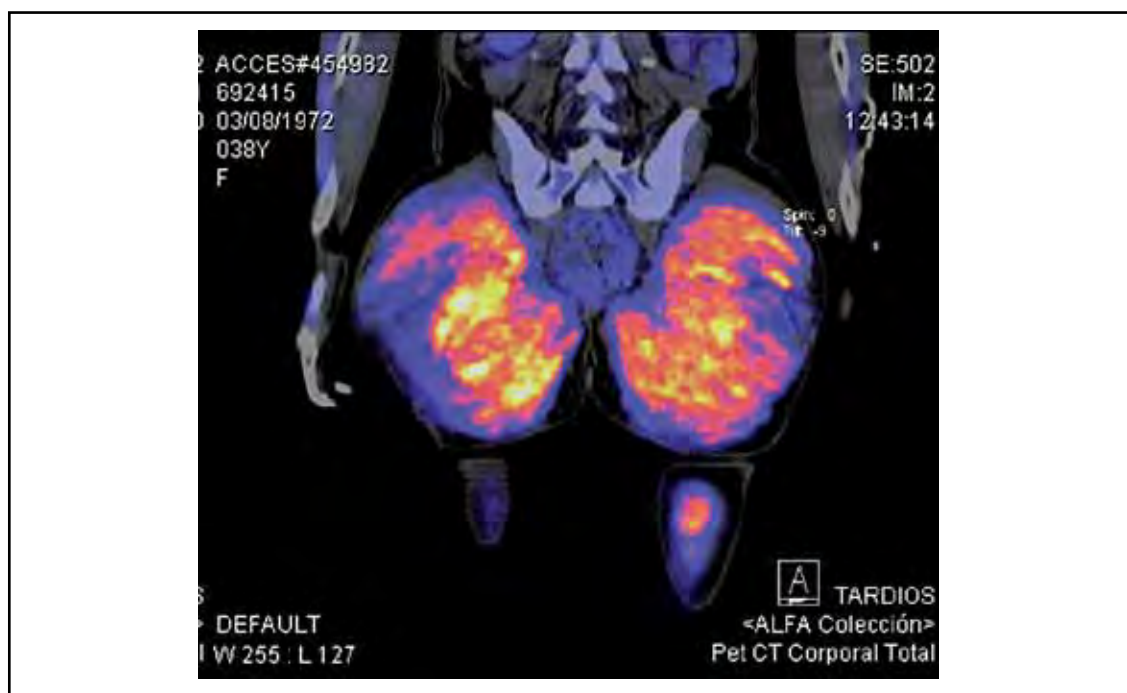


Figura 1. PET-TC. Se observan múltiples procesos hipermetabólicos en ambos glúteos que permitieron localizar los granulomas.

Se vuelve a interrogar a la paciente, quien refiere haber realizado tratamiento con inyecciones de metacrilato en glúteos; entonces se evidencian por palpación múltiples zonas induradas a nivel de ambos glúteos y región posterior de los muslos.

Se realiza biopsia de nódulo subcutáneo en glúteo que informa material macrovacuolar de origen exógeno, con algunas células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño compatible con granuloma gigantomielocelular por cuerpo extraño (Figura 2).

Mediante tratamiento corticoideo disminuyen los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a 61 pg/ml. Posteriormente, la paciente se reinternar por hipercalcemia en dos oportunidades con

buena respuesta a la hidratación y a los corticoides. Se sospecha falta de adherencia al tratamiento por los efectos estéticos indeseables. Durante la evolución desarrolla litiasis renal múltiple bilateral y sufre dos episodios de obstrucción que requieren instrumentación.

Se consulta con el Servicio de Cirugía Plástica para evaluar factibilidad de resección quirúrgica. Debido a la gran cantidad de lesiones se decide infiltración local con corticoides. Recibe inyecciones de triamcinolona (30 mg) y se verifica disminución del tamaño de los granulomas y normalización de los valores de calcemia y calciuria (Figura 3).

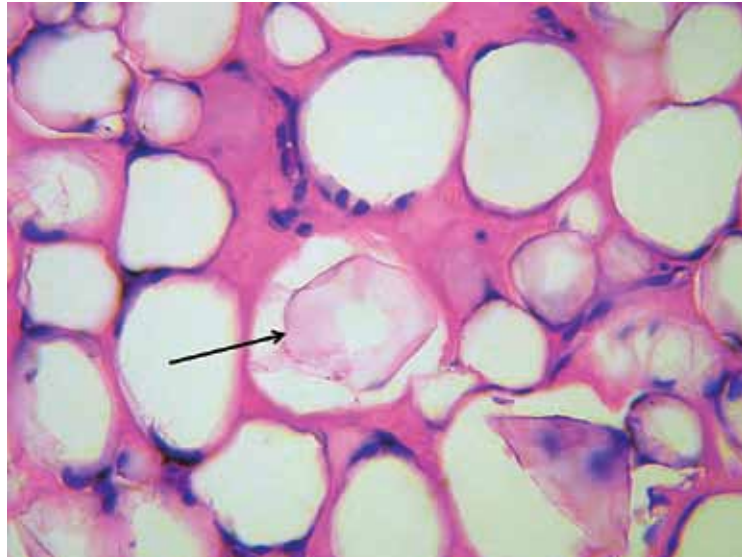


Figura 2. Biopsia de región glútea: granuloma gigantocelular de tipo cuerpo extraño que engloba vacuolas de tamaño homogéneo con material refringente vinculable a metacrilato (40x).

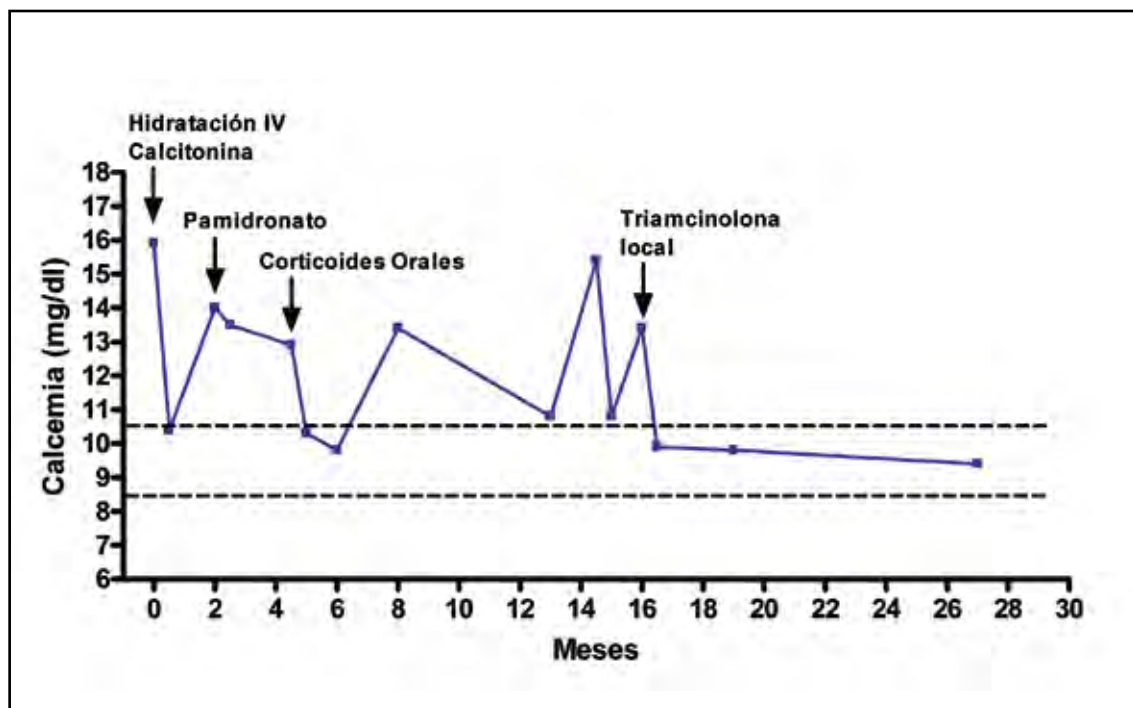


Figura 3. Valores de calcemia en relación con los diferentes tratamientos. Rango de referencia 8,4 a 10,2 mg/dl (franja entre líneas punteadas). El gráfico muestra buena respuesta inicial a los corticoides por vía oral, que no se mantiene, por la falta de adherencia al tratamiento.



Discusión

Las enfermedades granulomatosas tanto infecciosas como no infecciosas han sido asociadas a hipercalcemia.¹ Entre las causas no infecciosas, la patología más habitual es la sarcoidosis, seguida, en orden de frecuencia mucho menor, por granulomatosis de Wegener, beriliosis, granuloma eosinófilo, necrosis grasa subcutánea del recién nacido y granulomatosis por cuerpo extraño (silicona o parafina).² Los primeros informes de granuloma asociados al uso de siliconas datan del año 1977; sin embargo, la hipercalcemia causada por estos granulomas es extremadamente rara y existen muy pocos casos comunicados.³⁻⁵

La anomalía primaria ha sido ampliamente estudiada en la sarcoidosis, en la cual se observa un aumento de la absorción de calcio inducida por la elevación del calcitriol producido en el tejido granulomatoso.⁶ Los macrófagos activados presentes en los granulomas sintetizan una 1- α -hidroxilasa idéntica a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. En nuestra paciente, al descartarse en primera instancia enfermedades infecciosas y tumorales, más frecuentes en individuos inmunosuprimidos, se sospechó la presencia de granuloma de cuerpo extraño por prótesis mamarias de silicona. Existen informes sobre F-18 FPG PET falsamente positivo en pacientes evaluadas en el seguimiento de cáncer de mama que presentaban granulomas secundarios a inyecciones de silicona.⁷⁻¹⁰ Sin embargo, en nuestro caso se evidenció hipercaptación en glúteos, donde la paciente posteriormente refirió haberse inyectado polimetilmetacrilato. Si bien se han descrito granulomas de cuerpo extraño por polimetilmetacrilato, solo existen informes aislados de hipercalcemia producida por esta sustancia.^{11,12,14}

El tratamiento más utilizado para los granulomas con manifestaciones clínicas son los corticoides sistémicos o locales. Otros tratamientos descritos en la literatura incluyen minociclina, tetraciclinas, inyección intralesional de 5-fluorouracilo con corticoides, hidroxicloroquina, alopurinol, imiquimod, retinoides, pentoxifilina, exéresis quirúrgica o liposucción.^{12,13}

La utilización de corticoides por vía oral no fue útil en nuestra paciente, probablemente debido a la baja adherencia al tratamiento, mientras que demostró una respuesta excelente con el uso de inyecciones de corticoides locales.

Conclusión

La hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D producida por granulomas por cuerpo extraño es una entidad muy poco frecuente y la literatura al respecto, muy escasa. Debido a su baja sospecha, es probable que se la subdiagnostique.

Se remarca la utilidad de la PET-TC para localizar los granulomas. En el caso de nuestra paciente dicho estudio posibilitó la realización de la biopsia diagnóstica y el tratamiento de las lesiones.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección ya que permite la curación. Por su parte, la inyección local de corticoides es una alternativa válida cuando existe baja adherencia a los corticoides sistémicos o cuando la exéresis quirúrgica no es posible.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.
Aceptado: marzo de 2013)

Referencias

1. Jacobs T, Bilezikian J. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6316-22.
2. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7):3111-17.
3. Wilkie TF. Late development of granuloma alters liquid silicone injections. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60(2):179-88.
4. Pearl RM, Laub DR, Kaplan EN. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61(6):888-91.
5. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984; 311(17):1103-05.
6. Mason RS, Frankel T, Chan YL, Lissner D, Poser S. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. *Ann Intern Med* 1984; 100(1):59-61.
7. Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y, et al. F18-FDG PET of foreign body granuloma: pathologic correlation with imaging features in 3 cases. *Clin Nucl Med* 2010; 35(11):853-7.
8. Patel CN, Macpherson RE, Bradley KM. False-positive axillary lymphadenopathy due to silicone granuloma on FDG PET TC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(12):2405.
9. Adejolu M, Huo L, Rohren E, Santiago L, Yang WT. False positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/TC. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(3):W304-14.
10. Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, et al. A false positive FDG PET/CT scan caused by breast silicone injection. *Korean J Radiol* 2009; 10(2):194-6.
11. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17(17):2471-7.
12. Maas CS, Papel ID, Greene D, Stoker DA. Complications of injectable synthetic polymers in facial augmentation. *Dermatol Surg* 1997; 23(10):871-7.
13. Teuber SS, Reilly DA, Howell L, Oide C, Gershwin ME. Severe migratory granulomatous reactions to silicone gel in 3 patients. *J Rheumatol* 1999; 26(3):699-704.
14. Ocampo L, Heredia Martinez A, Serra D, et al. Hipercalcemia secundaria a enfermedad granulomatosa causada por inyección de metacrilato. VI Congreso Nacional de Residentes en Nefrología y IV Encuentro Nacional de Médicos en Formación en Nefrología (2012-09).



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday.

(Tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos: beneficios, riesgos y descanso)

McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. *Am J Med* 2013; 126:13-20.

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario

Los autores revisan los beneficios y riesgos del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos (BF), drogas de primera línea para esa enfermedad. Recuerdan que la eficacia anti-fractura de los BF fue comprobada en varios estudios de fase III, aleatorizados y controlados contra placebo, con 3 años de duración, y aplicados a menos de 50.000 sujetos. Algunos estudios clínicos fueron extendidos (uno con alendronato hasta por 10 años), pero en realidad se carece de datos controlados contra placebo en trabajos que tengan más de 5 años de duración.

Se recuerda que los BF tienen una gran afinidad por el tejido óseo y permanecen en el hueso por años, aun después de la interrupción de su uso. Los BF con mayor afinidad ósea muestran mayor eficacia anti-fractura. En los Estados Unidos, donde se han usado en millones de pacientes, las tasas de fractura de cadera han disminuido progresivamente entre 1996 y 2007. Pero los beneficios de estos medicamentos parecen extenderse más allá de la disminución del riesgo fracturario: su uso por

vía intravenosa u oral durante por lo menos 3 años disminuye la mortalidad en 27-28%.

La Tabla 1 del artículo muestra los resultados anti-fractura de los diferentes BF en los principales estudios clínicos publicados.

A continuación, los autores consideran los efectos colaterales de los BF, que no resultaron serios en los trabajos de fase III, pero que podrían mostrarse como preocupantes en millones de usuarios en la vida real, sobre todo después de un uso prolongado. Particularmente analizan dos efectos indeseables altamente publicitados en los últimos tiempos: la osteonecrosis del maxilar y las fracturas atípicas. Con respecto al primero, se considera raro (1 en 1.000 a 1 en 100.000 usuarios). No hay datos suficientes como para justificar la interrupción de los BF antes de cualquier intervención odontológica en sujetos libres de comorbilidad. La determinación de CTX sérico para evaluar el grado de recambio óseo no es recomendada por la *American Dental As-*

* Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

sociation. Con respecto al segundo, también es muy infrecuente: de acuerdo con datos recientes de California, ocurriría 1 fractura atípica de fémur en alrededor de 1300 pacientes tratados durante 8 años. La FDA no considera necesario tomar en consideración el riesgo de fibrilación auricular en pacientes que requieran tratamiento con BF, y tampoco considera que haya evidencia de riesgo de cáncer esofágico en usuarios crónicos.

Debido al largo tiempo de estadía ósea de los BF y a que el efecto antifractura parece durar un lapso relativamente largo luego de la interrupción de estas drogas, los autores analizan la conveniencia o no de indicar “vacaciones” en el tratamiento. Después de analizar datos de las extensiones de algunos estudios de intervención con BF, llegan a recomendaciones que figuran en la Tabla 2 del artículo:

- a) En pacientes de alto riesgo (T-score en cadera < 2,5; antecedente de fractura vertebral o de cadera; uso crónico de corticoides en dosis altas) no consideran justificada la interrupción del tratamiento con BF.
- b) En pacientes de riesgo moderado (T-score en cadera > 2,5; ausencia de fracturas prevalentes) se puede considerar una “vacación” luego de 3-5 años de uso continuado de risedronato, alendronato o zoledronato (no hay datos suficientes con respecto a ibandronato). Esta vacación terapéutica

no puede ser impuesta por el médico, sino consensuada con el paciente luego de un debido informe sobre riesgos y beneficios.

- c) En pacientes de riesgo bajo, debe reconsiderarse la necesidad del tratamiento. Si no la hay, éste debería suspenderse.

Como no se han hecho estudios para decidir la mejor manera de controlar a los pacientes que deciden interrumpir el tratamiento por un tiempo, el seguimiento debería estar basado en el sentido común. Se puede volver a medir la densidad mineral ósea y los marcadores del recambio a los 2-3 años. Una caída significativa en la DMO y la elevación de los marcadores podrían sugerir la conveniencia de reiniciar el tratamiento con BF. Otro enfoque posible –aunque no testado objetivamente– sería reevaluar al paciente en 2-3 años usando algunos de los instrumentos de análisis del riesgo fracturario, por ejemplo el FRAX. Por supuesto, si el paciente sufre una nueva fractura durante la vacación, habrá que indicar tratamiento (con BF o con otra droga).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.
Aceptado: febrero de 2013)



SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Modificaciones culturales en los dientes

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario

Una variedad de prácticas culturales puede impactar en la dentición. Las personas suelen grabar, colorear, e incluso extraer sus dientes por razones cosméticas. En dientes recogidos en antiguos enterratorios se han encontrado con frecuencia dientes decorados, sobre todo incisivos: dientes limados, con partes faltantes debido a golpes intencionales, con incrustaciones, y otras alteraciones que podríamos considerar verdaderas mutilaciones dentales.

Algunos surcos interproximales en dientes adyacentes de homínidos de hace 2 millones de años se han interpretado como causados por el uso de palillos o mondadientes.

Asimismo se han visto estrías horizontales y oblicuas en dientes incisivos superiores de homínidos paleolíticos, presumiblemente

causadas por instrumentos de piedra, usados para cortar alimentos que eran sostenidos por los dientes.

La persistencia actual de estas prácticas, aunque no generalizada, evidencia la necesidad de algunos de adornarse interviniendo en su cuerpo de manera permanente y a veces irreversible: así los implantes, los *piercings*, los tatuajes... Muestras todas del triunfo de la exterioridad sobre la interioridad, de la compulsión por mostrarse ante los demás como originales y diferentes.

Fuente: *The human bone manual* (White TD, Folkens PA). Burlington: Academic Press; 2005.

(Recibido: enero de 2013.

Aceptado: enero de 2013)



* Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

II NOVEDADES II

II Actividades AAOMM II

Ateneos Clínicos Günther Fromm 2013

6 de Abril: **Bahía Blanca** 27 de Abril: **Bariloche**
18 de Mayo: **Mendoza** 28 de Junio: **Jujuy**
26 de Octubre: **Rosario** Noviembre: **Buenos Aires**

Curso Superior Universitario de Osteología

Instituto Universitario del HIBA – AAOMM
Directoras: Dra. Luisa Plantalech y Dra. Diana Gonzalez

Inicio: 7 de Junio de 2013. Finaliza: Diciembre de 2014.
Carga horaria: 140 horas
Día y hora de cursada: Primer viernes y sábado de cada mes.
Contacto: posgrado@hospitalitaliano.org.ar

Módulos:

- 1- Enfermedades del Metabolismo Mineral: Hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hipocalcemia e hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D, hiperfosfatemia, etc.
- 2- Enfermedades del Metabolismo Óseo I: Osteoporosis
- 3- Enfermedades del Metabolismo Óseo II: Enfermedad de Ósea de Paget, osteonecrosis, metástasis óseas, tumores primarios, enfermedades infiltrativas óseas.
- 4- Enfermedades congénitas y hereditarias del Metabolismo Óseo y Mineral: raquitismos hereditarios, osteogénesis imperfecta, displasia fibrosa, miositis osificante.

Reunión Anual AAOMM - 30 Aniversario

29-31 Agosto de 2013
Buenos Aires. Salguero Plaza, sito en Salguero 2686, C.A.B.A

Disertantes internacionales:
Prof. Dr. Socrates Papapoulos
Prof. Dr. Adriana Dusso

■ CONFERENCIAS

Bifosfonatos: 40 años de historia.
Fósforo / Klotho / FGF23: el nuevo sistema hormonal.
Antiesclerostina: de la genética humana al tratamiento para la osteoporosis.
Los 10 mandamientos de la osteología.

■ MESAS REDONDAS

Hipofosfatemia: el transtorno olvidado.
Osteoporosis en el anciano: enfoque práctico del tratamiento actual.

■ SIMPOSIOS

La Osteología a lo largo de 30 años de nuestra historia.
Osteoporosis inducida por corticoides.
Simposio de Investigadores Jóvenes.

■ VIII Curso de Densitometría.

OTROS CURSOS Y MAESTRÍAS

■ **Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral**

Acreditación de la CONEAU, Resolución Número 733/04.
Universidad del Salvador - Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM)
Director: Prof. Dr. José R. Zanchetta

Modalidad presencial (1320 horas de carga horaria). Duración 2 años.
Inicio: Abril de 2013.
Contacto: vdelascasas@idim.com.ar

■ **Curso de Osteología 2013 – Universidad Favaloro.**

Directora: Dra. Maria Silvia Larroude. Coordinadoras: Dra. Maria Ines Tamborenea y Dra. María Susana Moggia.

Inicio: 3 de mayo de 2013. Finalización: 1º de noviembre de 2013. Cursada intensiva mensual.
Contacto: mariasilvia.larroude@gmail.com

CONGRESOS INTERNACIONALES 2013

■ **ECCEO13- IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis -**
Abril 17-20 - Roma, Italia

■ **European Calcified Tissue Society (ECTS) 50th Anniversary Congress 2013**
Mayo 18-21 - Lisbon, Portugal

■ **43rd International Sun Valley Workshop: Musculoskeletal Biology**
Agosto 4-7 - Sun Valley, Idaho, USA.

■ **ASBMR 2013 Annual Meeting**
Octubre 4-7 - Baltimore, Maryland, USA.

■ **13th International Conference on Cancer-Induced Bone Disease**
Noviembre 7-9 - Miami, Florida, USA.

CONGRESOS NACIONALES 2013

■ **30º Reunión Anual Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM)**
29-31 de Agosto de 2013, Buenos Aires

■ **XVIII Congreso Argentino de Nefrología**
11- 14 de Septiembre de 2013, Buenos Aires

■ **Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO)**
19-21 Septiembre, Rosario.

■ **XXI Congreso Nacional de Medicina (SAM) y II Congreso Internacional de Clínica Médica y Medicina Interna**
5-8 de noviembre de 2013, Buenos Aires

■ **Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)**
6-9 de noviembre de 2013, Buenos Aires

■ **XIX Congreso Argentino de Nutrición (SAN)**
6 -9 de noviembre de 2013, Mar del Plata

■ **46º Congreso Argentino de Reumatología (SAR)**
19-21 Noviembre, Mar del Plata.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Presentación de manuscritos

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

Asimismo deberá indicar una sección que se corresponda con el contenido de su artículo: **Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos, Consensos y Educación en Osteología, Sección Cultural, Controversias.**

El artículo podrá ser redactado en castellano o en inglés.

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

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

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

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

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

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

La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, solo aceptables en la sección **Actualizaciones**. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las menciona en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. (et alia: y otros). Los títulos de las revistas serán



abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus* (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en *bastardilla*.

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

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

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

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

Considerar que, si bien en la versión *on line* la imagen saldrá a color, en la versión impresa saldrá en escala de grises.

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

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

Todos los artículos que publica **Actualizaciones en Osteología** son enviados a **revisión por pares (peer-review)**. La revisión está a cargo del Editor y por lo menos dos revisores con amplia experiencia y prestigio en el tema. La identidad de los autores y de los revisores se mantiene en forma confidencial. El Editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje, aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos y orientación de Actualizaciones en Osteología. El tiempo de evaluación durará entre 30 y 60 días. Luego de que el Comité de Redacción haya completado el proceso de evaluación se notificará por correo electrónico al autor responsable sobre la aceptación (con correcciones o sin ellas) o el rechazo del manuscrito. La decisión de este será inapelable. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Los trabajos aceptados con modificaciones serán devueltos a sus autores para eventuales correcciones y se les otorgará para la devolución un plazo no mayor de 30 días. Luego de su aceptación y diagramación, se otorgará a los autores 72 horas para revisar la prueba de galera. Seguiremos los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, [http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)) sobre otros aspectos no mencionados aquí, y también en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas médicas y los medios populares de difusión.

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

Transferencia de Derechos de Autor

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