

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 10, SUPL. I - 2014

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

XXXI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



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

**XXXI Reunión Anual
de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

XXXI REUNIÓN ANUAL AAOMM

21 al 23 de agosto 2014

Salguero Plaza, Jerónimo Salguero 2686, CABA

**“Medicina Traslacional: 31 años de Investigación Básica
y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



VOL. 10, SUPL. 1 - 2014
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. 10, SUPL. I - 2014

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. editora-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

ASISTENTE COMITÉ EDITORIAL

Maela Lupo

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. asistente-editorial@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)

Heraldo 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.



Ana María Galich

Jefa de la Sección Osteopatías Metabólicas y Médica de planta del Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

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 Escuela de Medicina Universidad del Salvador y Escuela de Postgrado Universidad del Salvador. Médico de Planta senior. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Editor de la Revista Argentina de Osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología Diálisis y Transplante.

Beatriz Oliveri

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

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.

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

**21-23 de agosto de 2014
Salguero Plaza - Jerónimo Salguero 2686
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina**



COMISIÓN DIRECTIVA

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2013-2015**

Presidente

Dra. Virginia Massheimer

Vicepresidente

Dra. Cristina Tau

Secretaria

Dra. Susana Morelli

Tesorera

Dra. María Belén Rauschemberger

Vocales

Dra. María Lorena Brance
Dra. Mirena Buttazzoni
Dr. Adrián Esteban Campelo
Dr. Pablo Hernán Cutini
Dra. Gabriela Díaz
Dra. Virginia Lezcano
Dra. Marisa Julia Sandoval
Dra. Graciela Santillán

Comisiones Especiales

Revista AAOMM

Dra. Luisa Plantalech

Densitometría

Dra. Mirena Buttazzoni

Maestría en Osteología y homologación

Dra. Luisa Plantalech

Página web

Dr. Adrián Esteban Campelo

Subsidios y Premios

Dra. María Lorena Brance



AAOMM es miembro de



***International
Osteoporosis
Foundation***



**Sociedad Iberoamericana
de Osteología y
Metabolismo Mineral**



***International
Bone and
Mineral Society***



***European Calcified
Tissue Society***

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

XXXI Reunión Anual

de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

ÍNDICE

COMITÉ EVALUADOR	8
AUSPICIOS - SUBSIDIOS - AGRADECIMIENTOS	9
INVITADOS EXTRANJEROS	10
INVITADOS NACIONALES	10
EDITORIAL: XXXI Reunión anual Dra. Virginia Massheimer. Presidente AAOMM	11
PROGRAMA CIENTÍFICO XXXI REUNIÓN ANUAL AAOMM	13
RESÚMENES DE CONFERENCIAS, MESAS REDONDAS Y SIMPOSIOS	21
COMUNICACIONES LIBRES XXXI REUNIÓN ANUAL AAOMM 2014	42
ÍNDICE DE AUTORES	71



COMITÉ EVALUADOR 2014

Bagur Alicia (Argentina)	Morelli Susana (Argentina)
Bellido Teresita (USA)	Oliveri Beatriz (Argentina)
Brun Lucas R. (Argentina)	Picotto Gabriela (Argentina)
Buttazoni Mirena (Argentina)	Plantalech Luisa (Argentina)
Cassinelli Hamilton (Argentina)	Pozzo María Josefina (Argentina)
Claus-Hermberg Haraldo (Argentina)	Rauschemberger María Belén (Argentina)
Cointry Gustavo (Argentina)	Rigalli Alfredo (Argentina)
Cortizo Ana María (Argentina)	Russo de Boland Ana (Argentina)
Díaz Gabriela (Argentina)	Sánchez Ariel (Argentina)
Dusso Adriana (España)	Sandoval Marisa Julia (Argentina)
Feldman Sara (Argentina)	Santillán Graciela (Argentina)
Ferretti José Luis (Argentina)	Saraví Fernando (Argentina)
Galich Ana María (Argentina)	Sedlinsky Claudia (Argentina)
Mandalunis Patricia (Argentina)	Tau Cristina (Argentina)
Mansur José Luis (Argentina)	Tolosa de Talamoni Nori (Argentina)
Massheimer Virginia (Argentina)	Vega Eduardo (Argentina)
Mastaglia Silvina (Argentina)	Zanchetta José (Argentina)
Messina Osvaldo (Argentina)	Zeni Susana (Argentina)
Millán José Luis (USA)	

AUSPICIAN

Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC)

Asociación Bioquímica Argentina (ABA)

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)

Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria (SAGG)

Sociedad Argentina de Nefrología (SAN)

SUBSIDIOS

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (AGENCIA)

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

International Osteoporosis Foundation (IOF)

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las Empresas que colaboraron en la realización de esta Reunión

BETA S.A.

BIOSIDUS

ELEA

GADOR S.A.

ELI LILLY

GlaxoSmithKline

OSTEOMEDICAL

SERVIER

SPEDROG-CAILLÓN



INVITADOS EXTRANJEROS

Dra. Cecilia Albala (Chile)
Dra. Teresita Bellido (USA)
Dr. José Luis Millán (USA)
Dr. Hans Porias Cuéllar (México)

INVITADOS NACIONALES

Dra. Alicia Bagur	Dr. Osvaldo Messina
Dr. Julio César Bai	Dra. Susana Morelli
Dr. Ricardo Boland	Dra. Laura Nocciolino
Dr. Hugo Boquete	Dra. Beatriz Oliveri
Dra. María Lorena Brance	Dra. Luisa Plantalech
Dr. Lucas R. Brun	Dra. Josefina Pozzo
Dra. Mirena Buttazoni	Dr. Alfredo Rigalli
Dr. Hamilton Cassinelli	Dra. María Angélica Rivoira
Dr. Dante Coletta	Dr. Emilio Roldán
Dra. Gabriela Díaz	Dra. Ana Russo de Boland
Dra. María Diehl	Dr. Daniel Salica
Dra. Sara Feldman	Dr. Ariel Sánchez
Dr. José Luis Ferretti	Dra. Marisa Sandoval
Dr. Erich Fradinger	Dra. Graciela Santillán
Dra. Adriana Frigeri	Dr. Fernando Saraví
Dra. Ana María Galich	Dr. Juan José Scali
Dra. Norma Guadagna	Dr. León Schurman
Dr. Rodolfo Guelman	Dra. Nori Tolosa de Talamoni
Dra. Ariela Kitaigrodsky	Dra. Cristina Tau
Dr. Alberto Kornblihtt	Dra. María Belén Zanchetta
Dra. Virginia Massheimer	Dra. Susana Zeni
Dra. Silvina Mastaglia	

EDITORIAL / Editorial

PALABRAS DE BIENVENIDA XXXI REUNIÓN ANUAL

Me siento honrada de dar inicio a nueva Reunión Anual, actividad científica que AAOMM desarrolla anualmente en forma ininterrumpida desde su fundación en 1983.

Con mucho entusiasmo y compromiso hace doce meses esta Comisión Directiva asumió el desafío de conducir tan prestigiosa entidad, que hoy nos encuentra dispuestos a compartir la XXXI Reunión Científica que hemos llamado “*Medicina traslacional: 31 años de investigación básica y clínica en patología ósea y metabolismo mineral*”. La dicotomía entre la investigación clínica y básica ha sido desplazada por el nuevo concepto de la medicina del siglo XXI definida como “traslacional”. Esto nos plantea el reto de desplegar una constante retroalimentación entre la ciencia básica y aplicada que favorezca la transferencia a la clínica médica de los avances científicos de incipiente desarrollo. Es por ello que proponemos que las diferentes temáticas a abordar a lo largo de este encuentro incluyan un análisis y debate interdisciplinario, desde los aspectos moleculares hasta los clínicos y terapéuticos.

Hemos transitado un año intenso, con una situación económica adversa, pero finalmente nos sentimos orgullosos de ofrecer un programa de dos días y medio, con cuatro invitados extranjeros, cinco conferencias plenarias, siete simposios y cuarenta y un comunicaciones libres. Las conferencias estarán a cargo de reconocidos investigadores nacionales y extranjeros. La Dra. Nori Tolosa de Talamoni de la Universidad de Córdoba, presentará sus avances en la genética de la osteoporosis. El Dr. Alberto Kornblihtt, investigador superior del CONICET, miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos nos hablará sobre genes y genomas. La Dra. Cecilia Albalá Brevis (Chile) se referirá al impacto óseo de la diabetes y la obesidad. El Dr. José Luis Millán (USA), disertará sobre el déficit de fosfatasa y sus efectos sobre la salud ósea. El Dr. Hans Porias Cuellar (México) presentará sus trabajos sobre tratamiento con testosterona en pacientes deficitarios.

Los simposios abarcarán las temáticas de sarcopenia; inflamación y hueso; calidad de formación ósea; avances terapéuticos en osteoporosis, y estarán a cargo de prestigiosos invitados nacionales.

Una mención especial merecen dos hechos que han contribuido a la consolidación del prestigio internacional de nuestra entidad: la realización del simposio conjunto ASBMR (*American Society of Bone and Mineral Research*) – AAOMM, y el subsidio otorgado por la *International Osteoporosis Foundation* (IOF). El simposio conjunto presidido por la Dra. Teresita Bellido en representación de ASBMR, tiene como objetivos discutir los temas más destacados del último congreso de la ASBMR llevado a cabo en Baltimore, USA, y de brindar un escenario para el inicio de acciones de interrelación entre ambas entidades. El subsidio IOF fue otorgado en el marco de una convocatoria internacional de financiamiento a Congresos Científicos, en mérito a la trayectoria de nuestra Asociación y al programa científico propuesto.



Nuevamente los jóvenes tendrán su espacio a través del Simposio para investigadores jóvenes. El clásico reconocimiento a la calidad de los trabajos presentados estará también presente a través del otorgamiento de los premios a las mejores comunicaciones libres.

En el acto de clausura se entregarán los certificados a los ganadores de la Primera Convocatoria a Financiamiento para Proyectos para la Investigación implementada en el corriente año.

Un desafío adicional es que el Curso de Densitometría, que habitualmente se desarrollaba en el marco de la Reunión Anual, este año lo realizaremos en forma conjunta con la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO), el sábado 30 de agosto, como iniciativa de realización de actividades conjuntas con las sociedades científicas afines.

Vaya nuestro reconocimiento a todos los que participan en las diferentes actividades de esta reunión, disertantes, coordinadores, jurado de premios.

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

Mi gratitud a la industria farmacéutica y a las empresas que a través de sus generosas participaciones han hecho posible el desarrollo de esta Reunión Anual.

Mi infinito agradecimiento a la Comisión Directiva que me acompaña en la gestión, ya que sin su apoyo y dedicación no se podría realizar ninguna de las actividades descriptas.

A mi familia y amigos gracias por estar siempre y por su incondicional apoyo.

Les doy una cálida Bienvenida y los invito a compartir nuestra actividad científica anual.

DRA. VIRGINIA MASSHEIMER
Presidente de AAOMM
Agosto de 2014

PROGRAMA CIENTÍFICO

XXXI REUNIÓN ANUAL AAOMM

21 al 23 de agosto 2014

Salguero Plaza, Jerónimo Salguero 2686, CABA

**“Medicina Traslacional: 31 años de Investigación Básica
y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**



International Osteoporosis
Foundation



Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

JUEVES 21 de AGOSTO

08.00 - 09.00 hs	Acreditación
09.00 - 10.30 hs	Comunicaciones Libres
10.30 - 11.00 hs	Intervalo
11.00 - 11.30 hs	Acto de Apertura
11.30 - 12.30 hs	Conferencia: Control genético de la susceptibilidad a la osteoporosis
12.30 - 13.30 hs	Simposio GlaxoSmithKline: Desafíos actuales en el tratamiento de la osteoporosis
13.30 - 14.00 hs	Receso
14.00 - 15.00 hs	Comunicaciones Libres
15.00 - 17.00 hs	Simposio Conjunto: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)-AAOMM
17.00 - 17.30 hs	Intervalo Sesión interactiva: explorando la ASBMR desde su sitio web
17.30 - 18.30 hs	Conferencia: Sobre genes y genomas
18.30 - 20.00 hs	Simposio: Calidad de la formación ósea
20.00 hs	Cóctel de Bienvenida



VIERNES 22 de AGOSTO	
08.30 - 10.00 hs	Comunicaciones Libres: Presentación de Trabajos a Premio
10.00 - 10.30 hs	Intervalo
10.30 - 12.00 hs	Simposio: Sarcopenia
12.00 - 13.00 hs	Simposio SERVIER: Elección personalizada de la terapia para la osteoporosis a largo plazo
13.00 - 13.30 hs	Intervalo
13.30 - 15.00 hs	Comunicaciones Libres
15.00 - 16.00 hs	Conferencia: Fisiopatología y tratamiento de la hipofosfatasia
16.00 - 16.30 hs	Intervalo
16.30 - 17.30 hs	Conferencia: Obesidad, diabetes y su impacto sobre la salud ósea y osteoporosis
17.30 - 19.00 hs	Simposio: Enfermedades inflamatorias y salud ósea
19.00 - 21.00 hs	Asamblea AAOMM

SÁBADO 23 de AGOSTO	
08.30 - 10.00 hs	Comunicaciones Libres
10.00 - 11.00 hs	Conferencia: Testosterona como factor de prevención de patología ósea en el varón
11.00 - 11.30 hs	Intervalo
11.30 - 12.30 hs	Simposio de Investigadores Jóvenes
12.30 - 13.00 hs	Entrega de Premios y Subsidios

PROGRAMA CIENTÍFICO

XXXI REUNIÓN ANUAL AAOMM

21 al 23 de agosto 2014

Salguero Plaza, Jerónimo Salguero 2686, CABA

**“Medicina Traslacional: 31 años de Investigación Básica
y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**

JUEVES 21 DE AGOSTO



08.00-09.00 hs: **Acreditación**

09.00-10.30 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

Coordinadores: Dra. María Diehl
Dra. Marisa Sandoval

CL1. Reparación ósea: estudio comparativo del efecto del hidróxido de calcio [Ca(OH)₂] en huesos cortos y largos

Plavnik LM, Gait MT, Fontana S, Rubio SE, Malbert AI.

CL2. Respuesta densitométrica al ranelato de estroncio en pacientes vírgenes de tratamiento y posterior al uso de bifosfonatos

Premrou MV, Alvarellos M, Faraldo MJ, Pelegrin C, Maffei LE.

CL3. Efecto de la testosterona sobre la regulación de la expresión de proteínas y genes relacionados al daño por estrés oxidativo en células C2C12

Pronsato L, La Colla A, Vasconsuelo A, Boland R, Milanesi L.

CL4. Hipocalcemia severa y persistente inducida por denosumab en paciente con metástasis osteoblásticas

Bomarito MJ, Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Ridruejo MC, Claus Hermberg H, Pozzo MJ.

CL5. Modificación del material y las propiedades biomecánicas de hueso de ratas tratadas con fluoruro en combinación con sobrecarga mecánica ósea por actividad física

García VI, Fina BL, Lombarte M, Rigalli A.

CL6. GOS/FOS como estrategia para mejorar la absorción y retención de calcio durante la recuperación nutricional por restricción proteica: modelo experimental en crecimiento

Bryk G, Gonzales Chaves M, Zeni Coronel M, Mandalunis P, Pita Martín de Portela ML, Zeni SN.

CL7. Psoriasis pustulosa generalizada asociada a hipocalcemia

Bosco MB, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Torre AC, López A, Bollea Garlati A, Galimberti RL, Galich AM.

CL8. Acción de testosterona y DHEA sobre la interfase óseo-vascular

Campelo AE, Montt Guevara MM, Cepeda SB, Santillán GE, Simoncini T, Massheimer VL.

CL9. Enfermedad de Camurati-Engelmann o displasia diafisaria progresiva

Viterbo GL, Tau CC.



10.30-11.00 hs: **Intervalo**

11.00-11.30 hs: **Acto de Apertura**

11.30-12.30 hs: **CONFERENCIA: Control genético de la susceptibilidad a la osteoporosis**

Dra. Nori Tolosa de Talamoni

Coordinador: Dr. Alfredo Rigalli

12.30-13.30 hs: **SIMPOSIO GlaxoSmithKline: Desafíos actuales en el tratamiento de la osteoporosis**

Coordinador: Dr. Ariel Sánchez

Disertantes: Dra. María Belén Zanchetta

Dr. Ariel Sánchez

13.30-14.00 hs: **Receso**

14.00-15.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

Coordinadores: Dra. María Lorena Brance

Dra. Graciela Santillán

CL10. VDR y p38 MAPK están involucrados en la modulación de la miogénesis por el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ en células de músculo esquelético

Irazoqui AP, Heim N, Boland RL, Buitrago CG.

CL11. Tratamiento con un segundo ciclo de teriparatide en 3 pacientes con osteoporosis severa

Mana DL, Zanchetta MB, Zanchetta JR.

CL12. Estudio histomorfométrico del efecto de alendronato y monofluorofosfato en hueso de ratas

Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A.

CL13. Eje óseo-vascular: regulación de la vascularización por fármacos anti-resortivos

Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL.

CL14. Valores de referencia de densidad mineral ósea para ambos sexos de personas de 4 a 19 años de Mendoza, República Argentina

Saraví FD, Polanco Domínguez G, Mampel A, Echeverría MI, Vargas AL.

CL15. El ácido litocólico previene la inhibición producida por el deoxicolato de sodio sobre la absorción intestinal de calcio

Marchionatti AM, Pérez AV, Rivoira MA, Rodríguez VA, Tolosa de Talamoni NG.

15.00-17.00 hs: **SIMPOSIO CONJUNTO: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)-AAOMM**

Invitado especial: Dra. Teresita Bellido (USA).

Representante del Consejo Directivo de la ASBMR

15.00-15.05 hs: **Sesión 1: Resumen de la Reunión Anual ASBMR 2013**

Presenta: Dra. Teresita Bellido (USA)

15.05-15.30 hs: **Sesión 2: Esclerostina**

Presenta: Dra. Teresita Bellido (USA)

Discusión: Dra. Luisa Plantalech

Dr. Emilio Roldán

15.30-16.00 hs: **Sesión 3: Músculo esquelético**

Presenta: Dra. Teresita Bellido (USA)

Discusión: Dr. Ricardo Boland

Dr. Ariel Sánchez

16.00-16.30 hs: **Sesión 4: Osteocitos**

Presenta: Dra. Teresita Bellido (USA)

Discusión: Dra. Susana Zeni

Dr. José Luis Ferretti

- 16.30-16.50 hs: **Sesión 5: Beneficios y oportunidades de ser socio ASBMR; ser socio AAOMM**
Presenta por ASBMR: Dra. Teresita Bellido (USA)
Presenta por AAOMM: Dra. Virginia Massheimer
- 16.50-17.00 hs: **Sesión 6: ASBMR 2014-2015-Presentación del libro de la ASBMR**
Presenta: Dra. Teresita Bellido (USA)
- 17.00-17.30 hs: **Intervalo**
Sesión interactiva: explorando la ASBMR desde su sitio web
- 17.30-18.30 hs: **CONFERENCIA: Sobre genes y genomas**
Dr. Alberto Kornblihtt

Coordinador: Dra. Ana Russo de Boland
- 18.30-20.00 hs: **SIMPOSIO: Calidad de la formación ósea**
Coordinadores: Dr. Hamilton Cassinelli
Dra. Adriana Frigeri
- 18.30-19.00 hs: **Efectos de la hormona de crecimiento sobre el hueso en niños y adolescentes con insuficiencia hipofisaria.**
Dr. Hugo Boquete
- 19.00-19.30 hs: **Dieta, nutrición y salud ósea en niños y adolescentes.**
Dra. Cecilia Albala (Chile)
- 19.30-20.00 hs: **El laboratorio clínico en el dosaje de Vitamina D.**
Dr. Erich Fradinger
- 20.00 hs: **CÓCTEL DE BIENVENIDA**

VIERNES 22 DE AGOSTO



- 08.30-10.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES. Presentación de Trabajos a Premio**
Coordinadores: Dra. Nori Tolosa de Talamoni
Dra. Josefina Pozzo
Dra. Susana Morelli
Dr. Fernando Saraví

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CL16. Análisis original del poder determinante independiente de factores mecánicos y metabólicos sobre la estructura radial y tibial, en hombres y mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas normales
Cointry G, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Rittweger J, Ferretti J, Capozza R.

CL17. Hiperparatiroidismo primario por adenoma atípico asociado a trombosis venosa
Kitaigrodsky AV, Buttazzoni M, Diehl M, Guelman R, Plantalech L, Galich AM.

CL18. Diferencias de la masa muscular en mujeres con baja masa ósea y fracturas osteoporóticas respecto de aquellas con baja masa ósea y no fracturadas
Mastaglia S, Bagur A, Oliveri B, Mautalen C.

CL19. Hipercalcemia severa por enfermedad granulomatosa secundaria a la inyección de polimetilmetacrilato
García ML, Rella NG, Scioscia MF, González DC.



INVESTIGACIÓN BÁSICA

CL20. Remediación de aguas con alto contenido de fluoruro utilizando la cáscara de huevo

Lupo M, Véscovo MB, Terjes OM, Rigalli A.

CL21. Efecto sobre huesos largos de la administración de ranelato de estroncio en animales ovariectomizados previamente tratados con alendronato: estudio preliminar

Díaz D, Rodas J, Bozzini C, Mandalunis P, Escudero N.

CL22. Efecto de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el tejido óseo

Brun LR, Maher MC, Brance ML, Lescano D, Di Loreto VE, Rigalli A.

CL23. Enfermedad periodontal en ratas hipercolesterolémicas. Estudio morfométrico a corto plazo

Antona ME, Ramos C, Alsina E, Ferreira Monteiro AG, Mandalunis P, Friedman SM, Macri EV.

10.00-10.30 hs: **Intervalo**

10.30-12.00 hs: **SIMPOSIO: Sarcopenia**

Coordinador: Dr. Daniel Salica

10.30-11.00 hs: **Definición e impacto de la sarcopenia.**

Dr. Osvaldo Messina

11.00-11.30 hs: **El papel de la nutrición, ejercicio y hormonas en la prevención y manejo de la sarcopenia.**

Dr. Hans L. Porias Cuéllar (México)

11.30-12.00 hs: **Vitamina D y músculo.**

Dr. Ariel Sánchez

12.00-13.00 hs: **SIMPOSIO SERVIER: Elección personalizada de la terapia para la osteoporosis a largo plazo**

Coordinador: Dr. León Schurman

12.00-12.10 hs: **Novedades regulatorias del ranelato de estroncio.**

Dr. León Schurman

12.10-12.30 hs: **Impacto cardiovascular del ranelato de estroncio. Análisis *post-hoc* vs. estudios observacionales.**

Dra. Beatriz Oliveri

12.30-12.50 hs: **Uso del ranelato de estroncio para el paciente indicado. ¿Cómo decidir en la práctica diaria?**

Dra. Alicia Bagur

12.50-13.00 hs: **Discusión y conclusiones.**

Dr. León Schurman

13.00-13.30 hs: **Intervalo**

13.30-15.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**

Coordinadores: Dra. Gabriela Díaz

Dr. Rodolfo Guelman

CL24. Evaluación biomecánica del efecto de alendronato y monofluorofosfato en un modelo de remodelación ósea en fémur de rata

Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A.

CL25. Evaluación de la articulación temporomandibular con diagnóstico por imágenes en pacientes con artritis reumatoidea

Rhys K, Busamia B, Gobbi C, Marchegiani S, Plavnik L, Albiero E, Yorio M.

CL26. Efecto de la yerba mate sobre la médula ósea amarilla y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas

Nervegna MT, Lewicki M, Rodríguez J, Bozzini C, Mandalunis PM.

CL27. Impacto del fitoestrógeno genisteína sobre células de linaje osteogénico
Cepeda SB, Nielsen BE, Laiuppa JA, Sandoval MJ, Massheimer VL.

CL28. Enfermedad de Paget y denosumab. Reporte de caso
Zanchetta MB, Farias VS.

CL29. Cambios morfológicos y funcionales en incisivo de ratas producidos por la exposición crónica a fluoruro
Fontanetti PA, Interlandi V, Bojanich A, Ponce RH, Gallará RV, Centeno VA.

CL30. Estudio radiográfico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria
Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V.

CL31. Altas dosis de ergocalciferol en pacientes en hemodiálisis: un ensayo piloto
Del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Crucelegui S, Puddu M, Marini A, Ryba J, Rosa Diez G, Sintado L, Zanchetta JR.

CL32. Alendronato y AGEs modulan el destino fenotípico de células progenitoras de médula ósea de rata
Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD.

15.00-16.00 hs: **CONFERENCIA: Fisiopatología y tratamiento de la hipofosfatasia**
Dr. José Luis Millán (USA)

Coordinador: Dra. Cristina Tau

16.00-16.30 hs: **Intervalo**

16.30-17.30 hs: **CONFERENCIA: Obesidad, diabetes y su impacto sobre la salud ósea y osteoporosis**
Dra. Cecilia Albala (Chile)

Coordinador: Dra. Virginia Massheimer

17.30-19.00 hs: **SIMPOSIO: Enfermedades inflamatorias y salud ósea**
Coordinadores: Dra. Ana María Galich
Dra. Norma Guadagna

17.30-18.00 hs: **Regulación de la tolerancia inmunológica en modelo experimental de artritis.** Dra. Sara Feldman
18.00-18.30 hs: **Artritis reumatoidea y masa ósea.** Dr. Juan José Scali
18.30-19.00 hs: **Enfermedad celíaca.** Dr. Julio César Bai

19.00-21.00 hs: **ASAMBLEA AAOMM**

SÁBADO 23 DE AGOSTO



08.30-10.00 hs: **COMUNICACIONES LIBRES**
Coordinadores: Dr. Lucas Brun
Dra. Mirena Buttazoni

CL33. Evaluación radiográfica de mandíbulas y tibias de ratones NOD con síndrome de Sjögren
Busamia B, Gobbi C, Rivero V, Mariani M, Fontana S, Plavnik L, Diomedi M, Albiero E, Yorio M.

CL34. La estructura peronea humana es poco sensible al desuso compresivo por paraplejía o por reposo prolongado en cama. Estudio tomográfico con connotaciones prácticas
Cointry G, Ireland A, Nocciolino L, Ferretti J, Rittweger J, Capozza R.



CL35. Identificación de factores que influyen en la acción del zoledronato sobre el hueso de ratas en crecimiento

Lupión P, Brun LR, Armendariz M, Moreno HS, Di Loreto VE.

CL36. Efecto de la exposición prenatal y posnatal a fluoruro sobre indicadores de fluorosis en crías de ratas

Interlandi V, Fontanetti P, Ponce RH, Tirao G, Rigalli A, Gallará R, Centeno V.

CL37. Evaluación de la densidad mineral ósea en niños con enfermedad de Gaucher

Larroude MS, Cassinelli HR, Drelichman D, Richard L. Grupo Argentino para el estudio de la enfermedad de Gaucher.

CL38. Análisis histomorfométrico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria

Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V.

CL39. Preparación de leche con alto contenido de calcio, bajo contenido de lactosa y bajo costo

Fina BL, Brun LR, Rigalli A.

CL40. Salud oral en un grupo de mujeres jóvenes con insuficiente estado nutricional de calcio y vitamina D.

Antonenko O, Zeni Coronel M, Pellegrini GG, Gonzales Chaves MM, Somoza J, Brito G, Bryk G, Zeni SN.

CL41. El efecto antiapoptótico del 17 β -estradiol en células de músculo esquelético involucra a PKC δ , JNK y p66Shc.

La Colla AB, Pronsato L, Milanesi LM, Boland RL, Vasconsuelo AA.

10.00-11.00 hs: **CONFERENCIA: Testosterona como factor de prevención de patología ósea en el varón**

Dr. Hans L. Porias Cuéllar (México)

Coordinador: Dra. Ana María Galich

11.00-11.30 hs: **Intervalo**

11.30-12.30 hs: **SIMPOSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES**

Coordinadores: Dra. Silvina Mastaglia

Dr. Fernando Saraví

11.30-11.45 hs: **Nuevas patologías en internación: hipercalcemia luego de la plicación de metacrilato con fines estéticos.**

Dra. Ariela Kitaigrodsky

11.45-12.00 hs: **Regeneración ósea mediante implante de matrices de tercera generación.**

Dr. Dante Coletta

12.00-12.15 hs: **Análisis estructural tomográfico seriado del peroné humano, con implicaciones clínicas y fundamentos filogenéticos.**

Dra. Laura Nocciolino

12.15-12.30 hs: **Absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus experimental.**

Dra. María Angélica Rivoira

12.30-13.00 hs: **Entrega de Premios a Comunicaciones Libres**

Entrega de Subsidios AAOMM a Proyectos de Investigación Convocatoria 2014



RESÚMENES DISERTACIONES

JUEVES 21 DE AGOSTO

CONFERENCIA: Control genético de la susceptibilidad a la osteoporosis**Dra. Nori Tolosa de Talamoni***Laboratorio "Dr. Fernando Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba).*

La osteoporosis es el trastorno esquelético más serio y común de la vejez, caracterizado por baja densidad mineral ósea (DMO), fragilidad del hueso y alto riesgo de fracturas espontáneas (Kanis J, *Lancet* 2002). Se ha estimado que afecta a 200 millones de personas en el mundo y que produce más de 9 millones de fracturas cada año (Hernández-de Sosa N y col., *Calcif Tissue Int* 2014). Es una patología con altas implicancias en morbilidad, mortalidad y costos económicos. Tiene una etiología compleja y es considerada una enfermedad poligénica, en la que los determinantes genéticos son modulados por factores hormonales, ambientales y nutricionales (Gennari L y col., *Am J Epidemiol* 2005). La heredabilidad de la baja masa ósea en columna y cadera, uno de los principales fenotipos de la osteoporosis, ha sido estimada entre el 70 y el 85% (Ralston S, *J Clin Endocrinol Metab* 2002).

La genética de la osteoporosis comprende dos áreas principales: 1) genética de la susceptibilidad a la osteoporosis, 2) farmacogenética de la respuesta a la medicación. La susceptibilidad genética a la osteoporosis se ha estudiado por diferentes técnicas tales como análisis de ligamiento familiar, asociaciones de genes candidatos en estudios casos-controles con hipótesis *a priori*, análisis del genoma completo de asociaciones de variantes polimórficas de nucleótido simple, etc. La elección del fenotipo o los fenotipos más adecuados para relacionar con las variantes genotípicas es todavía un desafío. Los fenotipos más utilizados han sido la DMO, el riesgo de fractura osteoporótica, la geometría del hueso, los marcadores óseos, etc. Uno de los genes más estudiados es el del receptor de vitamina D (VDR), el cual presenta varios sitios polimórficos. En una muestra poblacional en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas de la ciudad de Córdoba y zona de influencia, hemos detectado asociación de baja DMO con los genotipos bb (sitio polimórfico *Bsm I*) y ff (sitio polimórfico *Fok I*) del gen de VDR (Pérez A y col., *J Bone Min Metab* 2008). En un reciente metanálisis de un total de 14 estudios que involucraron a más de 3.000 mujeres posmenopáusicas asiáticas, el polimorfismo de VDR en el sitio polimórfico *Fok I* también se asoció con la DMO de columna lumbar, asociación que fue mayor en las mujeres de India (Wang D y col., *Eur J Obstetrics & Gynecol and Rep Biol* 2013). En pacientes con síndrome de Turner, quienes presentan osteoporosis secundaria por insuficiencia ovárica, hemos detectado la misma asociación (Peralta López M y col., *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011). Además, hemos demostrado relación entre el polimorfismo *Cdx2*, una variante polimórfica G-A en el promotor del gen de VDR, con la DMO y con los marcadores de resorción ósea (Peralta López M y col., *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012). También se han hallado asociaciones de la baja DMO con genotipos de genes tales como el del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*), el del colágeno tipo I alfa I (*COL1A1*), *TNF- α* , *OPG*, *TGFB1*, *LRP5*, entre los más de 150 genes estudiados (Ralston S, Uitterlinden A, *Endocrine Rev* 2010). Las asociaciones encontradas entre genes candidatos o variaciones del genoma con los riesgos de fracturas tienen muchas limitaciones porque la genética del riesgo de fractura está muy poco entendida y se sostiene que deberían separarse los estudios de riesgo de fractura de aquellos que estudian la genética asociada a la baja DMO (Richards J y col., *Nat Rev Genet* 2012).

Desde 2007, Zheng y otros investigadores han publicado varios estudios de asociación del genoma con rasgos relacionados con la osteoporosis, en los que identificaron múltiples variantes asociadas con la DMO y determinaron vías biológicas que influyen la DMO. Estos estudios son costosos, de poder estadístico limitado, que explican un pequeño porcentaje de la varianza fenotípica pero que permiten a la comunidad científica trabajar sin hipótesis previa. En general, la mayoría se han centrado en pocas vías metabólicas: Wnt/ β -catenina, RANK/RANKL/OPG, sistema endocrino del estrógeno, formación ósea, diferenciación de OC, diferenciación de célula *stem* a mesenquimal y vía de señal del TGF. No obstante, hay más de 30 loci hallados con esta metodología, de los cuales no hay evidencia previa de que pudieran influir sobre la DMO (Hsu Y, Kiel D, *J Clin Endocrinol Metab* 2012). Finalmente, algunos estudios tratan de definir los mecanismos que subyacen en la asociación con la *performance* del fenotipo, es decir, modelos animales en los cuales el gen ha sido mutado, sobreexpresado o eliminado (Uitterlinden A y col., *J Mus-*

culoskelet Neuronal Interact 2006). En un reciente estudio traslacional utilizando ratones ovariectomizados se han detectado 180 transcritos diferentes de aquellos de los ratones Sham. De ese total, 4 de los genes se analizaron en una cohorte de 706 mujeres posmenopáusicas y se encontró que 2 de ellos estaban asociados a fenotipos óseos: el gen *GPX3* que codifica para la glutatión peroxidasa 3 y el gen *CD79A* que codifica para la Ig alfa, proteína necesaria para la expresión y función del receptor de antígeno de la célula B. Es decir que este estudio refuerza el papel de la vía antioxidante y de la función de la célula B en la homeostasis del hueso y la necesidad de que estos genes se estudien en relación con la osteoporosis posmenopáusica (Pineda B y col., *Bone* 2014).

En los niños y adolescentes la osteoporosis es poco frecuente. Las causas primarias de la osteoporosis pediátrica son raras, pero la osteoporosis secundaria es una preocupación creciente por la mayor sobrevida de niños crónicamente enfermos. Los niños prepúberes nacidos pequeños para la edad gestacional y sin recuperación del crecimiento suelen tener franca osteopenia. En nuestro laboratorio hemos detectado que el genotipo SS (sitio polimórfico del gen *COL1A1*) se asocia a más baja DMO en estos niños en comparación con los niños que han logrado la recuperación del crecimiento o con los niños nacidos adecuados para la edad gestacional (Silvano L y col., *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012).

El estudio de la farmacogenética de la respuesta a la medicación en la osteoporosis es muy incipiente. El emergente campo de la farmacogenética podría ser muy útil para optimizar el tratamiento de esta patología permitiendo la identificación de la droga más eficaz y de la mejor dosis para cada paciente, en términos de efectos beneficiosos o adversos, basados en un simple genotipo. Se han realizado estudios de genes candidatos tales como *VDR*, *ER α* , *ER β* , *COL1A1* en relación con la respuesta a los fármacos antirresortivos tales como la terapia de reemplazo hormonal, el raloxifeno, los bifosfonatos. Es probable que los genes que afecten la DMO y el riesgo de fracturas sean diferentes de aquellos que afecten la respuesta a los fármacos. Estos estudios deben incrementarse definiéndose los fenotipos de la respuesta a los fármacos antirresortivos e incluyendo genes involucrados en la farmacocinética y farmacodinámica específica de las drogas (Marini F, Brandi M, *Biol Reports* 2014).

Hasta el momento, mucho se ha avanzado en la metodología para el estudio de la genética de la osteoporosis, pero los resultados todavía son muy controvertidos. Es importante que continúen los estudios para que, a edad temprana, se puedan identificar los niños o jóvenes con riesgo de desarrollar la patología y, en caso de establecida la enfermedad, se pueda elegir la medicación con la cual cada individuo pueda tener la mejor respuesta.

SIMPOSIO CONJUNTO: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)-AAOMM **Invitado especial: Dra. Teresita Bellido (USA). Representante del Consejo Directivo de la ASBMR**

Sesión 1: Resumen de la Reunión Anual ASBMR 2013

Presenta: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

Sesión 2: Esclerostina

Se discutirán las siguientes presentaciones correspondientes al Programa Científico ASBMR 2013:

Esclerostina sérica como marcador óseo (Matthew Drake, MD, PhD)

Aplicaciones clínicas y potencial terapéutico del bloqueo de esclerostina (John Bilezikian, MD)

Presenta: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

Discusión: **Dra. Luisa Plantalech, Dr. Emilio Roldán**

Sesión 3: Músculo esquelético

Se discutirán las siguientes presentaciones correspondientes al Programa Científico ASBMR 2013:

Interacción músculo-hueso: ¿es el tejido adiposo el común denominador? (Clifford Rosen, MD)

Miostatin (Se-Jin Lee, MD, PhD)

Blancos terapéuticos para la pérdida de masa muscular (Ronenn Roubenoff, MD)

Presenta: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

Discusión: **Dr. Ricardo Boland, Dr. Ariel Sánchez**

Sesión 4: Osteocitos

Se discutirán las siguientes presentaciones correspondientes al Programa Científico ASBMR 2013:

Osteocitos: células regulatorias y secretoras (Charles O'Brien, PhD)

Osteocitos en acción (Sarah Dallas MD, PhD)

Presenta: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

Discusión: **Dra. Susana Zeni, Dr. José Luis Ferretti**

Sesión 5: Beneficios y oportunidades de ser socio ASBMR; ser socio AAOMM

Resumen de las actividades desarrolladas por cada una de las Sociedades: programas de formación profesional, publicaciones científicas, programas de subsidios, becas para participación en las reuniones científicas internacionales y apoyo a jóvenes investigadores

Presenta por ASBMR: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

Presenta por AAOMM: **Dra. Virginia Massheimer**

Sesión 6: ASBMR 2014-2015 - Presentación del libro de la ASBMR

Temas destacados de las próximas Reuniones Anuales ASBMR: "Diabetes y hueso"; "Enfermedades óseas raras".

Presentación del libro *Primer of Bone and Mineral Research* (Publicación ASBMR)

Presenta: **Dra. Teresita Bellido (USA)**

CONFERENCIA: Sobre genes y genomas

Dr. Alberto Kornblihtt

IFIBYNE-CONICET y Depto. Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

El desciframiento del genoma humano y su comparación con otros genomas han revolucionado la biología. Los avances en el conocimiento de la estructura y funciones de los genes trascienden el campo científico y promueven profundos cambios en la concepción del hombre, sus relaciones familiares y sociales y la actividad productiva. La charla intentará repasar algunos conceptos básicos de biología molecular para definir genes, genomas, regiones intergénicas y regulación de la expresión genética. Se comentarán las bases moleculares de la epigenética, explicando cómo la metilación del ADN y las diversas modificaciones covalentes de las histonas influyen sobre los patrones de expresión de los genes pero no sobre su información determinada por la secuencia de bases. Se discutirán las realidades y mitos sobre la heredabilidad de los cambios epigenéticos y sus alcances. Finalmente, se comentarán las diferencias entre las enfermedades hereditarias y aquellas que, si bien pueden tener un componente genético, son causadas fundamentalmente por el ambiente. Se discutirá la realidad y mitos sobre el poder de los genes, lo heredado y lo adquirido.

SIMPÓSIO: Calidad de la formación ósea

Efectos de la hormona de crecimiento sobre el hueso en niños y adolescentes con insuficiencia hipofisaria

Dr. Hugo Boquete

Jefe Unidad de Endocrinología. Hospital T. Álvarez, Buenos Aires, Argentina. Director Unidad Académica Hospital Álvarez. Carrera de Médico Especialista en Endocrinología. Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, República Argentina.

La hormona de crecimiento (GH) ejerce fundamentales efectos a nivel del hueso y del cartílago de crecimiento a través de diferentes mecanismos. En forma directa, la GH estimula la proliferación de condrocitos y precondrocitos del cartílago epifisario, así como de osteoblastos, mientras que en forma indirecta, vía IGF1 localmente sintetizada o circulante (de origen fundamentalmente hepático), se incrementa la proliferación de condrocitos de las zonas de reposo y proliferativa, así como el tamaño de las células de la zona hipertrófica. Es evidente que el crecimiento longitudinal del hueso se produce por la acción sinérgica de GH e IGF1, que estimulan la diferenciación de precursores mesenquimáticos y la expansión clonal de condrocitos diferenciados. A nivel del osteoblasto, la GH ejercería una acción antiapoptótica a través de mecanismos independientes de IGF1; sin embargo, las principales acciones anabólicas óseas de la GH se producirían por aumento en la producción local de IGF1 y el subsiguiente efecto de este factor en la proliferación de osteoblastos.



Por otra parte, la GH potencia la secreción y el efecto de otras hormonas que actúan sobre el hueso, como los esteroides sexuales y la $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Finalmente, la acción anabólica proteica de la GH, con el consiguiente aumento de la masa y fuerza muscular, estimulan la formación del hueso (teoría del mecanostato). Los efectos beneficiosos de la combinación de un agente anabólico con la carga mecánica se evidenciarían por un descenso del umbral de remodelación ósea y por el hecho de que la carga mecánica induce la producción local de factores de crecimiento (IGF1, TGF β , PGE2, etc.), los que estimulan la función osteoblástica y aceleran la diferenciación de células osteoprogenitoras.

A partir de los efectos fisiológicos descriptos, es indudable el trascendental impacto deletéreo sobre el hueso que se observa en niños y adolescentes con insuficiencia hipofisaria. Desde hace casi un siglo se reconoce el importante retraso en el crecimiento posnatal de pacientes con deficiencia de GH (GHD), quienes alcanzan, en los casos de insuficiencia severa, tallas menores de 4 o 5 desvíos estándar por debajo de la media para edad y sexo. A partir de la introducción del tratamiento con hormona de crecimiento, extraída de hipófisis humanas desde fines de la década del 50 y desde la mitad de los 80, sintetizada por biotecnología recombinante, se ha logrado normalizar el crecimiento de estos pacientes. De todos modos, el pronóstico de talla final depende de la terapéutica temprana, el uso de posología y dosis adecuadas y del mantenimiento del tratamiento hasta el final del crecimiento sin interrupciones. Sin embargo, solo en las últimas décadas, a raíz de la observación de disminución del contenido mineral óseo en adultos con GHD, se ha prestado atención a los efectos de esta hormona sobre la calidad y correcta mineralización del hueso en los pacientes pediátricos deficitarios. En los adultos se ha referido que la edad de inicio de la deficiencia determina la gravedad de la osteopenia; por ello, en los casos en quienes la GHD ha comenzado por debajo de los 30 años, se han observado mayores deterioros en la mineralización ósea. Además, la profundidad de la GHD correlaciona con la severidad de la osteopenia. Dado que el pico de masa ósea se alcanza, normalmente, una década después de finalizar el crecimiento lineal, los pacientes con GHD que no han recibido tratamiento sustitutivo durante la pubertad presentan un menor pico de masa ósea.

El tratamiento con GH sigue un “modelo de acción trifásico” sobre el hueso, sugiriendo que los procesos de resorción y formación se producen en forma paralela, aunque con un ritmo diferente. Finalmente, se alcanza un punto de transición, donde la formación de hueso es estimulada en mayor proporción que la resorción y la masa ósea comienza a incrementarse. En general, este fenómeno se constata en adultos entre los 12 y 18 meses, mientras que en niños se ha observado aumento de la DMO a los 2 años de tratamiento. De todos modos, la dinámica de la respuesta en pacientes pediátricos no está claramente definida. En estos últimos, los marcadores de formación se incrementan y alcanzan una meseta entre los 3 y 12 meses, probablemente cuando el proceso de aposición no requiere compensar la resorción incrementada durante los primeros meses de terapéutica. Ha sido descripto que marcadores de formación, como el PICP, y de resorción, como el ICTP, alcanzarían los mayores niveles al año de tratamiento y retornarían a valores basales luego de 3 años, sugiriendo que el mayor efecto en la formación de hueso se produciría durante dicho período.

En relación con los hallazgos densitométricos, es interesante destacar el aumento de DMO, tanto lumbar como en cuello femoral, en los pacientes infantojuveniles tratados. De todos modos, en los pacientes insuficientes, estos resultados deben tomarse con prudencia, ya que con respecto al diferente grado de alteración en la masa y estructura ósea, no dependen exclusivamente del tratamiento con GH, sino también de la asociación con deficiencias de otras hormonas hipofisarias y su adecuada sustitución. Ello se pone en evidencia por la mayor prevalencia de fracturas en pacientes con deficiencias múltiples. Las distintas variables estudiadas (CMO, DMO areal y DMO volumétrica) también contribuyen a las discrepancias halladas en la interpretación de los resultados observados en distintos estudios. La mayoría de los trabajos basan la predicción de fracturas en la DMO areal; sin embargo, se ha demostrado que esta medición realmente subestima la densidad cuando se evalúan huesos de tamaño pequeño. Por tal motivo, muchos investigadores sugieren ser cautos en el análisis de resultados en pacientes con talla baja. Finalmente, los análisis de los hallazgos obtenidos debe tener en cuenta la duración de la terapéutica, en función del efecto trifásico de acción de la GH mencionado, con posible disminución a lo largo del primer año, un sostenido incremento a lo largo de 3 a 5 años y una meseta posterior.

Por último, un tema de debate actual se plantea sobre si los adolescentes con GHD requieren mantener el tratamiento luego de llegar a la estatura final. En condiciones normales, el 95% de la masa ósea se alcanza en la mitad de la tercera década de la vida; sin embargo, en los pacientes hipofisarios, debido al retraso puberal habitual en esta situación o a la deficiencia asociada de gonadotrofinas, el pico puede observarse posteriormente. El tratamiento con GH usualmente se discontinúa a los 15-17 años, cuando aún no se ha alcanzado el pico de masa ósea. Diversos estudios han mostrado que los pacientes en quienes

se mantiene o reinstituye la terapéutica sustitutiva siguen aumentando su DMO. Estos hallazgos sugieren que cuando se suspende la GH, una vez alcanzada la talla final, el paciente debería ser rápidamente reevaluado para determinar si persiste la deficiencia y, en caso de confirmarse, si el tratamiento con GH debería reinstituirse en forma inmediata. De todos modos, durante esta etapa de transición no está claro, aún, el mejor régimen posológico que debería emplearse.

En conclusión, la experiencia mundial en relación con el impacto sobre el metabolismo óseo de la GHD, confirma la importancia de su evaluación a lo largo de la vida y, en muchos casos, su efecto fundamental en la adquisición y mantenimiento de la adecuada masa y calidad del hueso desde la infancia hasta la adultez.

Dieta, nutrición y salud ósea en niños y adolescentes

Dra. Cecilia Albala

INTA/Universidad de Chile.

Existe consenso en que la mejor manera de prevenir la baja masa ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea propios de la osteoporosis es llegando a un *peak* de masa ósea óptimo, manteniendo posteriormente el equilibrio entre formación y resorción ósea y con un adecuado funcionamiento endocrino. Aunque el factor genético es probablemente el mayor determinante de la máxima masa ósea alcanzada, existen otros factores que desempeñan un papel clave en lograr este máximo posible. Durante la infancia y la adolescencia, la nutrición -especialmente el consumo de calcio y proteínas- y la actividad física son fundamentales. Asimismo, la exposición a conductas de riesgo como el cigarrillo y el consumo excesivo de alcohol atentan contra la salud ósea. El pico de masa ósea se alcanza entre los 14 y los 18 años y alrededor de los 20 años se llega al 90% de la masa ósea total.

Diferentes factores dietarios pueden afectar la salud ósea: macronutrientes (proteínas y ácidos grasos), minerales (Ca, P, Mg), micronutrientes (vitaminas ADEKC), y otros nutrientes contenidos en frutas y vegetales como fitoestrógenos y polifenoles. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han centrado en calcio y vitamina D.

Un consumo adecuado de calcio durante el crecimiento es probablemente el factor nutricional más importante para alcanzar una masa ósea máxima óptima. El reporte de la Academia de Medicina Estadounidense estima en 1.300 mg de calcio y 600 IU de vitamina D la ingesta diaria recomendada para niños y adolescentes entre los 9 y 18 años. Diversos estudios han mostrado que no más de la mitad de los adolescentes llega a esta ingesta, la cual es especialmente deficitaria en mujeres.

Las principales fuentes de calcio son, por lejos, los productos lácteos, aunque además lo contienen algunas verduras, legumbres y nueces. Por lo tanto, el consumo de leche en la dieta es crítico para alcanzar estos requerimientos, no solo por su alto contenido de calcio (110 mg/100 ml), sino también a través de nutrientes que se sabe promueven la formación de la matriz ósea como son las proteínas de alto valor biológico y las vitaminas C, D y K. Por otro lado, la absorción del calcio de la leche se ve favorecida por la presencia de lactosa y proteínas y la favorable razón calcio/fósforo.

La deficiencia de vitamina D es un importante factor de riesgo de osteoporosis fundamentalmente por ser un factor indispensable para la absorción intestinal activa del calcio. La vitamina D se obtiene a través de la dieta y por síntesis cutánea luego de exposición al sol. Del total de la vitamina obtenida, solo una pequeña proporción, no mayor del 30%, proviene de la dieta, ya que solo algunos alimentos la contienen naturalmente. Por lo tanto, en general, las necesidades de vitamina D están cubiertas por la conversión fotoquímica de 7-dehidrocolesterol, inducida por la luz solar. La industrialización ha reducido la exposición a la luz solar, lo que aumenta nuestra dependencia de las fuentes dietarias de vitamina D.

Por otro lado, el consumo de frutas y verduras ha demostrado un efecto favorable sobre la densidad mineral ósea, lo que se ha atribuido a su contenido de vitaminas, isoflavonas y polifenoles.

El estado nutricional también es un factor importante en la adolescencia: se observa mayor masa ósea en los grupos con mayor IMC.

El papel de la dieta en la salud ósea es crítico durante la infancia y la adolescencia, especialmente el aporte de calcio y vitamina D, por lo que deben maximizarse los esfuerzos para mejorarla ya que ello contribuirá enormemente a disminuir la carga de la osteoporosis en el futuro.

Referencias: 1. Caroli A, Poli A, Ricotta D, Banfi G, Cocchi D. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art. *J Dairy Sci* 2011; 94:5249-62. 2. Kevin D. Cashman Diet, Nutrition, and Bone Health. *J Nutr* 2007;137:2507S-2512S. 3. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, Mc-



Kay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010;46:294-305. 4. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al., and Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58. 5. Tucker KL. Does milk intake in childhood protect against later osteoporosis? *Am J Clin Nutr* 2003;77:101.

El laboratorio clínico en el dosaje de vitamina D

Dr. Erich Fradinger

Bioquímico. Instituto de Investigaciones Metabólicas.

El conocimiento científico y público acerca de las consecuencias de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D ha incrementado muchísimo el número de pedidos de 25(OH)vitamina D. Este número es difícil de manejar con métodos manuales en laboratorios clínicos. Se han desarrollado ensayos automáticos en distintas plataformas comerciales que facilitan esta tarea. Tales ensayos no mejoran algunos problemas ya existentes en los ensayos manuales y, más aún, se han detectado otros problemas en la cuantificación.

Entrecruzamiento con metabolitos distintos de 25(OH)vitamina D, interferencia con la proteína ligadora de vitamina D (DBP), con anticuerpos heterófilos, estandarización y linealidad son algunos de esos problemas y serán discutidos en detalle. Con la lectura de trabajos comparativos se concluye fácilmente que el valor de corte recomendado (30 ng/ml o 20 ng/ml, según los dos consensos más conocidos) no se puede extrapolar a todos los métodos por igual.

La existencia de un método de referencia internacional, de estándares de referencia internacional (SRM 972a), de calibradores de referencia internacional (SRM 2972), de programas específicos de estandarización (VitDQAP) ofrecen oportunidades de mejora muy importantes que no existían hace 5 años. A su vez, programas de control externo ya consolidados en todo el mundo (DEQAS) distribuyen muestras cuantificadas por el Método de Referencia, lo que provee una ayuda invaluable a los laboratorios inscriptos.

El conocimiento de estos problemas ayudará a la comunidad médica a evaluar con precaución el resultado de un paciente, dependiendo del método con que se haya realizado.

VIERNES 22 DE AGOSTO

SIMPOSIO: Sarcopenia

Sarcopenia: definición e impacto

Dr. Osvaldo Messina

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

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo aumentado de presentar caídas, discapacidad física, calidad de vida deficiente y mayor mortalidad. El Grupo de Trabajo europeo sobre sarcopenia en personas de edad avanzada (EWGSOP) elaboró una definición clínica práctica y criterios diagnósticos de consenso de la sarcopenia relacionada con la edad. Y recomienda utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente para su diagnóstico (Tabla 1). La justificación del uso de dos criterios es la siguiente: la fuerza muscular no depende exclusivamente de la masa muscular y la relación entre fuerza y masa no es lineal. Por lo tanto la definición exclusiva de sarcopenia en relación con masa muscular es demasiado estrecha y podría tener una utilidad clínica limitada. El término dinapenia resulta más idóneo para describir la pérdida de fuerza y función muscular asociada a la edad.

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

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

Los mecanismos que originan la sarcopenia se grafican en la Figura 1. Las Tablas 2 y 3 expresan las categorías de la sarcopenia.

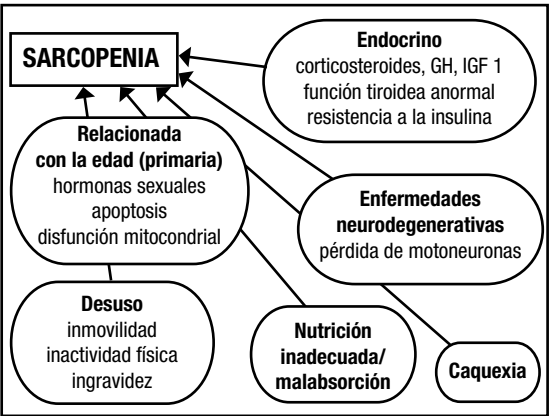


Figura 1. Mecanismos de la sarcopenia.

Tabla 2. Categorías de sarcopenia según la causa.

Sarcopenia primaria	
Sarcopenia relacionada con la edad	Ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento
Sarcopenia secundaria	
Sarcopenia relacionada con la actividad	Puede ser consecuencia del reposo en cama, sedentarismo, decondicionamiento y situaciones de ingravidez
Sarcopenia relacionada con enfermedades	Se asocia a un fracaso orgánico avanzado (cardíaca, pulmonar, hepática, renal, cerebral), enfermedades inflamatorias, neoplasias o enfermedades endocrinas
Sarcopenia relacionada con la nutrición	Es consecuencia de una ingesta dietética insuficiente de energía y/o proteínas como ocurre en caso de malabsorción, trastornos digestivos o uso de medicamentos anorexígenos

Tabla 3. Estadios conceptuales de la sarcopenia según EWGSOP.

Estadio	Masa muscular	Fuerza muscular	Rendimiento físico
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓↓↓	↓	Or ↓
Sarcopenia grave	↓↓↓↓	↓	

Tabla 4. Técnicas de medición de la masa, fuerza y función muscular en investigación y en la práctica clínica^a.

Variable	Investigación	Práctica clínica
Masa muscular	Tomografía computarizada (TC)	ABI
	Resonancia magnética (RM)	DEXA
	Absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) Análisis de bioimpedancia (ABI) Cantidad total o parcial de potasio por tejido blando sin grasa	Antropometría
Fuerza muscular	Fuerza de presión manual	Fuerza de presión manual
Rendimiento físico	Flexoextensión de la rodilla	
	Flujo respiratorio máximo	
	Serie corta de rendimiento físico (SPPB)	SPPB
	Velocidad de marcha	Velocidad de marcha
	Prueba cronometrada de levantarse y andar	Prueba de levantarse y andar
	Test de capacidad de subir escaleras	

^aConsulte en el texto la descripción y las referencias sobre las técnicas de medición.



Las técnicas de medición de la masa y fuerza musculares se grafican en la Tabla 4.

La masa muscular puede ser evaluada por DXA, por tomografía computarizada, análisis de bioimpedancia (ABI), y la fuerza muscular por fuerza de prensión manual (*grip strength*) o flexoextensión de la rodilla. El rendimiento físico se evalúa por velocidad de marcha, o prueba cronometrada de levantarse y andar.

La sarcopenia se asocia con síndromes como caquexia relacionada con malignidades y con el *síndrome "frailty"* (fragilidad asociada a senilidad).

Su prevalencia oscila entre 11 y 50% en personas mayores de 80 años y se estima que afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, cifra que crecerá en las próximas décadas con la mayor expectativa de vida de la población. Por supuesto que la sarcopenia está relacionada con caídas, desnutrición, menores niveles de vitamina D y menor movilidad con mayor propensión a fracturas.

El tratamiento actual se basa en medidas nutricionales, en mantener niveles adecuados de vitamina D y terapia física con programas de ejercicios activos. En un futuro no muy lejano existirán tratamientos específicos basados en el bloqueo de la miostatina.

El papel de la nutrición, el ejercicio y las hormonas en la prevención y manejo de la sarcopenia

Dr. Hans L. Porias Cuéllar

Endocrinólogo y biólogo de la reproducción. México.

La sarcopenia es el resultado final de las acciones catabólicas del cuerpo humano. Este trastorno debería detectarse oportunamente con el objeto de iniciar las medidas terapéuticas y preventivas necesarias, para así evitar la pérdida de masa muscular. En este proceso se ve afectada la síntesis de proteínas mediante diversos elementos que contribuyen a lo que finalmente es un daño oxidativo irreversible. Hay grandes diferencias entre la etapa de crecimiento y desarrollo y lo que sucede en el envejecimiento. La primera etapa se caracteriza por ser un proceso anabólico, mientras que en la segunda el acúmulo de los años va ocasionando regresiones sobre la masa muscular predisponiendo a un estado constante de fragilidad.

Este mecanismo de degradación muscular se ve agravado por el sedentarismo y la deficiente nutrición. Tales hechos son consecuencia de una disminución en la cantidad y calidad de las fibras musculares, particularmente las de tipo 1, en donde ocurre una menor respuesta de la placa neuromuscular por la reducción de células satélite, las cuales son realmente las transmisoras de los mensajes hormonales. Por otra parte, dado que la contractilidad depende de la producción de ATP en las mitocondrias durante el envejecimiento, el ADN mitocondrial y la síntesis proteica se ven disminuidos, dando como resultado una reducción oxidativa hasta en un 50%.

Ejercicio o actividad física. Así como existen elementos determinantes en la sarcopenia como la deficiencia nutricional o el déficit de hormonas, las personas que mantienen una actividad física apropiada tendrán un menor impacto que los sedentarios sobre la masa muscular. Sin embargo, otros factores independientes también intervienen en el desarrollo de la sarcopenia, como la disminución de las fibras musculares de la placa neuromuscular y las células satélites. Evidentemente, el ejercicio es considerado parte de la terapia, aunque por sí solo representa más una medida preventiva.

Elementos nutricionales. Si se encuentra presente algún padecimiento que impida una adecuada alimentación o absorción de los nutrientes, entonces aparecerá un estado catabólico predominante. Una apropiada nutrición durante la niñez y la juventud se verá reflejada en la calidad de la masa muscular durante la etapa de adulto. El aporte de proteínas es de poco valor en presencia de una sarcopenia ya establecida, aun cuando en estos casos resulte obvio el insistir en un mayor aporte calórico.

Aporte hormonal. Está plenamente establecido que la hormona de crecimiento (GH) –fundamental en la formación de músculos y huesos durante el crecimiento– sufre paulatinamente un descenso que se acompaña de la reducción de IGF1. Desde la introducción de la GH recombinante se ha logrado evidenciar en diferentes estudios el beneficio en la adquisición de una mayor masa muscular y fuerza.

Si además consideramos que en el varón la producción de testosterona se reduce conforme avanza la edad, entonces es lógico pensar que su administración generará cambios positivos. Es importante resaltar que estas alternativas hormonales deben ser empleadas antes de que el proceso de sarcopenia avance a niveles irreversibles.

Es indispensable entender que estos esquemas de tratamientos hormonales confieren un efecto más preventivo que curativo una vez considerada la posibilidad diagnóstica de la sarcopenia.

Son diversos los reportes que han demostrado la respuesta muscular mediante el incremento de

fibras y núcleos en miofibrillas, además de aumentar el número de células satélite. La síntesis de proteínas genera un balance de nitrógeno positivo. Los receptores de andrógenos son el mecanismo principal para la formación de ADN y así ocasionar el crecimiento muscular. En estudios similares, la aplicación de hormona de crecimiento minimiza la acción catabólica, genera síntesis de colágeno y actúa además en los huesos al fortalecerlos. Finalmente, se observan interesantes interacciones entre GH, IGF1 y el receptor de andrógenos.

Aunque no existe un consenso en relación con la duración y la dosis con GHr, es nuestro sentir que cada caso debe ser individualizado.

Se ha demostrado cómo la administración de GHr o de testosterona logra cambios estructurales. Por un lado, la administración de enantato de testosterona durante 20 semanas aumenta las miofibrillas y las células satélites. Por el otro, la aplicación de diferentes dosis de GHr ocasiona mayor masa muscular, por lo que puede considerarse como alternativa preventiva y terapéutica en la reducción de la masa muscular.

Los posibles riesgos y efectos adversos del tratamiento con ambas hormonas ya han sido plenamente establecidos, y de hecho pueden nulificar la posibilidad del tratamiento. El cáncer prostático es un ejemplo determinante para la contraindicación de este tratamiento. El médico deberá valorar, entre otros, el antígeno prostático cada 3 meses para tener la certeza de que el paciente está seguro de riesgos.

Obviamente, la vitamina D₃ es otro factor que, sumado a los tratamientos anteriores, potenciaría los efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento de la sarcopenia. Asimismo, debe insistirse en que, en muchos casos de sarcopenia, no hubo una adecuada prevención, lo que derivó en el desarrollo de esta desafortunada patología.

Vitamina D y músculo

Dr. Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología. Rosario, República Argentina.

Desde la antigüedad, el sol ha sido considerado fuente de salud y fuerza muscular.

Recientemente se han investigado los mecanismos de señalización de la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, en el tejido muscular, cuyos efectos son:

A) Genómico

- Induce la síntesis proteica *de novo*
- Regula la proliferación celular
- Induce la diferenciación de las fibras musculares

B) No genómico

- Activación de proteína quinasa C (PKC)
- Incrementa el *pool* de calcio intracelular

No se duda hoy de que la vitamina D es un factor necesario para el desarrollo, la integridad y la función del tejido muscular.

Con la edad, la función muscular disminuye. La edad sería un factor determinante de la disminución de la expresión del receptor de vitamina D (VDR) independientemente de los niveles séricos de 25(OH) vitamina D. Esto sugiere que la declinación de la fuerza muscular relacionada con la edad, observada en varios estudios, podría explicarse en parte por la expresión disminuida del VDR.

La miopatía causada por deficiencia severa de vitamina D se reconoce en la clínica por dolor esquelético difuso, debilidad muscular proximal e hipotonía (más acentuada en miembros inferiores). El electromiograma muestra reducción en la velocidad de conducción, y la biopsia revela atrofia de las fibras musculares tipo II, espacio interfibrilar ensanchado e infiltración de grasa, fibrosis y gránulos de glucógeno. Así como se reconoce una miopatía en el hiperparatiroidismo primario, se piensa que el hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D puede agravar la miopatía.

Actualmente se le da mucha importancia a la sarcopenia como parte del síndrome de fragilidad en pacientes viejos. Es una condición clínica asociada al envejecimiento y se caracteriza por una reducción del número de fibras musculares tipo I y II, con marcada atrofia de estas últimas. A partir de los 50 años se observa pérdida de masa muscular (1-2% anual), disminución del número de fibras musculares, atrofia de fibras musculares tipo II y neuronas motoras, e infiltración de las fibras musculares por material no contráctil.



Es importante evaluar al paciente en consultorio, por ejemplo con el índice de fragilidad utilizado en el *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF):

1. Pérdida de peso
2. Dificultad para levantarse de la silla 5 veces, sin ayuda de los brazos
3. Autoinforme de que tiene menos energía y fuerza.

Varios estudios han comprobado el efecto positivo de la suplementación con vitamina D sobre la fuerza muscular en sujetos mayores, aunque algunos pocos trabajos son discordantes en este sentido.

Tanto una revisión Cochrane como un metanálisis han comprobado que la suplementación con vitamina D, especialmente en ancianos institucionalizados, previene las caídas y las fracturas por fragilidad.

La *Guía Práctica sobre Vitamina D* de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (Rev Arg Endocrinol Metab 2013) recomienda suplementar con 1.000-2.000 UI diarias a mujeres posmenopáusicas y sujetos mayores.

CONFERENCIA: Fisiopatología y tratamiento de la hipofosfatasia

Dr. José Luis Millán

Profesor, Sanford Children's Health Research Center, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla CA 92037, USA.

La hipofosfatasia (HPP) es un error innato del metabolismo causado por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la fosfatasa alcalina tejido no específica (TNAP). Esta enfermedad puede clasificarse de acuerdo con la edad en la que los primeros signos son aparentes (perinatal, infantil, de la niñez y adulta). Un tipo particular es la odontohipofosfatasia, en la que solo los dientes están afectados, sin manifestaciones óseas. Los pacientes con las formas perinatal e infantil frecuentemente fallecen con raquitismo severo, hipercalcemia y, en ocasiones, convulsiones que responden parcialmente a la administración de vitamina B₆. El defecto bioquímico primario en HPP es una deficiencia de la actividad catalítica de la TNAP, que conlleva una elevación de los niveles séricos de pirofosfato inorgánico (PPi), que es un potente inhibidor de la calcificación ósea. Hasta el momento, el manejo de la HPP ha sido sintomático y/u ortopédico. Sin embargo, el uso de una terapia de reemplazo enzimático con TNAP modificada para ser más ávida hacia el tejido óseo (asfotasa alfa) ha mostrado resultados excelentes en estudios preclínicos usando un modelo de HPP infantil de ratón, donde la administración de TNAP dirigida específicamente al mineral óseo aumentó la supervivencia y previno las convulsiones, el raquitismo y las anomalías dentarias (normalizando la dentina, el cemento acelar y los defectos del esmalte). Varios estudios de investigación clínica utilizando dicho tratamiento en niños menores de 3 años con HPP potencialmente letal demostraron que su uso lleva a la resolución de las manifestaciones óseas de HPP, así como a la mejoría en la función motora y respiratoria. Nuestros estudios actuales se centran en elucidar la fisiopatología de ciertas complicaciones de la HPP que aún no comprendemos, tales como la craneosinostosis y la nefrocalcinosis, así como en la caracterización de nuevos modelos de ratón que presentan manifestaciones clínicas semejantes a la HPP del adulto, para poder explorar alternativas de tratamiento de esas formas más leves de la enfermedad, que no dejan de ser debilitantes.

CONFERENCIA: Obesidad, diabetes y su impacto sobre la salud ósea y la osteoporosis

Dra. Cecilia Albala

INTA/Universidad de Chile.

La osteoporosis y la diabetes constituyen en la actualidad importantes problemas de salud pública. Con una prevalencia en aumento a nivel global, especialmente en personas mayores, en un mundo que envejece aceleradamente, se espera una también creciente carga de enfermedad por estas causas. La disminución de la densidad ósea con la edad, sumada al aumento de la incidencia de caídas, produce el incremento relacionado con la edad de la incidencia de fracturas. Hasta el 70% de las fracturas en personas mayores de 65 años son atribuibles a la osteoporosis. Por otra parte, la obesidad constituye una pandemia que afecta a todos los grupos de edad y es el más importante factor de riesgo para diabetes.

Numerosos estudios han mostrado que la obesidad es un factor protector para la osteoporosis evidenciando que, a mayor índice de masa corporal (IMC), mayor es la densidad mineral ósea (DMO), relacionado con una mayor masa corporal y masa grasa.¹ En un estudio previo de corte transversal,² encontramos que la obesidad era un factor protector de osteoporosis (OR=0,43 para columna lumbar y OR=0,36 para cuello femoral). Posteriormente, en un seguimiento de 5 años,³ confirmamos este hallazgo con una incidencia de osteoporosis menor en obesos que en no obesos (RRR=0,84, 95%; CI 0,79-0,89). Asimismo encontramos alta correlación entre DMO e índice de masa muscular apendicular (hombres $r=0,43$, mujeres $r=0,51$). El riesgo de osteoporosis se asoció fuertemente con sarcopenia (RRR=3,62; 95%; CI 2,08-6,33, $p<0,01$) y dinamometría de mano (RRR=2,68; 95%; CI: 1,20-5,66, $p<0,01$) pero no con niveles plasmáticos de vitamina D (RRR=1).

Aunque la mayor parte de los estudios coinciden en el efecto protector de la obesidad, algunos han mostrado un efecto negativo sobre el hueso, producido por un aumento de grasa en la médula ósea que ejercería un efecto lipotóxico sobre los osteoblastos a través de adipocinas.⁴

En el caso de la diabetes, también se observa aumento de DMO (5-10%) en relación con los no diabéticos. Sin embargo, aunque existe evidencia de mayor frecuencia de osteoporosis en diabéticos tipo 1, se observa menor frecuencia en diabéticos tipo 2. Por el contrario, en ambos casos, el riesgo de fracturas está aumentado.⁵ Para una DMO determinada, el riesgo de fractura está aumentado entre 50 y 90% en sujetos diabéticos. Esta contradicción puede ser explicada por diferencias en el tamaño corporal y la masa grasa, ya que los sujetos con diabetes tipo 2 son generalmente obesos. El aumento del riesgo de fracturas se debe a debilitamiento de la microarquitectura del hueso (aumento de porosidad cortical y disminución del hueso trabecular) y aumento de caídas en adultos mayores. Otra causa que se ha planteado para explicar el aumento de riesgo de fracturas en la diabetes es el efecto de productos finales de glicación avanzada (AGEs), los cuales aumentan exponencialmente con la edad y están involucrados en la patogénesis de la diabetes. Los AGEs aumentan el riesgo de fractura por inhibición de la mineralización ósea a través de su efecto en la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, deteriorando así la calidad del hueso.⁶

El aumento del riesgo de fracturas en diabéticos tipo 2, aun con DMO elevadas, hace que los instrumentos existentes (DXA, FRAX) lo subestimen, lo cual debe ser considerado en la práctica médica.

Referencias: 1. Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, Hochberg MC, Waldstein SR, Orwig DL. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos* 2014; 9:175. 2. Albala C, Yáñez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:1027-32. 3. Albala C, Sánchez H, Lera L, Salas F, Cea X, Fuentes A, Arroyo P. Body composition and 5y incidence of osteoporosis in Chilean elders. *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl. 1): S69. 4. Sudhaa S, Tandon VR, Mahajan S, Mahajan V, Mahajan A. Obesity: Friend or foe for osteoporosis. *J Midlife Health* 2014; 5:6-9. 5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:427-44. 6. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011; 2:41-8.

SIMPÓSIO: Enfermedades inflamatorias y salud ósea

Regulación de la tolerancia inmunológica en modelo experimental de artritis

Dra. Sara Feldman

Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, República Argentina.

La artritis reumatoidea (AR) es una patología crónica inflamatoria de naturaleza autoinmune que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones y la erosión de cartílagos y huesos yuxtaarticulares. Mientras que su etiología es parcialmente comprendida, se sabe que es multifactorial y que se altera el balance de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Histológicamente se caracteriza por presentar una hiperplasia invasiva de la membrana sinovial, neoangiogénesis y un infiltrado de células mononucleares. El proceso inflamatorio promovería la activación de peptidilarginina deiminasa (PAD): esto produciría que se generen proteínas citrulinadas en el sinoviotelio, entre ellas las del colágeno tipo II, las que promoverían la maduración de células B en el sitio de inflamación y la producción de auto-anticuerpos. Estos anticuerpos anti proteínas citrulinadas se convierten entonces en altamente específicos para AR y se detectan en más del 80% de los pacientes con esta enfermedad. El aumento de citoquinas proinfla-



matorias producidas por el fenómeno inflamatorio pueden inducir aumento de la actividad osteoclástica, con lo cual se afectaría el metabolismo óseo. Se sabe que en la progresión de la enfermedad ocurre un desequilibrio de la galectina-3 (Gal-3), lectina asociada a procesos pro-inflamatorios, modulando el patrón de producción de citoquinas y quimioquinas en fibroblastos sinoviales; estas células son una fuente importante de galectina-3, la cual a su vez las estimula a secretar quimioquinas, citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas favoreciendo el reclutamiento de células mononucleares y la persistencia de la inflamación y destrucción de la articulación. En el LABOATEM se ha puesto a punto un modelo de artritis inducida por antígeno en conejos hembras de la línea New Zealand (A), el que reproduce en aspectos clínicos, anatomopatológicos y bioquímicos los encontrados en AR. En busca de estrategias terapéuticas para el tratamiento de la artritis obtuvimos evidencias preliminares de que un tratamiento que promovería la tolerancia inmunológica podría disminuir el estado alterado a nivel clínico e histológico de los animales con A: normalmente, el sistema inmune del tracto intestinal (GALT, las siglas en su acepción en inglés *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) diferencia aquellos antígenos hacia los que debe generar una respuesta inmune activa (microorganismos invasores) o bien una de tolerancia frente a antígenos alimentarios solubles. La tolerancia inmunológica es el mecanismo por el cual el sistema inmune previene la auto-reactividad y por ende las enfermedades autoinmunes. La tolerancia inmunológica puede ser inducida mediante el tratamiento crónico y sistematizado por vía oral del antígeno hacia el cual se pretende generar tolerancia. El mencionado proceso se iniciaría en el GALT, el que se compone de epitelio mucoso y su correspondiente lámina propia, las placas de Peyer (PP) y los nódulos linfáticos mesentéricos. Las PP son esenciales para la respuesta inmunitaria de las mucosas y para la tolerancia oral de antígenos solubles. Son ricas en células con propiedades tolerogénicas, se producen tanto células del tipo linfocitos T reguladores (Treg) como células dendríticas (CD). Las CD presentes en el GALT son los actores principales de la tolerancia oral en bajas dosis. Captan estos antígenos administrados oralmente y los presentan a los linfocitos T en PP y en los nódulos linfáticos mesentéricos para generar Treg. Promovimos en nuestro modelo de conejos con A, la inducción de tolerancia oral (TO), pretendiendo conseguir la supresión de la reactividad del sistema inmune hacia el colágeno mediante la ingesta oral, crónica y repetitiva, de ese mismo antígeno, hidrolizado enzimáticamente. La predigestión de las proteínas asegura una idéntica composición de péptidos en el tracto gastrointestinal, independientemente de las características digestivas de cada ser vivo que recibiera el tratamiento. En el grupo tratado se redujo la inflamación, el grado de infiltrados de células mononucleares en las membranas sinoviales y disminuyeron significativamente los niveles de citoquinas proinflamatorias, pero -si bien los resultados fueron alentadores- observamos que existían animales no respondedores al tratamiento. Paralelamente se debe considerar que, en los últimos años, los estudios genéticos y epidemiológicos indican una correlación entre los bajos niveles de la vitamina D y la aparición o las manifestaciones de enfermedades autoinmunes, por lo que decidimos considerar la vitamina D como uno de los factores que podría participar en la autotolerancia. Se sabe que la mayoría de las células del sistema inmune, incluidos los macrófagos, linfocitos B y T, neutrófilos y CD poseen receptor de la vitamina D (VDR). Se decidió investigar si el tratamiento con vitamina D₃ (colecalfiferol [D]), podría sinergizar el efecto de TO en nuestros conejos A, evaluando el proceso a nivel clínico, bioquímico y anatomopatológico. Se seleccionó el colecalfiferol, en lugar del metabolito activo de la vitamina, para evitar potenciales procesos de hipercalcificación. Se sabe, además, que los macrófagos activos poseen la enzima alfa-1-hidroxilasa, encargada de transformar el precursor en el metabolito activo de la vitamina D. Los resultados fueron alentadores, ya que se observaron efectos sinérgicos sobre el tratamiento de inducción de la tolerancia oral, obteniendo en todos los animales con A que recibieron el tratamiento dual (inducción de la tolerancia por la ingesta crónica con hidrolizados enzimáticos de colágeno + tratamiento con colecalfiferol) efectos beneficiosos: disminuyeron significativamente los scores clínicos, los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón-gamma, así como los anticuerpos del tipo IgG anticitrulina, en un 100% de los animales considerados. Al estudiar la expresión de galectina-3 en extractos proteicos de membranas sinoviales se observaron valores significativamente menores que en los grupos que recibieron los tratamientos por separado o ningún tratamiento. Los estudios histológicos también mostraron marcadas diferencias, ya que se observaron disminuciones en el grado de infiltrado plasmolinfocitarios, llegando incluso en algunas muestras a observarse casi nulo nivel de infiltrados mononucleares. Otros autores han presentado evidencias de que la inducción de tolerancia oral podría generar efectos beneficiosos para el tratamiento de modelos experimentales con artritis: generalmente, los experimentos han mostrado prevenir el desarrollo del proceso patológico ya que fueron suministrados concomitantemente con el desarrollo de la patología. En nuestros experimentos hemos realizado los tratamientos una vez que la patología se encontraba instalada. Todo ello nos induce a propo-

ner que la vitamina D podría sinergizar el proceso de inmunotolerancia oral inducida por la ingesta crónica de hidrolizados de colágeno, y debería considerarse como una potencial terapia frente al desarrollo de patologías inflamatorias articulares de naturaleza autoinmune. La deficiencia en vitamina D es común en pacientes con AR; sin embargo, aún no se ha podido dilucidar si la deficiencia en esta vitamina es una causa o una consecuencia de la enfermedad. La amplia variedad de efectos moduladores de la vitamina D en la respuesta inmune sugiere que puede ser una promesa terapéutica en el tratamiento de enfermedades de naturaleza autoinmune y debería considerarse como una hormona pleiotrópica. Proponemos que se considere este tratamiento como una estrategia sencilla, de bajo costo, reafirmandonos en nuestra propuesta, dada la ausencia de efectos colaterales indeseables que presentaría este tratamiento. Futuros estudios a nivel de la respuesta de Treg brindarían mayores respuestas a nivel de los mecanismos involucrados.

Artritis reumatoidea y masa ósea

Dr. Juan José Scali

Jefe de Unidad de Reumatología, Autoinmunidad y Osteología. Hospital General Universitario Carlos G. Durand, Buenos Aires.

Barwell describió por primera vez el compromiso óseo en AR, destacando la osteoporosis yuxtaarticular (anormalidad radiológica temprana) así como la osteoporosis generalizada como el hallazgo en esta enfermedad. Algunos estudios más sofisticados y específicos como DXA permitieron confirmar tal pérdida ósea generalizada, cuya patogenia aún no se ha aclarado totalmente. Se consideró generada por el incremento local de la vascularidad o debida a mediadores de la inflamación presentes en AR (p. ej., las citoquinas) o también por la reducida movilidad, no olvidando los fármacos como los glucocorticoides o el metotrexato (MTX) que están implicados también en esa pérdida ósea. Tras el estudio del *turn-over* óseo en AR y con histomorfometría, se demostró un riesgo mayor y temprano de fracturas. En este punto se debe ser cauteloso con los datos de correlación entre mediciones de actividad de enfermedad o marcadores bioquímicos de actividad de metabolismo óseo y masa ósea. Los métodos de medición no siempre son comparables como comparar sitios apendiculares (p. ej., radio distal) con masa ósea a nivel axial. Además, tanto la enfermedad como la terapéutica afectan diferentes sitios del esqueleto con severidad variable y diferente. No existe un método de referencia (*gold standard*) para ello, y muchos dan resultados conflictivos en algunos individuos. Hay variaciones diurnas de niveles de algunos marcadores (p. ej., los *cross links* urinarios de colágeno) y efecto de los de depósito (p. ej., la osteocalcina sérica, que puede modificarse por un parcial *breakdown* a 30 °C). También es difícil comparar formación ósea (marcadores séricos) con resorción ósea (usualmente urinarios). La histomorfometría involucra la biopsia ósea que también es diferente según el sitio corporal y da limitada información específica para tomar en oportunidades las decisiones correctas. En reumatología se utilizan las Rx simples, que sirven para monitorizar cambios de daño articular, erosiones y estrechamiento del espacio articular con sistemas de *scoring* específicos (p. ej., de Larsen, Sharp, Van der Hejde y Genant) generando igualmente variables interpretativas y técnicas que requieren métodos automatizados y digitales con unión a computadoras u ordenadores (PC). DXA es la elección actual para monitorizar osteoporosis. La RM está en desarrollo y muy limitada a los estudios de investigación. Los pacientes con AR en general tienen un 11% menos de masa ósea en columna lumbar que la población normal en igual edad comparativa. Las manos y pies son los sitios más tempranos de afectación en AR y reflejan los cambios de severidad y progresión que correlacionan con la PCR plasmática basal e inversamente con la duración de enfermedad. Reid y col. demostraron que los pacientes con AR pierden 3,7% de calcio por año y, si están bajo toma de esteroides con dosis menores de 5 mg/día, son protectores de pérdida y con mayor dosis son perdedores importantes no olvidando que la duración y la dosis acumulativa también son factores esenciales. Para Laan y col. iguales conceptos serían aplicables con dosis menores y mayores de 7,5 mg/día de esteroides. Los estudios longitudinales demuestran que las pérdidas son tempranas predominantes dentro del 1er año. Los niveles de vitamina D también han estado implicados en la patogenia. Los marcadores de formación ósea dan resultados conflictivos en AR. No es claro si la osteoporosis en AR es secundaria a una reducida tasa de recambio óseo o si la tasa de formación ósea está elevada y es insuficiente para mantener la tasa de resorción.

Shimizo y col. concluyeron que hay elevado recambio óseo en AR en la zona yuxtaarticular. Sabemos que el sexo y el *status* menopáusico, la actividad de la enfermedad, la duración de esta y la reducida movilidad y función articular están implicados también en este proceso que acontece en la AR. Se suma además un riesgo de caídas aumentado (el riesgo de fracturas pélvicas encontrado fue alto: RR: 2,56), que



aumentaba con la edad, con la edad al diagnóstico, con la incapacidad y la deambulaci3n comprometida, con el uso de esteroides y la estructura delgada. Considerando el elevado riesgo de fractura en pacientes con AR, debe considerarse una evaluaci3n sist3mica del riesgo de fractura usando FRAX, la severidad de la enfermedad y la duraci3n de esta. El 3ndice de GFRC (*Garvan Fracture Risk Calculator*) nos ayuda cuando los pacientes reportan ca3das recientes. La etiolog3a del elevado riesgo fracturario en AR es multifactorial y sobreimpuesto e independiente de la DMO y otros factores de riesgo cl3nico para fracturas, incluido el uso de GC. La AR est3 incluida como factor cl3nico de riesgo independiente para el c3lculo de riesgo de fracturas en el algoritmo del FRAX. Las fracturas de estr3s se hallaron en el 0,8% de los pacientes con AR, resultan dif3ciles para diagnosticar y se relacionan con el uso de glucocorticoides pero no con la DMO.

En 1997, el receptor activador del NFkB (*nuclear factor-kappa-B ligando* (RANKL)/RANK/*osteoprotegerin* (OPG) *pathway*) fue identificado como una v3a crucial molecular del acoplamiento entre los osteoblastos y los osteoclastos.

M3ltiples citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento de las c3lulas inmunes, tales como c3lulas T y B, fibroblastos, c3lulas dendr3ticas y macr3fagos, directa o indirectamente regulan la actividad del osteoblasto y del osteoclasto a trav3s de producir o influir en la producci3n del RANKL/RANK/OPG, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interfer3n- γ (IFN γ), e interleuquinas (como las IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, e IL-23) y la v3a de se3alizi3n del Wnt comprometiendo al Dkkopf (DKK), esclerostina y a la BMP.

Por lo tanto, el acercamiento terap3utico de la osteoporosis en AR se basar3 en controlar la actividad de la enfermedad, el uso de agentes activos en el hueso como calcio y vitamina D, HRT, bifosfonatos, o denosumab, sin olvidar el efecto t3xico de los DMARDs como el MTX, que reduce seg3n estudios en ratas, en un corto per3odo, un 60% las tasas de formaci3n 3sea y lleva a osteopenia. Los futuros estudios con nuevos agentes terap3uticos en AR deber3an incluir mediciones de masa 3sea como medida evolutiva permitiendo aclarar qu3 agentes tienen m3s potencial para controlar enfermedad y tambi3n prevenir la p3rdida 3sea.

SÁBADO 23 DE AGOSTO

CONFERENCIA: Testosterona como factor de prevención de patología ósea en el varón**Dr. Hans L. Porias Cuéllar***Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción. Expresidente y Fundador de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral y Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. México*

Las hormonas representan un valor inequívoco para que, durante el crecimiento del varón, se logre una calidad del hueso. El resultado es individual ya que los factores genéticos son determinantes y las variaciones ocurren por distintas hormonas como son la hormona de crecimiento (GH), el factor de crecimiento 1 (IGF1) y los niveles de testosterona en el varón. Obviamente, la calidad nutricional, el calcio, la vitamina D y el ejercicio influyen en la formación ósea, en el grosor cortical y en la densidad de las trabéculas.

Generalmente se alcanza el máximo desarrollo óseo antes de los 30 años, y después de una etapa de estabilidad se inicia el descenso como respuesta lógica al paso del tiempo. Esta reducción es multifactorial y suele iniciarse entre los 50 y los 60 años pero, si se destaca una menor producción hormonal, el desgaste óseo puede ser exacerbado y más acelerado.

No se ha logrado establecer de manera rutinaria la medición de testosterona total, testosterona libre e IGF1, lo cual significa una irremediable pérdida en el número de diagnósticos oportunos. De hecho, la mayoría de los pacientes varones con osteoporosis son tratados cuando el proceso ya está muy avanzado o cuando ha ocurrido una fractura.

Uno de cada cuatro hombres mayores de 50 años tendrá fracturas relacionadas con osteoporosis. Si el número de eventos es menor que en la mujer, se debe lógicamente al mayor desarrollo de masa ósea en los varones. Se ha logrado establecer valores porcentuales de fracturas relacionadas con una menor producción de testosterona (20% vertebrales y 50% de cadera).

Si estos casos hubieran sido diagnosticados y tratados con testosterona, el porcentaje se hubiera reducido considerablemente.

Existen diversos reportes en los cuales la administración de testosterona en diversas presentaciones incrementa la densidad mineral ósea (DMO). En un metanálisis se calcula un incremento de la DMO de hasta un 2,7% a nivel vertebral.

En un análisis realizado en varones se observó la estrecha correlación que existe entre la deficiencia de testosterona, los niveles bajos de E2 y la fractura de cadera.

También hay reportes que demuestran la deficiente aromatización de andrógenos a estrógenos, cuya consecuencia es una menor masa ósea y mayor riesgo de fracturas. Se entiende como paralelismo el concepto de que una menor masa muscular conllevará una menor DMO, y, por ende, el riesgo de fractura patológica será mayor.

En los últimos años ha quedado claro el hecho de que el hombre durante el envejecimiento va reduciendo gradualmente sus niveles hormonales, aunque no de forma tan pronunciada y evidente como la mujer menopáusica. Debido a sus efectos sobre el hueso, se debe considerar la administración de testosterona como un protector óseo ya que estimula la mineralización y reduce la resorción.

Además de los beneficios metabólicos, emocionales y sexuales del tratamiento hormonal con testosterona, no debemos soslayar la idea de buscar intencionadamente este problema y tratar a los varones de 50 años en adelante en los cuales la deficiencia parcial de andrógenos es diagnosticable.

¿Cómo debemos interpretar el mecanismo de acción de la testosterona en los huesos?

Regresamos al principio “básico”: los huesos de los varones son considerablemente de mayor masa, grosor cortical y trabecular que en las mujeres.

La acción de la testosterona es “dual”. Por un lado, la aromatización de andrógenos da lugar a la producción de estradiol (E2), la cual tiene un efecto antiresortivo, y, por otro lado, la testosterona tiene una acción directa hacia los osteoblastos. Aun así debemos de considerar que la testosterona debe ser tomada en cuenta como preventiva y no como tratamiento ante el riesgo de fracturas. La testosterona ejerce una acción “bloqueadora” de la actividad osteoclástica del E2.

Se han reportado niveles bajos de testosterona en varones con osteoporosis. En un grupo de 26 pacientes con osteoporosis, los valores bajos de testosterona no fueron demostrables, pero sí los valores mínimos o nulos de E2. Por ello, se sugiere realizar determinaciones de E2 en los estudios efectuados a los varones. Existen múltiples publicaciones en las cuales se resalta el nivel bajo de testosterona en osteoporosis, enfermedad cardiovascular, diabetes e incluso en cáncer de próstata.



La presencia de receptores de andrógenos (AR) en los osteoblastos ya ha sido precisada en varios estudios, y es a través de ellos que la testosterona influye en las acciones proliferativas.

La unión de andrógenos al AR causa disociación de proteínas de “alta potencia” que se transportan desde el citosol al núcleo para unirse a una secuencia del ADN y regular la transcripción genética. Esto se traduce en un aumento de la síntesis del ARN mensajero y que, trasladado a los ribosomas, produce proteínas específicas. Por otro lado existen acciones independientes del ADN, ya que AR da lugar a diversas señales de transducción de proteínas en el citoplasma tales como transporte de iones, que puede producir diversos efectos, como fosforilaciones que actúan como capacidad energética intracelular.

En resumen, las acciones duales de la testosterona, ya sea por sus efectos directamente ejercidos por su unión con AR, o de manera indirecta a través de su aromatización para producir E2, son factores que pueden reflejar el beneficio en la calidad ósea. Por ello, debe considerarse el uso oportuno de testosterona en el varón, antes y durante la etapa de envejecimiento.

Pensemos además en las acciones favorables de la testosterona en otras áreas, siempre cuidando los posibles riesgos.

En la mayoría de los casos no tratados siempre sobresale el temor a usar estos preparados hormonales por la desinformación al respecto.

SIMPOSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES

Nuevas patologías en internación: hipercalcemia luego de la aplicación de metacrilato con fines estéticos

Dra. Ariela Kitaigrodsky

Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Introducción: la aplicación de metacrilato con fines estéticos se ha asociado con granulomas por cuerpo extraño e hipercalcemia de difícil manejo, que suele requerir internaciones para su manejo y puede evolucionar con enfermedad renal crónica (ERC) progresiva.

Objetivo: Describir los casos de hipercalcemia vistos en la internación que fueron causadas por el uso previo de metacrilato.

Metodología: se realizó una búsqueda electrónica de las historias clínicas de pacientes que presentaron hipercalcemia en la internación, en la sede central del HIBA, entre 6/2004 y 6/2014, mayores de 18 años. Se describen aquellos casos debidos a hipercalcemia por metacrilato.

Resultados: de los 1.222 pacientes internados con hipercalcemia en estos 10 años, 3 de las vistas en los últimos dos años fueron relacionadas con el uso de metacrilato en glúteos y miembros inferiores.

Casos clínicos:

1) Mujer de 41 años. Antecedente de HIV desde los 21 años, hipertensión, hipotiroidismo, aplicación de metacrilato en 2009; presentaba desde 2010 hipercalcemia no mediada por parathormona (PTH), hipercalciuria y litiasis renal, con 1,25(OH)₂vitamina D (1,25OHD) 94 (18-60) pg/ml, tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) con incremento de actividad metabólica muscular en glúteos y biopsia con diagnóstico de granulomas. Realizó tratamiento en otro centro con metilprednisolona y luego triamcinolona intralesional con buena respuesta inicial, con seguimiento irregular; continuó recibiendo aplicaciones de triamcinolona y 5-fluorouracilo. En enero de 2014 fue internada por hipercalcemia. Al ingreso presentaba signos de hipercortisolismo exógeno, debilidad generalizada, dolores óseos y regular estado general. Laboratorio: calcemia (Ca) 14,8 mg/dl (8,5-10,5), calcio iónico (Ca i) 1,52 mmol/l (1-1,35), creatinina (Cr) 1,46 mg/dl (<1,2), PTH 16 pg/ml (15-68,3), 25(OH)vitamina D (25OHD) 22,8 ng/ml (>30). Recibió hidroxicloquina, ibandronato y denosumab con respuesta parcial. Se planteó tratamiento con infliximab.

2) Mujer de 33 años, aplicación en 2011 de metacrilato en miembros inferiores. En marzo de 2014 fue internada por hipercalcemia. Laboratorio: Ca 13 mg/dl, Ca i 1,57 mmol/l, Cr 2,58 mg/dl, 25OHD 20,2 ng/ml, 1,25OHD 180 pg/ml, PTH <3 pg/ml. FDG-PET: respuesta inflamatoria difusa que compromete en forma extensa los grupos musculares de regiones glúteas y ambos muslos. Recibió tratamiento con hidroxicloquina y corticoides vía oral sin mejoría, se planteó denosumab.

3) Mujer de 30 años, antecedente de trastorno de conducta alimentaria, ERC por automedicación con

diuréticos y antiinflamatorios (creatinina 1,7 mg/dl), lipotransferencia con aplicación de metacrilato en glúteos, muslos y pantorrillas en 2011. En junio de 2012 se internó por hipercalcemia y deterioro de la función renal. Laboratorio: Ca 11,9 mg/dl, PTH 11,6 pg/ml, 25OHD 31 ng/ml, 1,25OHD 60 pg/ml. FDG-PET: incremento de la actividad metabólica muscular en glúteos mayores, cuádriceps, isquiotibiales, gemelos y en tejido celular subcutáneo asociado, de aspecto inflamatorio. Recibió tratamiento con calcitonina, bifosfonatos, corticoides sistémicos y denosumab con descenso de la calcemia. Evolucionó con ERC con requerimiento de hemodiálisis.

Discusión: El metacrilato se utiliza en la actualidad con fines estéticos, indicación no aprobada. Este actúa como un cuerpo extraño estimulando la formación de granulomas con intensa actividad inflamatoria, como hemos demostrado por FDG-PET. El exceso de 1α -hidroxilasa local genera hipercalcemia con PTH suprimida. Las pacientes descriptas evolucionaron con un cuadro severo, con nefrocalcinosis, litiasis renal e insuficiencia renal progresiva. Sugerimos el tratamiento habitual de la hipercalcemia, además de evitar la exposición solar y restringir la ingesta de calcio, y destacamos la utilidad de denosumab por el deterioro de la función renal. La resección del tejido granulomatoso resulta dificultosa debido a la extensión de las lesiones. Se plantea la inyección intralesional de corticoides pero esto conlleva riesgo de atrofia cutánea y efectos sistémicos. Se describen otros tratamientos: corticoides orales, cloroquina, hidroxicloroquina, ketoconazol, alopurinol, ciclosporina, minociclina, isotretinoína, 5-fluorouracilo, colchicina. El infliximab, utilizado con buena respuesta en sarcoidosis, también podría ser útil. El cuadro de hipercalcemia e insuficiencia renal en estos pacientes resulta de difícil manejo porque el diagnóstico generalmente es tardío con extenso compromiso. Consideramos de fundamental importancia alertar a la comunidad médica y a la población sobre los graves riesgos que conlleva la aplicación de metacrilato con fines estéticos y la falta de tratamiento específico para las complicaciones.

El objetivo de nuestro trabajo es destacar la aparición de nuevas patologías asociadas al tratamiento estético y hacer una difusión médica y poblacional para evitar nuevos casos debido a la gravedad de la patología que puede ser totalmente evitable conociendo las complicaciones de la aplicación de metacrilato.

Regeneración ósea mediante implante de matrices de tercera generación

Dr. Dante Coletta

Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

La cirugía ortopédica, odontoestomatológica, la neurocirugía y cirugía maxilofacial requieren en numerosas oportunidades la aplicación de técnicas de implantes para la reparación del tejido óseo dañado. Algunos trabajos previamente desarrollados por otros y por integrantes del LABOATEM han mostrado resultados alentadores al utilizar aloinjertos de polvo de hueso de donantes cadavéricos como implantes frente a distintos modelos de fracturas óseas; estos trabajos mostraron que, si bien se disminuían los riesgos de respuestas antigénicas por rechazo, requerían pasos y procedimientos de procuración y procesamiento muy controlados. La ingeniería de tejidos es un área biotecnológica cuyo término surgió para definir un campo de estudios multidisciplinar que abarca conocimientos de ingeniería de materiales y ciencias biomédicas, como física, química y biología, que procura reconstituir, sustituir y/o regenerar tejidos específicos u órganos a través de la implementación de materiales eficaces y prácticos, que pretenden mantener la estructura residual existente así como viabilizar el crecimiento del tejido, actuando como andamiajes que promueven la proliferación de tejidos vivos. La ingeniería de tejidos aplicada a la reparación tisular ósea debe procurar que los materiales utilizados como matrices para intentar reparar la lesión, sean a) potencialmente osteoinductores, es decir, capaces de promover la diferenciación de células progenitoras en células osteoblásticas, b) osteoconductores, es decir que induzcan el crecimiento del hueso circundante y c) osteointegrables, es decir, que se integren al tejido óseo adyacente. Indudablemente deben presentar propiedades compatibles con las condiciones fisiológicas *in vivo* del tejido dañado y, para ello, combinarán bioabsorbilidad y bioactividad dentro del mismo material, promoviendo la estimulación de diferentes respuestas celulares. Se destaca que la función de este tipo de materiales es, por lo tanto, temporal, ya que dichas matrices están llamadas a reabsorberse una vez restablecida la función del tejido. En el caso de los materiales para reparación ósea, la idea es crear un material que sea capaz de soportar las cargas iniciales y se degrade gradualmente, transfiriendo las cargas de forma progresiva



al nuevo hueso. Es por ello que la tasa de degradación de las matrices seleccionadas en este tipo de estrategias no debe ser relativamente lenta para mantener la resistencia mecánica propia del tejido hasta que se regenere el tejido óseo *de novo*. De esta forma se evita una segunda intervención quirúrgica para la extracción del implante. En una primera etapa se utilizaron matrices de vidrio bioactivo, sintetizados por proceso sol-gel, que es una secuencia de procesos químicos interrelacionados en los que se realiza una mezcla de alcohólicos y agua deionizada en presencia de solvente y catalizador, resultado la síntesis de una red tridimensional interconectada inorgánica. Estos vidrios, si bien soportan actividades enzimáticas, promueven procesos de angiogénesis y el desarrollo de osteoblastos; entre otras propiedades presentan baja resistencia mecánica. Una alternativa a esto es asociarlo a otros polímeros intentando fabricar híbridos orgánicos-inorgánicos. En la última década se han comenzado a sintetizar materiales compuestos a base de polímeros biodegradables asociados a otro tipo de materiales, los que son de particular interés al ofrecer un adecuado balance entre resistencia y tenacidad más allá de las propiedades particulares que poseería cada uno de sus componentes testeado de manera individual. El polivinil-alcohol (PVA) es el polímero producido en mayor volumen en el mundo. Se lo utiliza mucho en la preparación de matrices para la regeneración de tejido óseo debido a sus múltiples propiedades; presenta baja toxicidad, alta disponibilidad de sitios de adhesión de moléculas bioactivas, solubilidad en solventes biológicos, y sobre todas las cosas presenta muchos grupos OH capaces de participar en uniones con moléculas bioactivas, así como su flexibilidad. Surgen así las matrices conformadas como polímeros compuestos híbridos de vidrio bioactivo polimerizados con polivinilo-alcohol. Es de destacar que las matrices híbridas son materiales homogéneos, porque la mezcla de componentes orgánicos e inorgánicos ocurre en una escala nanométrica o submicrométrica, de la que toman diferentes compuestos convencionales.

En nuestro laboratorio se investigaron, en primer lugar matrices híbridas de vidrio bioactivo con polivinilalcohol (proporción 50%:50%), entrecruzadas con glutaraldehído (MH-PVAg). Las investigaciones realizadas mediante estudios de microscopia electrónica de barrido permitieron concluir que MH-PVAg presumergidas en fluido similar al corpóreo presentarían aspecto compatible con capas de fosfato de calcio depositadas, generándose una superficie con potencialidad adecuada para la recelularización con células óseas. Esto era promisorio ya que otros autores han mostrado que señales de diferenciación celular se producen mejor en la matriz celularizada que en medios fluidos. A partir de ello se realizaron ensayos de implantes en modelo experimental de lesión ósea femoral y se obtuvieron como resultado procesos de osteointegración, sin signos de flogosis, y procesos de formación de tejido óseo, observándose osteoblastos en etapa proliferativa y procesos de mineralización. Posteriormente se realizaron estudios en matrices poliméricas sintetizadas en idéntica proporción de vidrio bioactivo y PVA, pero sin polimerizar con glutaraldehído (MH-PVA). Este tipo de matrices reviste interés en virtud de que, al carecer de GH en su composición, se descartarían potenciales efectos indeseables de GH que se pudiera desprender en los procesos de metabolización de aquellas, si bien hasta el momento dichos efectos no se han reportado en las matrices ensayadas. En MH-PVA se observó que, si bien la homogeneidad en el tamaño de los poros no se respetaba como en las anteriores, estos preservaban tamaños compatibles con la colonización osteoblástica y estaban interconectados, acorde con lo visualizado por estudios de microscopia confocal. Paralelamente, con la hipótesis de que las matrices no solo podrían actuar como andamios promotores de la formación ósea sino como medio para la liberación de biomoléculas, decidimos investigar qué ocurría ante la inmovilización a las matrices de un péptido con potencialidad osteogénica, como lo es el péptido relacionado con la parathormona (107-111, osteostatina). Diversos estudios realizados con cultivo de células preosteoblásticas MC3T3-E1, *a priori* de los estudios *in vivo*, mostraron resultados alentadores respecto de que las células podían desarrollarse sobre la matriz, y poseían inmovilizada la osteostatina, ya que se incrementaban la proliferación celular, la producción de fosfatasa alcalina y el grado de mineralización. Los estudios de implantes de estas matrices en el modelo experimental de lesión femoral mostraron resultados alentadores, en concordancia con lo obtenido *in vitro*: los estudios tomográficos revelaron zonas de neoformación ósea y los histomorfométricos mostraron que las matrices promovían la regeneración ósea y que estos aspectos se veían favorecidos si la osteostatina había sido previamente inmovilizada en ellas, ya que se incrementaba el porcentaje de tejido óseo formado *de novo*, con disminución de leves procesos inflamatorios posiblemente generados por los procesos de implante *per se*. Estas matrices se implantan con el objetivo de ofrecer un soporte temporal y luego conducir a la proliferación, diferenciación y biosíntesis específica de células del tejido en el que fueron implantadas. Paralelamente son biocompatibles, biodegradables, promueven la regeneración de tejido óseo *de novo* y pueden permitir la liberación *in situ* de biomoléculas de interés terapéutico.

Análisis estructural tomográfico seriado del peroné humano, con implicaciones clínicas y fundamentos filogenéticos

Dra. Laura Nocciolino

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Una presentación aparte de nuestro grupo mostró que el peroné humano no solo contribuye poco (de -6 a +19%) al soporte de cargas compresivas por la pierna, sino también que es mucho menos sensible que la tibia al desuso mecánico por inmovilización prolongada, con la única excepción del maléolo distal. Ese diferente comportamiento presenta un interés clínico-terapéutico, porque el análisis estructural del peroné podría describir el impacto óseo de las osteopatías metabólicas en forma más “pura” que el de otros huesos.

Se pretende ahora justificar ese diferente comportamiento del peroné con observaciones preliminares de su estructura, interpretadas con criterios geométricos, biomecánicos y filogenéticos. Se efectuó un análisis seriado del peroné mediante secciones tomográficas (pQCT) archivadas de un estudio anterior *dirigido a la tibia*, tomadas cada 5% de la altura *tibial* (numerados desde S5 -5%: tobillo, sin incluir el maléolo externo- hasta S90: 90%: corte más proximal que tomó el peroné) de 10 varones y 10 mujeres sanos de 25-40 años, sin antecedentes de hábitos, patologías o tratamientos que afecten el esqueleto.

Los resultados fueron independientes del sexo y la edad. La sección de la metáfisis proximal peronea (S90), articulada a 45% con la pared lateral de la metáfisis tibial, es redondeada y casi toda trabecular (adaptación a resistir compresión-tracción cerca de la rodilla). Los cortes diafisarios proximales (S85-S70) son elípticos a diámetro mayor anteroposterior (A-P) y de tamaño progresivamente decreciente (*docilidad* a la flexión lateral). La diáfisis central (S75-S35), de diámetro poco mayor, tiene forma triangular con vértice hacia adentro (tracción del fuerte ligamento interóseo, adaptación a *resistir* la deformación lateral). Más distalmente (S30-S20), las secciones son nuevamente elípticas a mayor diámetro A-P, con menores diámetros pero con cortezas algo más gruesas que las proximales (de nuevo, *docilidad* a la flexión lateral). De S20 a S10, las secciones son nuevamente triangulares pero con vértices apuntando hacia afuera, manteniendo el espesor cortical (*resistencia* a la flexión lateral). La sección más distal estudiada (S5) es redondeada como S90, algo menor, pero mayor que S10 y con mayor masa ósea (CMO), con corteza ancha como las anteriores, y rellena de hueso trabecular (adaptación combinada a *resistir* flexión o torsión, y también compresión-tracción).

La variabilidad de las adaptaciones descriptas se explica por la longilinealidad del hueso, que lo expone a múltiples desafíos mecánicos diferentes. Obviamente, el estrés compresivo soportado a lo largo del hueso es el mismo, pero la adaptación a la flexión lateral difiere en la diáfisis: la mayor resistencia al centro, decreciente hacia los extremos entre S90 y S20, es asimilable a un arco firmemente aferrado a la tibia, cuya cuerda sería tensada por las contracciones de los músculos peroneos que evierten y rotan externamente al pie. El extremo distal (de S20 a S5 *tibial* -no completamente estudiado aquí-) está adaptado a resistir la compresión combinada con flexión a concavidad externa provocada por el esqueleto del pie en eversion, y la tracción de los ligamentos laterales en la flexión del pie con la planta hacia adentro, además de la torsión que provocaría la rotación externa del pie.

Complementando estudios mecánicos de otros autores, esto sugiere que el peroné estaría diseñado para resistir 1) la flexión lateral, en forma convenientemente variable para almacenar energía elástica durante las contracciones de los músculos evertores y rotadores externos del pie y 2) el estrés combinado derivado de estos últimos movimientos hacia el extremo distal.

Muchas evidencias filogenéticas soportan tal interpretación: los primeros dinosaurios terrestres, que cargaban sobre sus patas un cuerpo enorme y también trabajaban arduamente con sus pies garrados sobre el suelo, tenían tibias y peronés robustos casi por igual. A partir de ellos evolucionaron otros dinosaurios más pequeños y voladores, que trabajaban muy poco y casi solo en flexión sobre sus pies, cuyas tibias y peronés se fusionaron en huesos únicos y delgados, igual que en las aves actuales, que derivaron de ellos. Los saurios actuales como los cocodrilos, en cambio, que mantienen masas corporales relativamente grandes sobre patas cortas, con gran trabajo de los pies en todas direcciones, mantuvieron tibias y peronés robustos. Los mamíferos, que también evolucionaron a partir de los dinosaurios, con masas corporales bastante menores, adaptaron sus tibias y peronés a ambas cosas: porte del peso y maniobrabilidad de los pies, en distintas combinaciones. Los cuadrúpedos de cuerpo pequeño (ratas) y los caminadores-corredores (perros), fusionaron distalmente sus tibias y peronés en huesos delgados, que se bifurcan proximalmente a partir de las mediadiáfisis en una tibia robusta y un peroné muy fino. En cambio,



los cazadores y trepadores (felinos) tienen ambos huesos separados y los marsupiales arborícolas desarrollaron tibias y peronés de robustez comparable. Los antropoides adaptaron ambos huesos en forma oscilante: los cuadrumanos habituados a trepar (orangután, gorila), que articulan ampliamente las manos posteriores, desarrollaron tibias y peronés robustos por igual, y los caminadores (gibón, chimpancé), que trabajan principalmente marchando adelante o saltando, con menor trabajo de eversión o rotación de la mano posterior o del pie, privilegiaron la estructura de las tibias, como lo hizo el hombre, en coincidencia con lo descrito.

Se pretende haber caracterizado en forma original la estructura del peroné humano y las razones filogenéticas y mecánicas que determinaron el mayor desarrollo relativo de las tibias, así como la dependencia funcional del peroné respecto de la eversión y la rotación externa del pie, exteriorizada en la distribución de la forma de sus secciones transversales a lo largo del hueso.

Absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus experimental

Dra. María Angélica Rivoira

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

La diabetes mellitus (D.m.) tipo I es un trastorno endocrino producido por la disfunción y muerte de las células β del páncreas, lo que conlleva una insuficiencia en la secreción de insulina e hiperglucemia. El estrés oxidativo desempeña un papel crucial en la patogénesis de varias complicaciones en la D.m., las cuales son específicas del tejido y se acompañan con alteraciones en el transporte de la glucosa, en el metabolismo de la mitocondria y en la producción de energía. En nuestro laboratorio se demostró que el estrés oxidativo duodenal está asociado a disminución de la absorción intestinal de calcio. Sin embargo, no existen evidencias del efecto del estrés oxidativo sobre la expresión de genes y proteínas involucradas en la absorción de Ca^{+2} en ratas diabéticas. El intestino constituye la única puerta de entrada del calcio al organismo, siendo este un importante proceso para mantener la homeostasis del catión. El 90% del Ca^{+2} es absorbido en el intestino delgado pero la velocidad de absorción es mayor en el duodeno, sitio donde la vitamina D ejerce su principal acción favoreciendo la entrada de calcio por vía transcelular. Cuando el contenido de calcio en la luz intestinal es elevado y el sistema de transporte activo se satura, una proporción creciente del calcio es captada por difusión pasiva por la vía paracelular. La homeostasis del calcio se encuentra alterada en la D.m. Varios estudios realizados en pacientes diabéticos mostraron aumento en la excreción urinaria del calcio y disminución de los niveles circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A pesar de que los animales diabéticos desarrollan hiperplasia intestinal, muestran disminución de la absorción de calcio. El balance neto del calcio es levemente negativo o normal, debido al incremento de su ingesta ligada a la hiperfagia y a mecanismos compensatorios tales como hiperparatiroidismo secundario y marcada desmineralización ósea. La D.m. experimental inducida por estreptozotocina (STZ) es un modelo clásico de D.m. tipo I. En este modelo se estudió la absorción intestinal de Ca^{+2} , los mecanismos moleculares involucrados y el efecto del tratamiento con insulina en comparación con ratas controles. Se utilizaron ratas machos Wistar adultas a las que se les inyectó una única dosis de 60 mg STZ/kg de peso corporal. Las ratas se consideraron diabéticas cuando las glucemias resultaron superiores a 250 mg/dl. Tanto las ratas diabéticas como las controles se sacrificaron a los 5, 30 o 60 días postratamiento. Las ratas diabéticas se trataron con insulina (2 U/día) por 5 días consecutivos y la dosis de insulina fue ajustada para mantener las glucemias entre 100-200 mg/dl. Se determinó glucosa, calcemia, fosfatemia, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) e insulina en ratas diabéticas y controles. Se analizó por Western blots la expresión de las proteínas involucradas en el transporte transcelular de la absorción intestinal de Ca^{+2} y la de sus respectivos genes por RT-qPCR. El contenido de glutatión (GSH), la concentración del anión superóxido (O_2^-) y las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) se midieron en mucosa duodenal por espectrofotometría. La confirmación del modelo de D.m. por inducción con STZ se reveló por la disminución del peso de los animales, el incremento de alrededor de 3 veces de la glucemia, glucosuria, aumento aproximado del 50% en los valores de HbA_{1c} y disminución de los niveles de insulina en comparación con los correspondientes de las ratas controles. La absorción intestinal de Ca^{+2} disminuyó en las ratas STZ en comparación con la de las controles tanto a los 5 como a los 30 días, efecto que se revirtió con el tratamiento con insulina mientras que la absorción intestinal del catión a los 60 días fue similar a los controles. La calcemia y la fosfatemia fueron iguales en ambos grupos. Los niveles de ARNm de Ca^{+2} -ATPasa (PMCA_{1b}), intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ (NCX1) y TRPV6 disminuyeron a los 60 días postratamiento

con STZ. La expresión proteica de TRPV6 fue mayor en las ratas STZ que en las controles en todos los tiempos. Las ratas STZ expresaron PMCA_{1b} e NCX1 en mayor proporción que las ratas controles a los 5 y 30 días, pero a los 60 días la expresión de ambas proteínas fue similar a la de sus controles. Las ratas STZ exhibieron valores menores de GSH y mayor actividad de CAT a los 5 y 30 días en comparación con los de las ratas controles y se normalizaron a los 60 días posinducción. El $\cdot\text{O}_2^-$ aumentó en las ratas STZ de 5 y 30 días, mientras que a los 60 días postratamiento fue similar al de las controles. El tratamiento con insulina revirtió el efecto de la STZ. En conclusión, la D.m. tipo I inducida por STZ se acompaña de inhibición de la absorción intestinal de Ca^{+2} , efecto que es rápido y transitorio, altera la vía transcelular del catión y desencadena una adaptación fisiológica tendiente a la normalización de la absorción intestinal del Ca^{+2} . La adaptación puede ser un mecanismo para restaurar la homeostasis del Ca^{+2} y así disminuir la pérdida del catión por orina y desde el hueso, alteraciones que acompañan frecuentemente a esta patología. El efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de Ca^{+2} se acompaña de cambios en el estado redox del enterocito, como lo revela la depleción de GSH, el incremento de anión $\cdot\text{O}_2^-$ y el aumento de la actividad de CAT en el duodeno de las ratas diabéticas. Las anomalías transitorias de la absorción intestinal de Ca^{+2} en las ratas STZ pueden ser corregidas por el tratamiento con insulina, lo cual evitaría los efectos nocivos de la hiperglucemia crónica en el intestino que también son desencadenantes de estrés oxidativo. Cuando se administra insulina, el estado redox del enterocito se normaliza y la absorción intestinal de Ca^{+2} retorna a valores de los controles.



COMUNICACIONES LIBRES



CL1. Reparación ósea: estudio comparativo del efecto del hidróxido de calcio $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ en huesos cortos y largos

Plavnik LM, Gait MT, Fontana S, Rubio SE, Malbert AI

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

En los últimos años, las investigaciones en el campo de la Odontología se han centrado en el estudio de los biomateriales. El $\text{Ca}(\text{OH})_2$ promovería la aceleración de la reparación ósea. Objetivo: estudiar el efecto del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en la regeneración ósea de cavidades neoformadas en tibias y en alvéolos posextracción. Método: ratas Wistar (± 100 g) ($n=30$) fueron anestesiadas con ketamina/xilazina y se dividieron en dos grupos: Grupo A: se expusieron ambas superficies tibiales en todos los animales ($n=15$), realizándose en cada una de ellas una cavidad de 1,5 mm de diámetro. Las cavidades izquierdas se rellenaron con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en polvo y a las del lado derecho no se les colocó relleno (controles). Grupo B: se extrajeron los primeros molares inferiores derechos e izquierdos a todos los animales ($n=15$). En los alvéolos posextracción izquierdos se colocó $\text{Ca}(\text{OH})_2$ cubierto con esponja de colágeno reabsorbible; los derechos (controles) solo llevaron esponja. Ambos grupos se sacrificaron a los 7, 15 y 30 días, y se extrajeron las tibias y las hemimandíbulas. Ambos tipos de huesos se desmineralizaron, procesaron e incluyeron en parafina. Los cortes se colorearon (H&E) y se observaron al microscopio. Resultados: en los casos controles el proceso de reparación ósea en tibias fue similar al de cicatrización posextracción en alvéolos. En los grupos problema, a los 7 días, en los alvéolos posextracción se observó, en la zona en contacto con el $\text{Ca}(\text{OH})_2$, hialinización de la matriz ósea con pérdida de osteocitos viables y/o de las cavidades osteocíticas, además de la incorporación de restos del material en esa matriz. En la zona de tallado cavitario de las tibias se observó una gran cantidad de hueso trabecular reaccional con gran densidad celular. A los 15 días en el alvéolo se observó infiltrado inflamatorio, núcleos de tejido condroide rodeados por una sustancia hialina acidófila y el tejido óseo con espacios medulares con osteoblastos secretores. Las tibias mostraban imágenes típicas de osificación endocondral en la zona de reparación y en las zonas más superficiales el tejido óseo adoptaba una organización de hueso compacto. A los 30 días, en el alvéolo, el tejido condroide estaba rodeado de osteones y líneas incrementales bien marcadas, con neoformación capilar en los conductos de Havers. En las tibias se observa hueso laminar con gran densidad celular, líneas incrementales y núcleos cartilaginosos dentro de ellas, y, al igual que en los controles zonas basófilas acelulares. Conclusiones: de acuerdo con estos resultados podemos establecer que, en las dos situaciones experimentales, el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ tiene efectos osteoconductivos. Se destaca la aparición de imágenes condroides en la cicatrización del alvéolo posextracción. Proyecto subsidiado por SECyT, UNC. Res 162/12.

CL2. Respuesta densitométrica al ranelato de estroncio en pacientes vírgenes de tratamiento y posterior al uso de bifosfonatos

Premrou MV, Alvarellos M, Faraldo MJ, Pelegrin C, Maffei LE

Centro Médico Dra. Laura Maffei. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Introducción: el ranelato de estroncio (RS) se utiliza para tratar la osteoporosis. Su mecanismo de acción es dual: estimula la formación e inhibe la resorción ósea. La respuesta densitométrica al tratamiento es menor en pacientes previamente tratados con bifosfonatos (BF) que en pacientes vírgenes (V) de tratamiento. Objetivo: evaluar la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis luego de 12 meses con RS, comparar la respuesta en pacientes (V) de tratamiento con pacientes con BP previo.

Materiales y métodos: se incluyeron retrospectivamente 100 mujeres con osteoporosis densitométrica u osteopenia, con fractura por fragilidad esquelética y se compararon los resultados densitométricos al año de tratamiento, entre pacientes que habían recibido BF antes del RS y pacientes (V) de tratamiento. Todas recibieron RS 2 g/ VO por día, 1 g de calcio y vitamina D. Resultados: la media (X) de edad de la población fue 62,84 años (a). Veinticuatro pacientes integraron el grupo (V) de tratamiento y 76 pacientes el de tratamiento posterior a BF. La media de edad entre ambos grupos fue estadísticamente significativa: 57 años (rango: 46-86) y 64,7 años (48-86), respectivamente; $p < 0,001$. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla a continuación:

	Naive basal	Pos-BF basal	Naive 12 meses	Pos-BF 12 meses	p
Raquis lumbar	0,916	0,826**	0,951	0,858***	**0,001 ***0,001
Cuello femoral	0,741	0,679**	0,772	0,712***	**0,007

* expresado en X g/cm de CMO IC 95%

La variación total a los 12 meses de tratamiento a nivel de raquis lumbar fue un aumento del CMO de 3,44%, mientras que en el grupo (V) fue 3,72% y 3,35% en pos-BF ($p=0,80$). En cuello femoral el aumento en la población total fue de 4,07%, siendo el incremento en el CMO de 3,65% en el grupo (V) y de 4,20% en el grupo pos- BF ($p=0,77$). Conclusiones: Este grupo de pacientes mostro una respuesta densitométrica positiva al RS tanto en las pacientes (V) de tratamiento como post al uso de BF. Middleton publicó una mayor respuesta densitométrica al RS luego de 12 y 24 meses en pacientes (V) de tratamiento que en usuarias previas de BP, esto es lógico ya que el RS se incorpora 1,25-2,5 veces más en el hueso nuevo. En este grupo de pacientes no se observaron dichas diferencias.

CL3. Efecto de la testosterona sobre la regulación de la expresión de proteínas y genes relacionados al daño por estrés oxidativo en células C2C12

Pronsato L, La Colla A, Vasconsuelo A, Boland R, Milanesi L

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

La sarcopenia, patología que provoca la pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético en la adultez, ha sido asociada al déficit de hormonas sexuales, como los andrógenos y estrógenos. Los estudios a nivel molecular indican que la apoptosis podría ser el mecanismo responsable de la pérdida de miocitos contribuyendo a su patogénesis. En el músculo, la principal fuente de mionúcleos adicionales para el crecimiento muscular lo proporcionan un número residual de mioblastos que escapan al desarrollo y persisten como “células satélites”. La línea de músculo esquelético murino C2C12 empleada en este trabajo, en estado proliferativo, es equivalente a las “células satélites” activadas que rodean a las fibras musculares. Algunos trabajos previos de nuestro grupo demostraron que durante la apoptosis, las células musculares C2C12 responden de manera bifásica al agente apoptótico H_2O_2 culminando, finalmente, en el proceso de muerte celular programada. La testosterona, en concentración fisiológica, protege a las células de este evento en distintos niveles: morfológico, fisiológico, bioquímico y molecular. En este trabajo se evaluaron algunos de los componentes *upstream* de las rutas de señalización clásicas de la apoptosis, que actuarían o no como factores de transcripción y que podrían desencadenar, finalmente, la respuesta apoptótica. En paralelo, se evaluó el papel de la testosterona durante la activación de estas señales. Finalmente se determinaron los niveles de expresión de genes relacionados con eventos proapoptóticos y antiapoptóticos y la capacidad de la hormona de regularlos. Observamos por Western blot e inmunocitoquímica, que el estrés oxidativo provocado por la exposición al H_2O_2 , induce en C2C12, la activación de p53 de manera tiempo-dependiente, con un nivel máximo de fosforilación a la 1-2 horas de tratamiento. La activación de p53, inducida por el H_2O_2 , es reducida por el tratamiento previo con testosterona. Una de las formas con que p53 induce apoptosis es mediante la regulación positiva de la expresión de p66Shc, una proteína adaptadora que amplifica la generación de H_2O_2 mitocondrial. Nuestros trabajos demostraron que el tratamiento hormonal previo al estímulo apoptótico



reduce los niveles de activación de p66Shc y su localización mitocondrial inducidos por el H_2O_2 . En paralelo, la testosterona redujo la activación de JNK inducida por el H_2O_2 . JNK estaría actuando como un activador de p66Shc, debido a que el tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa reduce casi por completo la activación, en presencia de H_2O_2 , no solo de JNK sino también de p66Shc. Finalmente, por ensayos de PCR en tiempo real, se determinaron los niveles de ARN mensajeros de genes proapoptóticos y antiapoptóticos, luego del tratamiento a distintos tiempos con H_2O_2 evaluándose también, el efecto del tratamiento hormonal previo al estímulo oxidativo. Se demostró que la hormona es capaz de reducir el efecto del H_2O_2 sobre la regulación de los niveles de ARN mensajero de los genes evaluados. La hormona favorecería, entonces, la expresión de genes relacionados con la supervivencia respecto de aquellos genes apoptóticos y antiproliferativos, ejerciendo de esta manera su efecto protector a nivel de la expresión génica.

CL4. Hipocalcemia severa y persistente inducida por denosumab en paciente con metástasis osteoblásticas

Bomarito MJ, Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Ridruejo MC, Claus Hermberg H, Pozzo MJ
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Buenos Aires.

Introducción: los hombres con carcinoma avanzado de próstata presentan una marcada propensión a sufrir metástasis óseas. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, fracturas patológicas y compresión medular, llamados eventos esqueléticos relacionados (EER), que disminuyen la calidad de vida. El aumento de la actividad osteoclástica es importante en la fisiopatología tanto de la osteoporosis relacionada con el tratamiento antiandrogénico como de las metástasis. Por ello, el osteoclasto se ha erigido como *target* terapéutico. El tratamiento con fármacos antirresortivos, primero bifosfonatos y recientemente denosumab ha demostrado efecto positivo en disminuir los EER. La hipocalcemia es un efecto adverso de ambos tratamientos, más frecuente con denosumab que con zoledrónico. En general es leve, transitoria y tiende a ocurrir en los primeros 6 meses de tratamiento. Presentamos el caso de un paciente que sufrió hipocalcemia severa y persistente requiriendo hospitalización y administración prolongada de altas dosis de calcio intravenoso. Caso clínico: paciente de sexo masculino de 67 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata (2010), realizó bloqueo hormonal completo y radioterapia hasta junio de 2011. En 2012 por progresión de la enfermedad y aparición de metástasis óseas reinició tratamiento hormonal y radioterapia en columna. En mayo de 2013 comenzó tratamiento con denosumab 120 mg cada 28 días. A los 6 meses se internó por hipocalcemia sintomática. Laboratorio de ingreso: Ca s: 6 mg/dl (VR: 8,8-10,2), P s: 1,1 mg/dl (VR: 2,7-4,5), Ca iónico: 0,8 mmol/L (VR: 1-1,3) albúmina 3,7 mg/dl (VR: 3,8-5), fosfatasa alcalina (FAL) 1444 UI/l (VR: 40-130), CTX s: 74 pg/ml (VR: 104-504), PTH i: 199 pg/ml (VR: 15-65), 25OHD: 21 ng/ml y función renal normal. Los primeros 5 días requirió altas dosis de gluconato de calcio intravenoso (Gca), hasta 2 g de calcio elemental/día, fósforo y magnesio; simultáneamente inició calcitriol, calcio y fósforo vía oral y alcanzó una Ca de 7,2 mg/dl con calciuria y fosfaturia bajas en orina de 24 horas. En los días posteriores se disminuyó dosis de Gca (1 g/día) y se aumentó hasta un máximo de 8 g/día de calcio oral y calcitriol 4 µg/día, durante 20 días. Luego se disminuyó en forma progresiva dosis de Gca hasta suspender el tratamiento intravenoso, manteniendo valores de Ca entre 7,5 y 8 mg/dl a los 30 días. Se indicó el egreso hospitalario con 8 g/día de calcio, 4 µg/día de calcitriol y preparado de fósforo, e inició tratamiento quimioterápico semanal (Docetaxel). En el seguimiento ambulatorio se disminuyó progresivamente la dosis de calcio y calcitriol, y se suspendió el tratamiento con fósforo por intolerancia. A los 3 meses se encontraba con 2 µg/día de calcitriol y 6 g/día de calcio con Ca 8,3 mg/dl y P 2,2 mg/dl. A los 6 meses del alta presentaba Ca 8,9 mg/dl, P 2,5 mg/dl, FAL 380 UI/L, CTX 1489 pg/dl y PTH 44 pg/ml bajo 2 g/día de calcio y 0,5 µg/día de calcitriol, con mejoría de las lesiones óseas constatadas en el centellograma óseo. Conclusiones: 1) el mecanismo de hipocalcemia puede interpretarse como aidez de las metástasis osteoblásticas por el calcio sin la resorción ósea como mecanismo compensador, debido a su potente inhibición por denosumab. La normalización de la calcemia y la reducción del aporte de calcio y calcitriol se lograron a los 6 meses cuando cesó el efecto del denosumab (aumento de los CTX) y disminuyó la actividad osteoblástica por la quimioterapia (reducción de la FAL); 2) la hipocalcemia inducida por denosumab en pacientes con metástasis osteoblásticas extensas puede ser más grave y prolongada que lo habitualmente reportado; 3) en estos pacientes debe realizarse monitorización muy estrecha de la calcemia.

CL5. Modificación del material y las propiedades biomecánicas de hueso de ratas tratadas con fluoruro en combinación con sobrecarga mecánica ósea por actividad física**García VI, Fina BL, Lombarte M, Rigalli A***Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

El flúor es uno de los 20 elementos más abundantes de la corteza terrestre y está presente como fluoruro (F) en agua, vegetales, especies marinas y desechos industriales. En la actualidad, se utiliza en la prevención de caries, incorporado en productos de uso cotidiano como pasta dental y en muchos casos en agua de red. Sin embargo, en zonas donde las concentraciones de F en agua superan el límite recomendado por la Organización Mundial de la Salud (1,5 ppm), se han observado alteraciones óseas y metabólicas como la resistencia a la insulina. Varias investigaciones realizadas en nuestro laboratorio demostraron que la actividad física revierte la resistencia a la insulina provocada por el F, ya que el ejercicio podría no solo incrementar el número de receptores de glucosa sino que, al activar la remodelación ósea, aumentaría la captación de F por el hueso, disminuyendo su biodisponibilidad para otros tejidos. Si con el ejercicio se revierte la resistencia a la insulina inducida por F, es importante conocer cuáles serían las consecuencias de esta combinación sobre la biomecánica y calidad ósea. Es por esto que el objetivo de este trabajo fue evaluar la resistencia y composición del material óseo en animales que revirtieron la resistencia a la insulina por F con sobrecarga mecánica ósea (ejercicio físico). Se utilizaron 4 grupos de ratas Sprague-Dawley ($n=6$ por grupo) en los que se evaluó la actividad física (40 min en cinta a 8 m/seg) y la ingesta de F (en agua de bebida 15 ppm): S: sedentarios y agua sin F; SF: sedentarios y agua fluorada; E: ejercicio y agua sin F; EF: ejercicio y agua fluorada. A los 30 días se realizó la eutanasia y se obtuvieron los fémures para evaluar parámetros biomecánicos, contenido de fluoruro y densidad mineral ósea (DMO). Los análisis se realizaron con ANOVA a dos criterios con posttest LSD. Se consideraron diferencias significativas si $p<0,05$. La DMO ($\text{mg Ca}/\text{cm}^2$) fue significativamente mayor en los grupos que realizaron actividad física respecto del control, y aún mayor en el grupo que consumió F (S: $17\pm0,9c$; SF: $19\pm0,5bc$; E: $24\pm1,7ab$; EF: $27\pm3,2a$). A su vez, el contenido de F en huesos ($\text{mg F}/\text{g ceniza}$) aumentó significativamente en los grupos SF y EF (S: $0,3\pm0,03a$; SF: $1,4\pm0,2a$; E: $0,5\pm0,17b$; EF: $2\pm0,4b$), siendo también mayor en el grupo EF (al menos una letra igual entre dos valores indica que no existen diferencias significativas entre las medias de los grupos. Todas las letras distintas indican diferencias significativas). A pesar del mayor contenido de F en hueso en el grupo EF no hubo diferencias significativas en la fuerza máxima, la fuerza de fractura (Fx) ni rigidez cortical entre todos los grupos experimentales. A nivel trabecular, hubo una menor rigidez del grupo EF en comparación con el grupo S, sin cambios en la fuerza de fractura. Sobre la base de los resultados obtenidos se puede concluir que la realización de actividad física induce una mayor captación de F por los huesos de los animales, probablemente debido a que el estímulo mecánico activa la remodelación ósea propiciando un incremento en la incorporación de iones al tejido en desarrollo. Esto coincide con datos obtenidos en investigaciones anteriores y explicaría la reversión de la resistencia a la insulina causada por el F en animales que realizaron ejercicio, ya que provoca una disminución de F en plasma. Por otro lado, la DMO aumentó con la actividad física, y el efecto combinado de F y ejercicio generó el valor máximo de DMO. Estos resultados podrían deberse a que tanto el ejercicio como el F (en concentraciones adecuadas) son estímulos que activan la proliferación de osteoblastos y el depósito de minerales en el hueso, dos procesos que promueven la formación de tejido óseo. Los parámetros biomecánicos del grupo de ratas que realizó ejercicio y consumió agua con F no se ven alterados con respecto al control. Estos datos, junto a los datos de DMO, indicarían que el hueso con mayor contenido de F no sufre modificaciones en cuanto a la resistencia del tejido pero aumenta su DMO.

CL6. GOS/FOS como estrategia para mejorar la absorción y retención de calcio durante la recuperación nutricional por restricción proteica: modelo experimental en crecimiento**Bryk G,^{1,2} Gonzales Chaves M,^{1,2} Zeni Coronel M,¹ Mandalunis P,³ Pita Martín de Portela ML,⁴ Zeni SN^{1,2}**

1 Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología, UBA; 2 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA; 3 Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA; 4 Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

La restricción proteica (RP) en los primeros años de vida conduce a un menor peso y estatura y con ello un menor contenido mineral producto de un menor largo de los huesos en el adulto. En la recuperación, el aporte de calcio (Ca) se debería incrementar para mejorar la salud ósea. Los prebióticos serían una



herramienta útil para aumentar la absorción y retención mineral. Objetivo: en un modelo de recuperación nutricional, evaluar el efecto del agregado de una mezcla GOS/FOS® a una dieta con normal aporte de Ca. Ratas machos Wistar al destete (~21 días) recibieron una dieta hipoproteica (4%) durante 7 días; luego se realimentaron con una de las 2 dietas normoproteicas (18%) según AIN'93-G hasta los 50 días. Una de ellas no contenía, y la otra presentaba, el agregado de 5% GOS/FOS® (DA y DP, respectivamente). Los controles recibieron desde el destete la dieta según AIN'93-G hasta los 40 y 50 días (A40 y A50, respectivamente). Se evaluó: peso (PC), talla corporal (TC) y desarrollo de lactobacilos (DL), semanalmente. Al final de la experiencia se estudió: pH cecal, absorción de Ca y fósforo (P), contenido mineral femoral, contenido y densidad mineral ósea (CMO, DMO) (Lunar DXA), volumen óseo (BV/TV), ancho total del cartílago epifisario (GPC.Th), ancho del cartílago hipertrófico (HpZ.Th) y longitud de tibia (LT). Durante la semana con dieta hipoproteica se detuvo el crecimiento, confirmando el éxito del modelo de RP; DP vs. el resto de los grupos aumentó el DL, disminuyó el pH cecal ($p < 0,0001$) y como consecuencia aumentó la absorción de Ca, P y Mg ($p < 0,005$). Asimismo, DP vs. DA logró una mayor concentración de Ca y P en fémur ($p < 0,01$) y (BV/TV) ($p < 0,05$). DP alcanzó los niveles observados en todos los parámetros estudiados a A40. Conclusión: durante el período estudiado, la mezcla de GOS/FOS® recuperó los parámetros óseos hasta el nivel permitido por el aporte de proteínas utilizado en el proceso sugiriendo su utilidad en la recuperación nutricional. ©N.V.Nutricia.

CL7. Psoriasis pustulosa generalizada asociada a hipocalcemia

Bosco MB, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Torre AC, López A, Bollea Garlati A, Galimberti RL, Galich AM
Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: la psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel caracterizado por hiperproliferación de los queratinocitos con alteración en su diferenciación. La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una variedad poco frecuente y en ocasiones grave. Si bien se desconoce su etiología, se han identificado diversos factores desencadenantes como fármacos, radiación ultravioleta e infecciones y, en raras ocasiones, la hipocalcemia. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló PPG en contexto de hipocalcemia severa e hipovitaminosis D. Caso clínico: mujer de 29 años, con antecedente de tiroidectomía total a los 22 años por enfermedad de Graves, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo posquirúrgico, con toma irregular de calcio y vitamina D. Ingresó por lesiones cutáneas eritematoescamosas y pustulosas generalizadas, fiebre e hipocalcemia sintomática. Se realizó raspado metódico de las lesiones, que fue positivo y mostró los signos de la vela estearina, membrana desplegable y rocío sangrante. Presentaba como otros antecedentes: embarazo reciente sin complicaciones (5° mes de puerperio), obesidad (índice de masa corporal 36 kg/m^2). Su medicación habitual incluía: levotiroxina $200 \mu\text{g}$, calcio elemental 1500 mg y calcitriol $0,5 \mu\text{g/día}$. Presentaba en el laboratorio de ingreso: calcemia total (Ca) $4,5 (8,5-10,5) \text{ mg/dl}$, albúmina $2,8 (3,2-5) \text{ g/l}$, Ca corregida por albúmina $5,5 \text{ mg/dl}$, creatinina $0,67 (<1,2) \text{ mg/dl}$, parathormona $<3 (15-68,3) \text{ pg/ml}$, $25(\text{OH})\text{vitamina D}$ $18,5 (>30) \text{ ng/ml}$, tirotrófina $33,65 (0,47-4,64) \mu\text{U/ml}$ y tiroxina libre $1,2 (0,7-1,8) \text{ ng/dl}$. Inició tratamiento con gluconato de calcio parenteral, aporte oral de calcio, calcitriol y colecalciferol, junto a antibiótico sistémico que fue suspendido al tercer día. La biopsia de las lesiones cutáneas confirmó el diagnóstico de PPG. Evolucionó con normalización de la calcemia y mejoría clínica sin tratamiento específico por su psoriasis. Se constató al mes la involución completa de las lesiones cutáneas; solamente persistieron áreas de eritema posinflamatorio. Discusión: en las distintas formas clínicas de psoriasis, la hipocalcemia suele ser un hallazgo común de laboratorio, que por lo general resulta consecuencia de la hipoalbuminemia que acompaña a esta enfermedad, pero no constituyen hipocalcemias verdaderas. Sin embargo, existe otra situación clínica diferente y menos frecuente, en la cual la hipocalcemia actúa como factor desencadenante de la psoriasis. En los casos comunicados hasta la fecha de psoriasis pustulosa generalizada desencadenados por hipocalcemia, se presenta en el contexto de hipoparatiroidismo con hipocalcemia severa, como en el caso de nuestra paciente. El mecanismo propuesto depende, por un lado, de la intervención del calcio en la formación de uniones celulares, mediante moléculas de adhesión calcio-dependientes como las cadherinas; por otro lado, de su participación en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos: disminuciones en la concentración del calcio iónico permitieron observar un aumento en la tasa de proliferación celular y trastornos en su diferenciación. La vitamina D también desempeña un papel por su participación en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como en la inmunomodulación. Los tratamientos descriptos consisten en

la reposición de calcio y vitamina D; en algunos casos también se utilizaron retinoides o corticoides tópicos. Cabe destacar que en todos los casos reportados en la literatura, la mejoría clínica de estos pacientes se evidenció al alcanzar la normalización de la calcemia, tal como en el caso clínico presentado. Consideramos que en todos los casos de psoriasis grave debe evaluarse la calcemia dado que su corrección determina una favorable evolución de la enfermedad.

CL8. Acción de testosterona y DHEA sobre la interfase óseo-vascular

Campelo AE,¹ Montt Guevara MM,² Cepeda SB,¹ Santillán GE,¹ Simoncini T,² Massheimer VL¹

1 Universidad Nacional del Sur - CONICET; 2 Università di Pisa.

El déficit de testosterona (T) en hombres hipogonádicos, en adultos mayores y/o en mujeres posmenopáusicas se asocia con la enfermedad cardiovascular y ósea. Se propone la terapia de reemplazo con andrógenos para disminuir el riesgo de estas patologías. Dos alternativas de sustitución hormonal son la administración de T, o de su precursor suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA). Los sistemas vascular y óseo están estrechamente integrados, ya que el primero provee de nutrientes, factores, hormonas y células progenitoras indispensables para una adecuada función ósea. Los sistemas VEGF y PAI-1, junto a la acción concertada de los procesos de proliferación y migración endotelial son responsables de la generación de capilares óseos. En este trabajo estudiamos los efectos de T y DHEA sobre eventos que median la vascularización, y los contrastamos con su acción sobre las células óseas. Se emplearon cultivos celulares de células endoteliales (CE) de vena umbilical humana (HUVEC) o de aorta torácica murina (CEAR). Se realizaron tratamientos *in vitro* con concentraciones fisiológicas de T y DHEA. Empleando ensayos de reparación de la herida se demostró que en HUVEC ambos andrógenos tienen un efecto estimulante de la migración (2 ± 2 ; 16 ± 4 ; 90 ± 15 Cont; T (1 nM); DHEA (20 nM) CE migrantes/campo $p<0,01$). La acción de T involucra la participación del receptor de andrógenos (AR) y en parte es mediada por su conversión al andrógeno más potente DHT, ya que en presencia de flutamida (antagonista AR) y de finasteride (inhibidor de la conversión de T a DHT), la acción de T se suprime parcialmente ($p<0,05$). Usando microscopía de fluorescencia se obtuvo evidencia de que ambos andrógenos promueven en HUVEC una reorganización del citoesqueleto de actina característica de la migración celular. Al evaluar el crecimiento celular en HUVEC, observamos que los dos esteroides estimulan la proliferación celular (ensayo de MTT) a las 24 horas de tratamiento (32% y 12% s/control T (1 nM) y DHEA (20 nM) $p<0,05$). Se midió la expresión PAI-1 por medio de la técnica de Western blot. T produjo un aumento significativo a todas las concentraciones (0,1 nM; 1 nM y 10 nM) y tiempos ensayados (12, 24, 36 y 48 horas) con un estímulo de 60-80% s/control ($p<0,05$); en cambio no se observaron cambios significativos en los tratamientos con DHEA en todo el rango de concentraciones y tiempos estudiados. Para evaluar la regulación sobre VEGF se empleó RT-PCR e inmunoensayos ELISA. Entre 4 y 24 horas de tratamiento con T 1 nM se detectó un aumento significativo en el ARNm (120% s/control) y en la liberación de VEGF al medio de incubación ($19,6\pm 2,2$ vs. $22,2\pm 2,4$ Cont vs. T pg/mg prot). El tratamiento con DHEA no produjo cambios significativos con respecto al control. En la línea celular osteoblástica MC3T3-E1, el tratamiento con T (1 nM) estimuló la actividad FAL (33% s/control $p<0,05$), mientras que DHEA inhibió significativamente la actividad de la enzima marcadora de función osteoblástica y disminuyó el contenido de calcio extracelular. Los resultados sugieren que, en lo referente a las acciones vasculares y óseas ensayadas, no son equivalentes T y DHEA, siendo la testosterona el andrógeno que exhibe una potencial acción más favorable.

CL9. Enfermedad de Camurati-Engelmann o displasia diafisaria progresiva

Viterbo GL,¹ Tau CC²

1 Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires; 2 Médico Pediatra, Metabolismo Cálculo y Óseo.

La enfermedad de Camurati-Engelmann o displasia diafisaria progresiva, descripta por primera vez en 1920 por Cockayne, es una enfermedad rara que comienza generalmente en la niñez, y casi siempre antes de los 30 años. Afecta a todas las razas y a ambos sexos. Es autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. El síntoma predominante es el dolor óseo con pérdida de tejido adiposo y muscular. Su curso es variable e impredecible. Se presenta un paciente con la enfermedad de



Camurati-Engelmann y se comentan sus caracteres clínicos, bioquímicos, radiográficos y centellográficos. El paciente de 14 años y 1 mes de edad, de origen paraguayo, concurre a la consulta por padecer dolores óseos desde los 4 años. A los 7 años había sido evaluado en un hospital pediátrico con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Paget. Sin antecedentes familiares de enfermedad ósea. Al examen físico, paciente delgado, de hábito longilíneo, con miembros inferiores desproporcionadamente largos, presentaba gran dificultad para caminar y facies con expresión de dolor, asimetría facial con protrusión de globo ocular izquierdo, hipotrofia muscular, escasez de tejido adiposo, tórax y caderas asimétricos por escoliosis, con manifiesto ensanchamiento de los miembros superiores e inferiores con formas tubulares, y ambos muslos en forma de sables. Peso: 21 kg (Z-score: -3,4), talla: 159,5 cm (Z-score: 0,1), IMC: 8,27 kg/m² (Z-score: -3,2), estadio de Tanner prepuberal. Los exámenes de laboratorio mostraron calcemia: 9,1 mg/dl (VR 8,8-10,6), fosfatemia: 4,3 mg/dl (VR 2,5-4,5), PTH: 45 pg/ml (VR 12-72), aumento de fosfatasa alcalina: 1068 UI/l (VR 150-600), insuficiencia de niveles de 25(OH)vitamina D: 18 ng/ml (VR 20-50), calciuria de 24 horas: 1,1 mg/kg/día (VR <4), aumento del CTX- β cross-laps: 3220 ng/l (VR para la edad 764 $\pm$ 300, Cavalier y col., 2012) y de D-piridolina urinaria: 47 nMol/mMol de creatinina (VR 29 $\pm$ 9). La eritrosedimentación estaba aumentada: 44 mm en la 1ª hora. Gonadotrofinas y testosterona en niveles prepuberales. Las radiografías de cráneo mostraron osteopenia e imágenes algodonosas en toda su superficie, engrosamiento de la calota y esclerosis de la base; en las radiografías de los miembros, todos los huesos largos eran anchos y tubulares, los fémures en forma de frasco de Erlenmeyer con corticales engrosadas en las diáfisis y estrecho espacio medular; osteopenia en las epífisis. La centellografía ósea presentó aumento de la concentración del radiofármaco con distribución heterogénea en huesos largos, incremento anormal a nivel de las diáfisis y metáfisis, ensanchamiento e incurvación de fémures y tibias; calota con áreas de hipercaptación frontoparietal izquierda. Al examen oftalmológico, fondo de ojos y agudeza visual normales. Se indicó tratamiento con vitamina D₃, 300.000 UI totales (en 3 dosis mensuales de 100.000 UI). Se sugirió mejorar la ingesta de lácteos dada la escasez de esta. Los dolores óseos cedieron parcialmente con antiinflamatorios no esteroides. Los niveles circulantes de 25(OH)vitamina D se normalizaron a los 3 meses de tratamiento con vitamina D₃. Sin embargo, las fosfatasas alcalinas (1160 UI/l), el CTX- β cross-laps (2700 ng/l), y la D-piridolina urinaria (62 nMol/mMol de creatinina) permanecen elevados. El diagnóstico molecular está en curso y un tratamiento adecuado está siendo evaluado.

CL10. VDR y p38 MAPK están involucrados en la modulación de la miogénesis por el 1,25(OH)₂-vitamina D₃ en células de músculo esquelético
Irazoqui AP, Heim N, Boland RL, Buitrago CG.

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur, CONICET-Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, República Argentina.

Previamente reportamos que el VDR participa en los eventos relacionados con la proliferación y diferenciación celular desencadenados por el 1 α ,25(OH)₂-vitamina D₃ [1,25D] en células C2C12 de músculo esquelético. Específicamente, varios estudios realizados el año pasado demostraron que el 1,25D promueve la expresión de la ciclina D3 y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) en forma dependiente del VDR. En este trabajo, presentamos datos que indican que p38 MAPK también participa en el mecanismo por el cual el 1,25D estimula la miogénesis. La actividad de p38 MAPK fue inhibida a través del pretratamiento de las células con el compuesto SB203580. Los estudios de la progresión del ciclo celular, llevados a cabo por citometría de flujo usando el colorante yoduro de propidio, evidenciaron que el tratamiento con la hormona induce un arresto de las células en la fase G0/G1, efecto que es dependiente de la activación de p38 MAPK. La sobreexpresión de la ciclina D3 por el 1,25D fue suprimida en presencia del inhibidor SB203580. En paralelo, detectamos un significativo aumento de los niveles de expresión de la miogenina inducido por la hormona solo cuando p38 MAPK estaba activa, indicando que el arresto en la fase G0/G1 es un evento pro-diferenciativo donde es requerida p38 MAPK. En concordancia con estas observaciones determinamos que p38 MAPK está también implicada en el incremento dependiente de la hormona de los inhibidores de CDKs p21Waf1/Cip1 y p27Kip1. De importancia, nuestros estudios muestran que p38 MAPK participa en el aumento de la expresión de VDR promovido por el 1,25D. Estos resultados indican que p38 MAPK está involucrada en el control del ciclo celular por el 1,25D en células de músculo esquelético, mediante un mecanismo dependiente del VDR y de p38 MAPK, por el cual la hormona modula la miogénesis.

CL11. Tratamiento con un segundo ciclo de teriparatida en 3 pacientes con osteoporosis severa
Mana DL,² Zanchetta MB,¹ Zanchetta JR¹

1 Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM); 2 Dirección Médica Química Montpellier.

La teriparatida es un fármaco anabólico indicado para el tratamiento de osteoporosis. Actualmente la duración del tratamiento es de 24 meses. Un interrogante aun no resuelto es si los pacientes tratados con teriparatide se beneficiarían con un segundo ciclo de la misma droga. El objetivo de este trabajo es evaluar, en 3 pacientes con osteoporosis severa, la respuesta a un segundo ciclo de teriparatida en función de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio, comparándolos con la respuesta durante el primer ciclo. El primer caso clínico es una paciente con múltiples fracturas vertebrales, que recibió un preparado con 8 mg de metilprednisona por 15 años. Bajo teriparatida aumentó la DMO un 22% en columna. Al finalizar recibió ibandronato mensual por vía oral durante 41 meses, a pesar de lo cual mostró caída en la densidad ósea, por lo que se decidió nuevo ciclo con teriparatide. En 12 meses de tratamiento mostró mejoría importante de ambas regiones, con predominio de cadera. El caso 2 se trata de una mujer con hepatitis autoinmune y asma por lo que recibió por varios años corticoterapia. Además, al momento de la consulta, se hace el diagnóstico de enfermedad celíaca. Por el alto riesgo de fracturas se indica teriparatida. Luego de 24 meses mejoran ambas regiones (11,7 % en columna y 9,2% en cadera) y se indica ácido zoledrónico. Quince meses más tarde, por caída de la densidad mineral de columna lumbar, se indica un segundo ciclo de teriparatide, durante el cual mejora la densidad mineral, en mayor magnitud incluso que en el primer tratamiento (12,6% vs. 11,7%). El tercer caso se trata de una mujer con múltiples fracturas, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas e hipertiroidismo de larga evolución. Durante el primer tratamiento con teriparatide mejoró en forma muy marcada la DMO de columna (39%). Luego de 24 meses recibió ibandronato intravenoso trimestral por un año, con caída del 10% de la densidad de columna. Se indicó un segundo ciclo con teriparatide por 24 meses al final del cual la columna aumentó 15%. En las 3 pacientes, durante el primer ciclo, los marcadores se comportaron según lo esperado: aumento marcado y temprano de la osteocalcina y más tardío de los β -cross laps. En el segundo ciclo respondieron con similar patrón pero con diferentes magnitudes (Tabla 1). Como conclusión podemos decir que la realización de un segundo ciclo de tratamiento con teriparatide en 3 pacientes con causas secundarias para osteoporosis y alto riesgo de fractura, luego de un tratamiento poco exitoso con bifosfonatos, fue eficaz en aumentar la densidad mineral ósea, aunque en 2 de ellas en una magnitud menor que la mostrada durante el primer ciclo. Se necesitan más estudios para definir si aquellas mujeres que continúan con alto riesgo de fractura luego de un primer ciclo de tratamiento con teriparatida, podrían ser consideradas candidatas para un segundo ciclo de retratamiento con esta medicación y establecer la seguridad de este esquema.

	Ciclo teriparatida	DMO CL (% cambio al final del tratamiento)	DMO CF (% cambio al final del tratamiento)	OC Máxima % Cambio	CTX Máxima % Cambio
Paciente 1	1°	22	2	526	71
	2°	15	44	94	18
Paciente 2	1°	11,7	9,2	73	41
	2°	12,6	5	152	231
Paciente 3	1°	39	-3	214	25
	2°	15	1	226	287

Tabla 1. Resumen de los % de cambio de la DMO al final de cada ciclo y de los % de cambio de los valores máximos de los marcadores durante el 1° y 2° ciclo de tratamiento.



CL12. Estudio histomorfométrico del efecto de alendronato y monofluorofosfato en hueso de ratas
Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A

Cátedra de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Patología Oral. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: estudios previos han demostrado que los bifosfonatos, como el alendronato de sodio (AL), son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El fluoruro administrado como monofluorofosfato de sodio (MFP) estimula la formación e incrementa el volumen del hueso, efecto específicamente debido a la estimulación de la actividad osteoblástica. **Objetivo:** estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato vía subcutánea y de MFP vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 5 mM para MFP. Sesenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar 160 ± 20 g de peso, se dividieron en 4 grupos de 16 ratas cada uno. El primer grupo actuó como grupo control (C). Los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. El segundo grupo (AL) recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea profunda en el miembro posterior izquierdo. El tercer grupo (MFP) fue tratado con MFP en el agua de bebida durante el tiempo que duró el experimento y en las áreas de la cirugía los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica como el grupo control. El cuarto grupo (AL+MFP) recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y MFP por vía oral en el agua de bebida. Estos animales tuvieron acceso a agua corriente de red *ad libitum*. En la cirugía se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias y a través del decolado se llegó a exponer el hueso, realizando un defecto circular en la parte plana de cada tibia hasta llegar al hueso medular. Dicho defecto no fue rellenado. Los sacrificios para la toma de muestras fueron a los 15, 30, 60 y 90 días. Los estudios histopatológicos se realizaron previa descalcificación de las tibias con EDTA y su inclusión en parafina. Los cortes fueron teñidos con HE y observados con microscopía óptica (MO). Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). El nivel de significación fue $p < 0,01$. **Resultados:** el análisis histológico demostró que AL y MFP presentaron mayor actividad osteogénica y se observaron trabéculas más gruesas y anastomosadas, con mayor relevancia en el tiempo 60 y estabilizándose al tiempo 90. La histomorfometría reveló un aumento del porcentaje de hueso trabecular a través del tiempo para AL y MFP; el más evidente fue el tiempo 60. El tratamiento combinado no resultó estadísticamente diferente del control. **Conclusiones:** el análisis del tratamiento combinado demuestra que no hay sinergia ni de suma, ni de potenciación, ya que los efectos no fueron superiores a los hallados utilizando los fármacos por separado.

CL13. Eje óseo-vascular: regulación de la vascularización por fármacos antirresortivos
Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR). CONICET-UNS.

La vascularización ósea es indispensable en todas las etapas de la vida del hueso: formación, modelación, remodelación y consolidación de fracturas. La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. Comprende los eventos de migración y proliferación de células endoteliales (CEs), con posterior formación y organización de otros grupos celulares en estructuras tubulares para, finalmente, madurar en vasos sanguíneos estables. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es el regulador principal de la angiogénesis que responde a varios estímulos tales como hipoxia/isquemia, estrógenos y óxido nítrico (NO). A nivel óseo promueve el flujo canalicular, la mineralización del cartílago y el aporte de células progenitoras de médula ósea. El objetivo de este trabajo fue investigar los efectos de fármacos empleados en la patología ósea sobre eventos moleculares y celulares involucrados en la neovascularización: síntesis de VEGF, producción de NO, proliferación y migración de CE. Para tal fin seleccionamos el bifosfonato alendronato (AL) y el modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) raloxifeno (Rx). Como

sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CEs obtenidos a partir de anillos de aortas de ratas Wistar, tratados *in vitro* con Rx o AL. Primeramente se evaluó la producción de VEGF en CEs. Empleando una técnica de inmunoensayo (ELISA), determinamos la producción de VEGF en sobrenadantes de cultivos de CEs. Demostramos que 24 horas de tratamiento con AL 5 μ M o Rx 10 nM indujo un marcado estímulo sobre la síntesis del factor de crecimiento, siendo mayor el incremento cuando las células recibieron tratamiento con el bifosfonato ($21,03 \pm 0,58$; $33,26 \pm 1,62$; $27,32 \pm 0,12$ pg VEGF/mg proteína, control; AL 5 μ M; Rx 10 nM, respectivamente, $p < 0,05$). Teniendo en cuenta que las acciones del Rx son mediadas por el receptor de estrógenos (RE), empleando la técnica de RT-PCR estudiamos la acción de un activador natural del RE, el estrógeno estrona, sobre la síntesis del ARNm de VEGF. Dos horas de tratamiento de las células con el estrógeno (10 nM) estimuló 2 veces con respecto al control la expresión del ARNm del factor de crecimiento ($p < 0,05$). El estudio de los efectos del AL y Rx sobre la producción de NO endotelial, regulador de la síntesis de VEGF, se realizó empleando el método colorimétrico de Griess. Observamos que ambos fármacos indujeron un estímulo significativo sobre la síntesis del vasoactivo con respecto a la condición control ($31,3 \pm 2,9$; $52,3 \pm 4,6$; $51,2 \pm 3,9$ nmol de NO/mg proteína, control; Rx 10 nM; AL 5 μ M, $p < 0,05$). Para evaluar la acción de los agentes antirresortivos sobre la proliferación se empleó el ensayo colorimétrico de reducción de la sal de tetrazolio MTT. Luego de 24 horas de tratamiento de las CEs con el SERM Rx observamos un acentuado estímulo del crecimiento celular (75 y 94% con respecto al control, Rx 1 y 10 nM, respectivamente, $p < 0,001$). Similares resultados se obtuvieron en tratamientos con Rx en tiempos más prolongados (72 y 96 horas). La migración de CEs se estudió mediante la técnica *wound healing*. El tratamiento durante 72 horas con Rx 10 nM indujo un estímulo significativo sobre la migración celular (304 ± 29 vs. 370 ± 25 células/campo; control vs. Rx 10 nM; $p < 0,05$). En cambio, el tratamiento con el bifosfonato no modificó la proliferación y migración de las CEs. Basándonos en estos resultados concluimos que los fármacos anticatabólicos Rx y AL ejercen efectos potencialmente favorables sobre la formación de nuevos vasos sanguíneos, aunque en forma diferencial. En las condiciones ensayadas, el SERM modula tanto los eventos celulares como moleculares, mientras que el bifosfonato solo lo haría a nivel molecular.

CL14. Valores de referencia de densidad mineral ósea para ambos sexos de personas de 4 a 19 años de Mendoza, República Argentina

Saraví FD, Polanco Domínguez G, Mampel A, Echeverría MI, Vargas AL

Escuela de Medicina Nuclear e Institutos de Fisiología y de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, República Argentina.

Introducción: en pacientes pediátricos, la densidad mineral ósea (DMO) puede afectarse en trastornos hereditarios, como osteogénesis imperfecta; congénitos, como mielomeningoceles, o adquiridos, como celiaquía, trastornos de la conducta alimentaria, artritis reumatoide juvenil o tratamiento glucocorticoide. Para el diagnóstico y el seguimiento se requieren valores de referencia apropiados de Z-score. Contar con valores de referencia regionales aumenta la fiabilidad de las comparaciones, dadas las diferencias étnicas, nutricionales y de estilo de vida que pueden existir entre poblaciones diferentes. Además, las bases de datos de los equipos de densitometría omiten valores de referencia para la cadera. Se presentan valores de referencia de DMO de cuerpo entero, columna lumbar y cadera para varones y mujeres de 4 a 19 años de la provincia de Mendoza. Métodos: los sujetos fueron reclutados como controles sanos de dos estudios clínicos (ambos aprobados por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas), referidos por pediatras o provenientes de la comunidad. Se excluyeron sujetos cuyos valores de peso o talla eran mayores que el percentilo 95 o inferiores al percentilo 5 según valores de referencia nacionales y aquellos con condiciones o tratamientos que pueden modificar la masa corporal, la composición del tejido blando o el contenido mineral óseo. La muestra incluyó 300 sujetos (137 varones). Los valores obtenidos fueron clasificados según la edad en bienios. Los sujetos peripuberales se dividieron en prepuberales/pubertad temprana (Tanner I y II) y pubertad tardía (Tanner III o mayor). Se realizó DXA con un equipo Lunar Prodigy. Para el análisis estadístico de los resultados se empleó Prism 5.4. Los principales resultados se presentan en la tabla como media $\pm$ SD.



Edad (años)	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19
Varones								
Total	0,790 (0,028)	0,826 (0,043)	0,880 (0,032)	0,934 (0,062)	1,010 (0,045)	1,134 (0,073)	1,151 (0,062)	1,215 (0,048)
L1-L4	0,583 (0,066)	0,636 (0,058)	0,696 (0,078)	0,766 (0,059)	0,927 (0,073)	1,128 (0,070)	1,149 (0,052)	1,224 (0,060)
L2-L4	0,591 (0,069)	0,646 (0,054)	0,710 (0,081)	0,774 (0,059)	0,934 (0,075)	1,144 (0,070)	1,163 (0,052)	1,254 (0,046)
F cuello	0,664 (0,066)	0,748 (0,084)	0,821 (0,081)	0,886 (0,063)	0,996 (0,093)	1,110 (0,084)	1,156 (0,047)	1,187 (0,073)
F total	0,678 (0,071)	0,748 (0,081)	0,835 (0,076)	0,884 (0,057)	1,028 (0,092)	1,096 (0,084)	1,144 (0,047)	1,173 (0,067)
Mujeres								
Total	0,757 (0,041)	0,782 (0,031)	0,858 (0,047)	0,912 (0,044)	1,014 (0,082)	1,087 (0,068)	1,125 (0,084)	1,186 (0,073)
L1-L4	0,580 (0,077)	0,632 (0,035)	0,723 (0,064)	0,824 (0,087)	1,042 (0,081)	1,122 (0,069)	1,164 (0,086)	1,205 (0,074)
L2-L4	0,585 (0,078)	0,640 (0,037)	0,733 (0,068)	0,838 (0,089)	1,067 (0,075)	1,138 (0,074)	1,193 (0,078)	1,205 (0,074)
F cuello	0,617 (0,065)	0,623 (0,061)	0,758 (0,042)	0,823 (0,055)	0,937 (0,140)	1,022 (0,090)	1,085 (0,078)	1,103 (0,086)
F total	0,632 (0,066)	0,642 (0,051)	0,750 (0,063)	0,829 (0,051)	0,935 (0,127)	1,005 (0,084)	1,064 (0,074)	1,089 (0,086)

La variación de DMO con la edad fue sigmoidea en ambos sexos, con una pendiente máxima peripuberal. En ambos sexos, el aumento peripuberal fue más marcado en la columna lumbar que en la cadera. En los varones, la DMO de columna lumbar parece no haber alcanzado aún su valor máximo a los 19 años, mientras que la DMO de la cadera ya se ha estabilizado. En las mujeres se observó la tendencia opuesta. La variabilidad en cadera fue comparable a la del esqueleto total y la columna lumbar, excepto en niñas de 12 y 13 años. Conclusión: los presentes valores de referencia pueden contribuir al diagnóstico y seguimiento de las alteraciones de la DMO en pacientes pediátricos. La DMO de cadera puede ser útil también en este grupo etario.

CL15. El ácido litocólico previene la inhibición producida por el deoxicolato de sodio sobre la absorción intestinal de calcio

Marchionatti AM, Pérez AV, Rivoira MA, Rodríguez VA, Tolosa de Talamoni NG

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

Los ácidos biliares (AB) y sus sales son los componentes más importantes de la bilis. Los ácidos litocólico (LCA) y deoxicólico (DXC) son ácidos biliares secundarios originados a partir de los primarios por acción de la microflora del intestino. En concentraciones elevadas son citotóxicos y han sido involucrados en la patogénesis de ciertas enfermedades tales como el cáncer de colon. En un trabajo previo en nuestro laboratorio se demostró que el DXC, por un mecanismo oxidativo, inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} y afecta la supervivencia celular (Rivoira y col., *Comp Biochem Physiol* 2012). Sobre la base de estos resultados, el objetivo del presente trabajo fue determinar si LCA tiene capacidad de prevenir el efecto inhibitorio del DXC y conocer el efecto individual que el LCA puede desencadenar en el intestino y sus implicancias sobre la vía de absorción intestinal de calcio.

Se utilizaron pollos de 4 semanas de edad tratados en el saco intestinal con: 1) solución fisiológica (controles), 2) DXC (10 mmol/L), 3) LCA (200 μ mol/L) y 4) tratados con LCA+DXC por 30 minutos. La absorción de calcio se midió por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*. En mucosa duodenal se analizó la expresión génica y proteica por RT-PCR en tiempo real y por Western blot, respectivamente, de Ca^{2+} -ATPasa, intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y calbindina D28k. También se analizó la expresión génica de claudina 2, 12 y TRPV6. Además, se midieron por espectrofotometría las actividades de fosfatasa alcalina (FA) y el contenido de grupos carbonilos de las proteínas. En mitocondrias aisladas de enterocitos se estudiaron por espectrofotometría los cambios en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA a una vía, seguido del test de Bonferroni. Los resultados indican que el LCA solo no alteró la absorción intestinal de Ca^{2+} , mientras que el tratamiento combinado previno el efecto inhibitorio causado por DXC sobre la absorción intestinal de calcio y retornó los valores de expresión génica y proteica de Ca^{2+} -ATPasa, intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y calbindina D28k, moléculas involucradas en la vía transcelular, al valor control. El LCA evitó el incremento en el contenido de grupos carbonilos de las proteínas, la disminución de la actividad de FA intestinal y la alteración de la permeabilidad interna mitocondrial producida por DXC. En conclusión, el LCA previno el efecto inhibitorio producido por DXC sobre la vía transcelular de la absorción del Ca^{2+} , al menos en parte, por bloqueo del estrés oxidativo.

CL16. Análisis original del poder determinante independiente de factores mecánicos y metabólicos sobre la estructura radial y tibial, en hombres y mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas normales

Cointry G, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Rittweger J, Ferretti J, Capozza R

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC) y LABOATEM, UNR, Rosario; German Space Agency (DLR, Colonia, Alemania).

La estructura ósea, por encima de su desarrollo morfogenético, está determinada exclusivamente por los entornos metabólico y mecánico del esqueleto. Estas influencias son difíciles de evaluar separadamente, debido a las múltiples interrelaciones alométricas que existen naturalmente entre músculos y huesos. En este estudio, intentamos analizarlas en forma discriminada, mediante tests de regresión múltiple “paso a paso”, utilizando un modelo original. Los análisis evaluaron en forma estandarizada el poder determinante independiente de dos factores mecánicos (largo óseo, área seccional muscular regional) y dos no mecánicos (edad o tiempo de menopausia -TMP-, peso corporal) considerados “típicos”, sobre indicadores tomográficos (pQCT) de la masa (CMO) trabecular y cortical, la mineralización (vDMO cortical, inversa a la microporosidad del tejido y paralela a su rigidez y a su tenacidad en el modelo seleccionado) y el diseño (perímetros, momentos de inercia -MIs-) y la resistencia (SSI) de las diáfisis de radios (huesos portantes, 2 sitios de *scan* por hueso) y tibias (no portantes, 4 sitios de *scan* por hueso) de hombres y mujeres pre-MP y pos-MP sanos ($n=47,70,122$) de 25-82 años, no fumadores ni bebedores, y sin antecedentes osteológicos. Los análisis proveyeron coeficientes de regresión β , cuyo valor determinó, al mismo tiempo, la influencia cuantitativa de cada factor en forma estandarizada (variaciones en DS de cada variable dependiente, por cada DS de variación de cada variable independiente, en todas las instancias posibles de confrontación) y su significado estadístico. Para interpretar los resultados, solo se contemplaron los coeficientes significativos. El orden de los significados obtenidos para los distintos indicadores mostró que 1) en hombres y mujeres pre-MP, los principales determinantes de las características óseas fueron el tamaño muscular para el radio y el largo óseo para la tibia; 2) el peso corporal fue un determinante significativo solo para las mujeres, y, entre de ellas, solo para las tibias; 3) en todos los individuos fértiles, las asociaciones entre los indicadores óseos “extensivos” (masa, diseño) con sus determinantes seleccionados fueron más ajustadas que las encontradas para el indicador “intensivo” de calidad material (vDMO cortical) y 4) todas las relaciones fueron independientes de la edad, pero, luego de la menopausia, el TMP fue un determinante significativo adicional, para radios y tibias. Esto evidencia, con argumentos originales, que a) respecto del entorno mecánico, los factores representados (palancas óseas, fuerza muscular pura, o combinada con el porte del peso) serían variables más relevantes que los confundidores etarios y antropométricos seleccionados para determinar las propiedades óseas “extensivas” (alométricas: masa, diseño, resistencia). En cambio, las propiedades óseas “intensivas” (rigidez y tenacidad tisulares, expresadas por la vDMO



cortical) solo reconocieron influencias metabólicas; b) respecto del entorno endocrino-metabólico (tipo y actividad de las hormonas sexuales), los impactos de la musculatura y las palancas serían comparables en hombres y mujeres pre-MP, pero el TMP tendría un impacto mayor que el de otros determinantes, alométricos o mecánicos, sobre cualquier tipo de propiedad ósea, incluyendo la rigidez y la tenacidad del tejido mineralizado (reflejadas por la vDMO cortical) y excluyendo probablemente el diseño diafisario (MI's) como variable determinada. Esta forma de analizar e interpretar las influencias de los factores no genéticos determinantes de la estructura ósea, caracterizada por propiedades con alto correlato biomecánico, permitió discriminar el impacto óseo de las variaciones del entorno mecánico en forma más independiente de la interacción de factores metabólicos que como podría conseguirse aplicando los modelos comparativos usuales, mediante evidencias originales, biológica y estadísticamente idóneas.

CL17. Hiperparatiroidismo primario por adenoma atípico asociado a trombosis venosa

Kitaigrodsky AV, Buttazzoni M, Diehl M, Guelman R, Plantalech L, Galich AM

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

Introducción: en la actualidad la mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario (HPT) son asintomáticos o se presentan con síntomas leves. El carcinoma paratiroideo se sospecha en presencia de hipercalcemia severa, compromiso renal y óseo concomitante o masa cervical palpable. El diagnóstico diferencial entre adenoma atípico y carcinoma de paratiroides se realiza sobre la base de la histología y evolución clínica. Se ha descrito la asociación entre HPT e hipercoagulabilidad. Se describe un paciente con trombosis venosa profunda (TVP) al que se le diagnostica HPT grave por adenoma paratiroideo atípico. **Caso clínico:** varón de 59 años, internado en agosto de 2013 por TVP derecha. Presentaba debilidad y dolores musculares, tumoración en dorso de la mano y nódulo palpable en cuello. El laboratorio evidenció: calcemia (Ca) 13,5 mg/dl (VR 8,5-10,5), calcio iónico 1,74 mmol/ml (VR 1,0-1,35), fosfatemia (P) 1,7 mg/dl (VR 2,7-4,5), fosfatasa alcalina (FAL) 498 UI/L (VR 31-100), creatinina (Cr) 1,41 mg/dl (VR 0,6-1,3), parathormona (PTH) 2151 pg/ml (VR <65), 25(OH) vitamina D (25OHD) 14 ng/ml (VR >30). Centellograma óseo: aumento de captación en húmero, acetábulo y rama iliopubiana derechos, 4° metacarpiano izquierdo, ambas tibias, parrilla costal y calota. Las radiografías mostraron una imagen con expansión de la cortical en metacarpo y lesiones líticas múltiples coincidentes con el centellograma. TC: litiasis renal bilateral. Densitometría de radio medio: T-score -5,7. Se descartaron patologías protrombóticas. Se diagnosticó HPT grave con TVP. **Ecografía:** imagen compatible con paratiroides derecha de 32 x 16 x 17 mm. Centellograma Tc-Sestamibi: aumento de captación en localización concordante con la ecografía. Recibió anticoagulación y medidas hipocalcémiantes hasta la cirugía. Se realizó resección de paratiroides derecha inferior de 3 cm. La anatomía patológica informó adenoma atípico. Requirió en el posoperatorio aporte vía oral de calcio, vitamina D y magnesio (dosis máxima diaria: calcio elemental 4800 mg, citrato de magnesio 4224 mg, colecalciferol 3000 UI, calcitriol 1 µg) con descenso progresivo. Presentó mejoría del dolor muscular y disminución del tamaño de la lesión de la mano. A los 5 meses normalizó PTH (45 pg/ml). A los 9 meses elevó nuevamente PTH (193 pg/ml), en contexto de disminución de la dosis de calcio y vitamina D, con calcemia normal (9 mg/dl), vitamina D 44 ng/ml e hipocalciuria. Las radiografías de control mostraron osificación de los tumores pardos. Se aumentó el aporte de calcio y continúa en seguimiento. **Discusión:** los casos de HPT graves pueden deberse en ocasiones a carcinomas o adenomas atípicos. Se denomina adenoma atípico a los tumores de paratiroides que comparten características histopatológicas con los carcinomas (bandas fibrosas o figuras mitóticas) pero sin invasión capsular o vascular. Es importante el seguimiento periódico; la evolución favorable sin recurrencias o desarrollo de metástasis confirmará el diagnóstico de adenoma atípico. El HPT se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, que podría deberse en parte a un estado protrombótico. El mecanismo propuesto es el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), de la relación PAI-1/activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la disminución del inhibidor del factor tisular (TFPI), que en conjunto llevarían a un estado de hipercoagulabilidad y de hipofibrinólisis, aumentando el riesgo de complicaciones ateroscleróticas y aterotrombóticas. La TVP podría ser una manifestación rara y poco reconocida del HPT. Se recomienda en TVP sin causa clara la medición de calcemia en forma conjunta con PTH. Son necesarios futuros estudios para evaluar la posible relación causal entre ambas patologías.

CL18. Diferencias de la masa muscular en mujeres con baja masa ósea y fracturas osteoporóticas respecto de aquellas con baja masa ósea y no fracturadas**Mastaglia S, Bagur A, Oliveri B, Mautalen C***Centro de Osteopatías Médicas, Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Oseas (INIGEM) CONICET-UBA.*

Se evaluó retrospectivamente a 41 mujeres mayores de 60 años, 38 de ellas presentaron una densidad mineral ósea (DMO) inferior a -1DS de esqueleto total. La composición corporal evaluada por DXA fue reanalizada. Once de estas pacientes habían presentado fracturas (6 vertebrales, 4 no vertebrales y 1 de ambas). La función y la fuerza muscular no fueron evaluadas en el presente estudio. Los resultados del grupo total fueron: edad: 75 ± 8 años, índice de masa corporal (IMC) $25,4 \pm 4,0$ kg/m², masa grasa (kg) $24,1 \pm 6,9$, masa magra (kg) $34,1 \pm 3,4$ y esqueleto total *T-score* $-2,03 \pm 0,82$. La masa muscular apendicular (aMM) (kg/m²) $5,99 \pm 0,72$. La masa muscular de brazos (arMM) (kg/m²) $1,44 \pm 0,21$ y masa muscular de piernas (IMM) (kg/m²) $4,55 \pm 0,6$. El *T-score* de aMM fue $-1,16 \pm 1,03$, la aMM mostró una correlación significativa con masa magra ($r=0,63$; $p<0,001$) y masa grasa ($r=0,42$; $p<0,01$). La arMM y la IMM presentaron la misma correlación con masa magra ($r=0,63$; $p<0,001$) y una menor correlación entre ellas ($r=0,57$; $p<0,001$). Nueve pacientes (25%) mostraron una aMM inferior a 2DS del promedio normal joven (presarcopenia) y 12 (31%) tuvieron un *T-score* entre -1 y -2DS (baja aMM). El grupo de pacientes con fracturas osteoporóticas (Fx [n=11]) fue comparado con el grupo sin fracturas (no Fx [n=27]). Aunque el grupo de pacientes con fracturas presentó mayor edad, menor IMC, masa grasa y DMO *T-score*, la diferencia de estas variables no fue significativa. En cambio se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en: aMM ($5,49 \pm 0,57$ vs. $6,16 \pm 0,68$; $p<0,005$), aMM *T-score* ($0,86 \pm 0,96$ vs. $1,87 \pm 0,81$; $p<0,005$), arMM ($1,24 \pm 0,18$ vs. $1,51 \pm 0,15$; $p<0,001$), IMM ($4,7 \pm 0,6$ vs. $4,25 \pm 0,4$; $p<0,03$) y masa magra total ($32,3 \pm 25$ vs. $35,2 \pm 37,0$; $p<0,02$). Cinco de 11 pacientes pertenecientes al grupo de Fx mostraron presarcopenia y 5/11 presentaron baja aMM. Un paciente obeso de este grupo presentó una aMM normal. En cambio, solo el 15% de las pacientes no Fx tuvieron presarcopenia, y 27% baja aMM. Estos resultados preliminares enfatizan la necesidad de evaluar MM en pacientes con fracturas osteoporóticas y sin ellas a fin de identificar este factor de riesgo para la salud ósea y general.

CL19. Hipercalcemia severa por enfermedad granulomatosa secundaria a la inyección de polimetilmetacrilato**García ML,¹ Rella NG,¹ Scioscia MF,¹ González DC,²***1 Sanatorio Municipal Dr Julio Méndez; 2 Centro Mautalen. CABA.*

La hipercalcemia asociada a granulomas ha sido descripta clásicamente en relación con sarcoidosis, tuberculosis e infecciones micóticas, así como con otras enfermedades granulomatosas (EG); en todas ellas, el mecanismo propuesto se relaciona con un aumento de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D ($1,25\text{D}$) a partir de la activación de la enzima 1α -hidroxilasa local. Se han reportado casos raros de hipercalcemia en EG por cuerpo extraño. La hipercalcemia secundaria a EG por polimetilmetacrilato (PMM) ha sido descripta en pacientes aislados en la literatura. Caso clínico: paciente de sexo femenino, de 53 años, que ingresa por síndrome de impregnación y deterioro de la función renal de 2 meses de evolución. Como antecedentes refiere diagnóstico de diabetes insulino dependiente a los 22 años, con regular control metabólico, hipotiroidismo autoinmune, nefritis en la infancia, hernia hiatal, tabaquismo, cirugías de apéndice, amígdalas, colocación de prótesis mamarias y recambio posterior. Fractura de tibia y peroné traumática. G3 P1 A2, FUM a los 50 años. Tratamiento habitual con insulina glargina mas correcciones con análogos ultrarrápidos y levotiroxina. Al examen físico se constata disminución de la masa muscular, debilidad y descenso de la fuerza muscular generalizada. ECG con acortamiento del QT. En el laboratorio se detecta tricitemia, creatinina de 3,33 mg/dl (VR 0,4-1,1), urea de 73 (VR 10-50), calcio iónico de 1,75 (VR 1,1-1,32) y calcio total de 15,6 mg/dl (VR 8,5-10,5). Por esto último se ingresa muestra para dosaje de PTH, $25(\text{OH})$ vitamina D (25OHD) y perfil tiroideo. Se inicia tratamiento con plan de hidratación parenteral amplio y calcitonina. Debido a la persistencia de HCA se indica pamidronato. Se interconsulta al servicio de endocrinología. Se informa PTH 12 pg/ml (VR 15-65), con Ca 14,8 mg%, P 3,9 mg% (VR 2,5-4,5), Mg 2,3 mg% (VR 1,3-2,5), *clearance* de creatinina 23 ml/min (VR 80-120), 25OHD 34 ng/ml (VR 30-100), TSH 0,45 mU/l (VR 0,3-4,2) y T4L 1,5 ng% (VR 0,8-1,9). Se inician estudios descartándose patologías oncológicas e infecciosas. Se reinterroga a la paciente quien en esta instancia refiere colocación de PMM en región glútea hace 4 años y



que tres meses atrás le indicaron 100.000 UI mensuales de 25OHD3 por niveles insuficientes de 25OHD. Se solicita PET-TC con FDG, que pone en evidencia procesos hipermetabólicos en ambos glúteos y dosaje de 1,25D, cuyo resultado es de 76 pg/ml (VN 18-60). Se indica la realización de biopsia confirmando el diagnóstico de granuloma por cuerpo extraño. La paciente presenta hipercalcemia recurrente, por lo que se le indican corticoides. Debido a la baja adherencia por parte de la paciente, el deterioro del control glucémico y la persistencia de niveles elevados de urea y creatinina, se indica tratamiento con denosumab 60 mg y se logra normalización de la calcemia. Conclusiones: 1) frente a una hipercalcemia no atribuible a causas comunes, el antecedente del uso de PMM, incluso a largo plazo, debe incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales; 2) la suplementación con 25OHD3, precipitó la hipercalcemia enmascarada por el déficit de 25OHD, el cual era probablemente secundario a la combinación del déficit dietario y el aumento del consumo, por la activación de la 1α -hidroxilasa; 3) se remarca la utilidad de la PET-TC con FDG para obtener imágenes que fueron útiles para localizar las lesiones hipermetabólicas y de la medición de 1,25D para determinar la etiología de la hipercalcemia mediada por granulomas secundarios a PMM; 4) los corticoides junto con el tratamiento de la enfermedad primaria constituyen el pilar de la terapéutica inicial en la hipercalcemia mediada por 1,25D. En este caso recurrimos al uso de denosumab que nos permitió el control de la calcemia, sin deterioro de la función renal ni de la glucemia.

CL20. Remediación de aguas con alto contenido de fluoruro utilizando la cáscara de huevo

Lupo M, Vescovo MB, Terjes OM, Rigalli A

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. Rosario.

La fluorosis es un trastorno multiorgánico producido por la elevada ingesta de fluoruro (F) que puede generar desde moteado de dientes hasta afectar la secreción y acción de diversas hormonas y producir severas deformaciones óseas. La Organización Mundial de la Salud y el Código Alimentario Argentino han establecido como límite superior aceptable para el agua de consumo 1,5 mg F/l. Un estudio realizado en nuestro laboratorio ha revelado que un 28% de las aguas de consumo de la provincia de Santa Fe supera ese límite. Si bien la instalación de plantas de ósmosis inversa, los acueductos regionales con agua de río y el consumo de aguas envasadas reduce la exposición de la población a cantidades excesivas de F, en zonas alejadas de los centros urbanos o por escasez de recursos económicos, dicha exposición es un problema. Varios estudios preliminares han demostrado que la cáscara de huevo podría ser utilizada como recurso para la eliminación del F del agua, secuestrando a este último por reacción con el calcio para formar F de calcio insoluble. Existen diferentes métodos de remediación de agua con F, pero la ventaja de la cáscara de huevo es que es un residuo generado a nivel doméstico en cantidades importantes. Su utilización es una forma de reciclaje de residuos y, a su vez, una forma de remediación con alto potencial, por su muy bajo costo y su gran disponibilidad. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un método de remediación de aguas con excesivo contenido de F utilizando la cáscara de huevo. Para ello se evaluó la cantidad y tratamiento de la cáscara, el tiempo de contacto y grado de pulverización sobre la capacidad de captación de F por la cáscara. A su vez, se analizó la calidad del agua obtenida luego de la remediación y la eliminación del precipitado formado. Se evaluó captación de F utilizando cáscara pulverizada (CP) y la cáscara calcinada (CC). La captación de CC: $37,4 \pm 1,2$ mg F/kg fue significativamente mayor que CP: $6,6 \pm 0,8$, t de Student, $p < 0,05$. La captación de CC en función del tiempo arrojó un tiempo medio de captación de $0,52 \pm 0,12$ min, $p < 0,05$. El agua obtenida postratamiento con CC presentó pH alcalino; su neutralización se logró por exposición al aire, pH inicial: $11,3 \pm 0,5$ y pH final: $6,4 \pm 0,1$. La neutralización se acompaña de disminución de la concentración iónica total medida a través de la conductividad eléctrica (CE), CE inicial: $8,1 \mu\text{S/cm}$ y CE final: $0,15 \mu\text{S/cm}$. Posteriormente se centrifugó y filtró la muestra para eliminar el precipitado obtenido en la remediación. No hubo diferencias significativas entre la utilización de papel de filtro o centrifugado para extraer el precipitado. Se concluye que la CC es más eficaz en la remoción del F del agua que la CP, con un tiempo de captación de F y una saturación que permiten su utilización práctica. Es necesario mantener el agua obtenida en contacto con el aire durante 6 días para su neutralización. El agua obtenida luego del proceso: tratamiento con CC, neutralización y filtración produjeron agua con características incolora, insípida e inodora. Se concluye que la CC es un recurso adecuado para remediar agua con alto contenido de F, generando agua con características potables. Los datos reportados en este trabajo permiten estimar que una cáscara de huevo puede remediar aproximadamente 3 litros agua con 5 ppm de F.

CL21. Efecto sobre huesos largos de la administración de ranelato de estroncio en animales ovariectomizados previamente tratados con alendronato: estudio preliminar**Díaz D, Rodas J, Bozzini C, Mandalunis P, Escudero N***Cátedra de Histología y Embriología y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.*

Introducción: en los últimos años se han reportado casos de osteonecrosis de los maxilares y otras patologías asociadas al uso prolongado de bifosfonatos (BF). Por ello, la tendencia actual es reemplazar el tratamiento farmacológico de la osteoporosis con BF por otras drogas como el ranelato de estroncio (RSr). Hasta el momento son escasos los estudios *in vivo* que demuestren el efecto de la administración RSr luego del tratamiento con BF, razón por la cual el objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto de la administración secuencial de un bifosfonato seguido de ranelato de estroncio en huesos largos de animales ovariectomizados. **Materiales y métodos:** se utilizaron 16 ratas Wistar hembras de dos meses de edad divididas en 4 grupos. En el día 0 de la experiencia, todas fueron ovariectomizadas. El día 30 se comenzó con la administración de alendronato (AL) en una dosis de 0,3 mg/kg/semana vía i.p. o vehículo durante un período de 8 semanas. Una semana después de la administración de la última dosis AL o vehículo (semana 9), se inició la administración de RSr en el agua de bebida durante 4 meses en una dosis de 290 mg/kg/día; los grupos control recibieron solo agua corriente. Por lo tanto los grupos experimentales fueron: G1: AL+RSr, G2: AL+AGUA, G3: VEH+RSr y G4: VEH+AGUA. Los animales fueron sacrificados a los 7 meses de experiencia y se les extrajeron la tibia y fémur derechos. La tibia fue fijada en formol *buffer* y procesada para la obtención de cortes longitudinales descalcificados y coloreados con H&E de la epífisis proximal para la medición histomorfométrica del volumen óseo (BV/TV, %). El fémur fue utilizado para la realización del test biomecánico de tres puntos para determinar la rigidez diafisaria (Wydy, N/mm), carga elástica límite (Wy, N) y carga de fractura (Wf, N). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y postest de Bonferroni de comparaciones múltiples. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. **Resultados:** histomorfometría de tibia: BV/TV (%): G1: 52,2±4,3, G2: 58,3±16,9, G3: 15,2±3,2, G4: 14,2±1,7; $p<0,001$ (G1 vs. G3 y G4, G2 vs. G3 y G4). Biomecánica de fémur: rigidez diafisaria (N/mm): G1: 420,4±43,2, G2: 415,6±47,2, G3: 370,8±24,5, G4: 288,6±40,78; $p<0,01$ (G1 vs. G4 y G2 vs. G4); Carga elástica límite (N): G1: 113,8±16,4, G2: 118±35,4, G3: 108,8±13,6, G4: 83,5±15,6; $p>0,05$; Carga de fractura (N): G1: 192,4±26,4, G2: 202,3±23, G3: 179±12,2, G4: 139,6±17,8; $p<0,001$ (G2 vs. G4). **Conclusión:** en el presente diseño experimental no se observó un efecto aditivo entre el alendronato combinado con la administración secuencial de ranelato de estroncio; aparentemente, el efecto residual del alendronato persistente en la matriz ósea es igual de eficaz que su combinación con la administración posterior de ranelato de estroncio. Por otra parte, la mayoría de los trabajos atribuyen al ranelato de estroncio un efecto anabólico. Los resultados del presente estudio no muestran dicho efecto en el hueso subcondral, sino que el ranelato de estroncio mejoraría las propiedades biomecánicas estructurales de la diáfisis de los huesos largos mediante un mecanismo diferente. **Agradecimientos:** UBACyT 20020120100190BA, Vet M Lewicki, Prof. Dr. R.L. Macchi, GADOR SA.

CL22. Efecto de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el tejido óseo**Brun LR, Maher MC, Brance ML, Lescano D, Di Loreto VE, Rigalli A***Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

El consumo de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) es muy frecuente en la Argentina (5 kg/persona/año). El "mate" es la forma de consumo más frecuente y constituye la fuente de ingreso de cafeína más importante. Dado que la cafeína ha mostrado impacto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura especialmente con dietas bajas en calcio (Ca), la yerba mate podría tener un efecto negativo sobre el tejido óseo. Sin embargo, un trabajo recientemente publicado (Conforti AS, Bone 2012) mostró en mujeres posmenopáusicas consumidoras de mate, una mayor DMO en columna vertebral y cuello femoral. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la yerba mate sobre la microarquitectura, densidad mineral y resistencia del tejido óseo con diferente concentración de Ca en la dieta. Para ello se emplearon 24 ratas Sprague Dawley hembras de 30 días divididas en 4 grupos (n=6 por grupo): Control+Ca 0,2 g%; Control+Ca 0,9 g%; Yerba+Ca 0,2 g%; Yerba+Ca 0,9 g%. Se preparó una infusión de yerba mate (25 g de yerba mate en 1 litro de agua a 90 °C), la cual se administró *ad libitum* por 90 días a temperatura ambiente, previa filtración. Esta infusión sustituyó al agua de bebida en los grupos Yerba. Las ratas fueron sacrificadas en cámara de



CO₂ e inmediatamente se procedió a la obtención de tibias para realizar histomorfometría ósea y los fémures para realizar estudios biomecánicos de flexión a 3 puntos y de compresión. La DMO fue determinada empleando un equipo de rayos X (70 kV) simultáneamente con un patrón de concentraciones de Ca conocidas. Los estudios morfométricos de la diáfisis femoral e histomorfométricos del hueso trabecular epifisario se realizaron con el software Image J 1.40 sobre imágenes digitalizadas de dichos sectores. Los resultados se expresan como media±EE y se analizaron con ANOVA a dos criterios de clasificación, posttest LSD. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Letras diferentes indican diferencias significativas e igual letra entre grupos indica ausencia de diferencias significativas. Resultados: la DMO se vio afectada por la dieta ($p=0,001$) pero no por el consumo de yerba mate: Control 0,9% = $28,7 \pm 3,9a$; Control 0,2% = $12,9 \pm 2,8c$; Yerba 0,9% = $25,5 \pm 1,5ab$; Yerba 0,2% = $19,6 \pm 2,8bc$; mg Ca/cm². El porcentaje de tejido óseo trabecular (BV/TV) fue afectado por la dieta ($p=0,001$), pero no se afectó por el consumo de yerba mate. BV/TV(%): Control 0,9% = $25,2 \pm 3,7a$; Control 0,2% = $10,7 \pm 1,6c$; Yerba 0,9% = $20,5 \pm 1,5ab$; Yerba 0,2% = $16,3 \pm 2,6bc$. Esta diferencia fue a expensas del espesor trabecular sin diferencias en el número de trabéculas. El análisis morfométrico cortical no arrojó diferencias significativas en función del consumo de yerba mate. Sin embargo, sí se halló menor área y ancho cortical a expensas de un mayor perímetro perióstico en los grupos que recibieron bajo contenido de Ca en la dieta ($p < 0,05$) en ambos grupos. El ensayo biomecánico de compresión mostró solo diferencia significativa dependiente de la concentración de Ca de la dieta: menor fuerza de fractura, menor fuerza máxima soportada, menor rigidez y menor módulo de Young ($p < 0,05$) en los grupos con bajo contenido de Ca en la dieta, sin diferencias en la energía absorbida, mientras que el ensayo biomecánico de flexión a 3 puntos no mostró diferencias significativas entre los grupos. Se concluye que el efecto negativo de la dieta hipocálcica sobre las variables histomorfométricas y DMO es revertido en parte por la presencia de yerba mate. Tal vez la presencia de polifenoles u otros compuestos orgánicos con efecto favorable sobre el tejido óseo puedan atenuar el efecto negativo de la cafeína.

CL23. Enfermedad periodontal en ratas hipercolesterolémicas. Estudio morfométrico a corto plazo

Antona ME,¹ Ramos C,¹ Alsina E,¹ Ferreira Monteiro AG,¹ Mandalunis P,² Friedman SM,¹ Macri EV¹

1 Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología; 2 Cátedra de Histología y Embriología. Universidad de Buenos Aires.

La periodontitis (P) es una enfermedad infecciosa progresiva causada por el biofilm bacteriano y fundamentalmente por la respuesta inflamatoria del huésped. Estos eventos inflamatorios asociados con la pérdida de inserción del tejido conectivo inducen la reabsorción de porciones coronales de hueso alveolar. En estudios previos encontramos que la hipercolesterolemia, un factor sistémico, induce pérdida ósea en mandíbula de rata. Actualmente se plantea una posible asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Por ello, hipotetizamos que la hipercolesterolemia causada por el consumo excesivo de colesterol podría afectar el tejido de soporte dentario. Objetivo: investigar en ratas hipercolesterolémicas si, a corto plazo, la dislipemia sistémica afecta la pérdida ósea alveolar inducida por P. Materiales y métodos: se utilizaron ratas Wistar adultas (200 g) controles (C) ($n=5$), alimentadas con dieta *pellets* o hipercolesterolémicas (HC) ($n=5$). La hipercolesterolemia se generó con dieta aterogénica durante 3 semanas previas al desarrollo de periodontitis. En ambos grupos se indujo P, bajo anestesia, con inserción de una ligadura de hilo alrededor del primer molar de la hemimandíbula derecha (C+L; HC+L). El molar contralateral se usó como control no tratado (C, HC). A los 7 días se eutanizaron. En suero se midió perfil lipídico (mg/dl): colesterol total (col-T), triglicéridos (TG) y colnoHDL. Las hemimandíbulas fueron resacasadas para su análisis. Se tomaron radiologías digitales (RVG Kodak 5100) y fueron procesadas para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes histológicos orientados mesio-distal y se colorearon con H&E. Sobre microfotografías digitales mediante un software se evaluaron: a) altura del ligamento periodontal (LP, μm) como media de 20 líneas equidistantes trazadas en la cresta alveolar desde el hueso interradicular hasta la pieza dentaria; b) distancia LAC-COA (mm) en el área distal del 1^{er} molar desde el límite amelocementario (LAC) a la cresta ósea alveolar (COA). Con las radiovisiografías se efectuaron mediciones lineales del hueso de soporte periodontal (HSP) comprendidas entre la parte más coronal de la cúspide distal, parte superior de COA y ápice de la raíz distal. Las mediciones se expresaron como porcentaje de hueso remanente. Análisis estadístico: T-test y ANOVA + SNK (nivel de significación $p < 0,05$). Resultados: los animales HC mostraron dislipemia combinada con aumento de col-T, col-noHDL y TG ($p < 0,01$). La pérdida de hueso alveolar inducida por P se acentuó en las ratas con dislipemia. LP: HC+L: $796,5 \pm 49,4 > C+L: 611,9 \pm 63,2 > HC: 219,3 \pm 37,5 = C: 178,7 \pm 16,1 \mu m$. LAC-COA: HC+L: $1,05 \pm 0,14 > C+L: 0,80 \pm 0,08 = HC: 0,70 \pm 0,15 > C: 0,52 \pm 0,06 mm$ ($p < 0,001$). Para HSP, indicador de de-

fectos intraóseos, los resultados fueron (%): C: 52,5+3,0 > HC:48,7+2,8 > HC+L:42,6+1,5 = C+L:40,6+3,1% (p<0,001). Conclusión: los resultados sugieren que en la rata adulta, a corto plazo, la hipercolesterolemia provoca una pérdida de soporte dental extra a la agresión causada por la ligadura. Se necesitarán más estudios para dilucidar si la dislipidemia podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la periodontitis inducida experimentalmente. UBACyT 20020120200098BA.

CL24. Evaluación biomecánica del efecto de alendronato y monofluorofosfato en un modelo de remodelación óseo en fémur de rata

Aramburú G, Virga C, Aguzzi A, Hubert S, Rigalli A

Cátedra de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Patología Oral. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: varios estudios previos han demostrado que los bifosfonatos, como el alendronato de sodio (AL), son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El fluoruro administrado como monofluorofosfato de sodio (MFP) estimula la formación e incrementa el volumen del hueso, efecto específicamente debido por la estimulación de la actividad osteoblástica. **Objetivo:** estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato vía subcutánea y de MFP vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 5 mM para MFP. Sesenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160±20 g se dividieron en 4 grupos de 16 ratas cada uno. El primer grupo actuó como grupo control (C). Los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. El segundo grupo (AL) recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea profunda en el miembro posterior izquierdo. El tercer grupo (MFP) fue tratado con MFP en el agua de bebida durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica como el grupo control. El cuarto grupo (AL+MFP) recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y MFP por vía oral en el agua de bebida. Estos animales tuvieron acceso a agua corriente de red *ad libitum*. En la cirugía se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias y a través del decolado se llegó a exponer el hueso, realizando un defecto circular en la parte plana de cada tibia hasta llegar al hueso medular. Dicho defecto no fue rellenado. Los sacrificios para la toma de muestras fueron a los 15, 30, 60 y 90 días. Se obtuvieron muestras de fémur en tiempos 15, 30, 60 y 90 días, que se incluyeron en solución fisiológica y mantenidos a -20 °C para ser sometidas a ensayos biomecánicos. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). El nivel de significación fue p<0,01. **Resultados:** en nuestro trabajo, los ensayos biomecánicos determinaron un aumento de la rigidez para AL a los 60 días, así como también para AL y MFP a los 90 días. En cuanto a la combinación de los fármacos, los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativos en este parámetro (Bonferroni p<0,01). Tanto los tratamientos con AL, MFP y la combinación de ambos no resultaron estadísticamente significativos cuando se analizaron las variables biomecánicas de fuerza de fractura, energía absorbida y fuerza máxima soportada. **Conclusiones:** el hecho de que se hayan encontrado diferencias significativas en los ensayos biomecánicos pone de manifiesto la acción sistémica de los fármacos y no localizada. También se puede inferir que estas acciones no fueron deletéreas sino benéficas al aumentar la rigidez.

CL25. Evaluación de la articulación temporomandibular con diagnóstico por imágenes en pacientes con artritis reumatoidea

Rhys K,¹ Busamia B,¹ Gobbi C,^{2,3} Marchegiani S,³ Plavnik L, Albiero E,⁴ Yorio M³

1 Cátedra de Fisiología, Odontología, UNC, Córdoba, República Argentina; 2 Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba, UNC, Córdoba; 3 Sanatorio Allende, Córdoba; 4 Unidad de Reumatología Hospital Córdoba, Córdoba.

Introducción: la artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune que produce alteraciones articulares con manifestaciones dolorosas, por lo que el paciente es ampliamente medicado. Afecta principalmente articulaciones periféricas, en particular manos y pies. En este contexto, los primeros síntomas de patologías relacionadas con la articulación temporomandibular (ATM) quedan enmascarados, razón



por la cual el paciente relata alteraciones cuando la mecánica está francamente afectada. Objetivos: 1) determinar el grado de compromiso de ATM en pacientes asintomáticos con artritis reumatoidea; 2) avanzar en una metodología que permita el diagnóstico precoz de patologías que afectan la ATM en artritis reumatoidea, para disminuir sus efectos deletéreos. Materiales y Métodos: Estudio de corte transversal controlado. Se analizaron 40 pacientes que concurren al Servicio de Reumatología del Sanatorio Allen-de y del Hospital Córdoba, durante el año 2011, ingresando en forma consecutiva y distribuidos en grupos experimentales, apareados por edad y sexo: Grupo 1- (C) 20 pacientes controles sin AR; Grupo 2- 20 pacientes con diagnóstico de AR por criterios 2010 EULAR/ACR Artritis Reumatoidea (A.R.). Se realizó un examen clínico de la cavidad bucal, con énfasis en la ATM y ecografías *power* de alta resolución de ATM, ortopantomografías y condilografías bilaterales a boca abierta y boca cerrada. Resultados: paciente presentó dolor previo o espontáneo ni acúfenos mantenidos en el tiempo en ambos grupos. De los pacientes con AR, 18 (90%) presentaron derrame articular, de los cuales 3 (15%) mostraron distensión capsular; 12 (60%) revelaron degeneraciones de cabeza de cóndilo inferior; 10 (50%) manifestaron alterada la trayectoria condilar anterior en dinámica y asimetría condilar y 2 (10%) pacientes del grupo control presentaron mínimo derrame articular. Conclusión: un gran porcentaje de pacientes con AR presentan compromiso de ATM, a pesar de no referir síntomas. Estos métodos de diagnóstico por imagen constituyen importantes marcadores orientativos e inocuos y deberían tenerse en cuenta para la prevención y el tratamiento de patologías que afecten la ATM en artritis reumatoidea. Se deberían considerar las ATM en la sumatoria articular en la decisión de modificar terapéuticas farmacológicas.

CL26. Efecto de la yerba mate sobre la médula ósea amarilla y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas

Nervegna MT, Lewicki M, Rodríguez J, Bozzini C, Mandalunis PM

Cátedra de Histología y Embriología y Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Introducción: es conocida la osteopenia en mujeres posmenopáusicas por déficit de estrógenos y su prevención a nivel mundial basada principalmente en la mejora de hábitos alimentarios y/o fármacos anti-resortivos. Un estudio clínico (Saraví et al., *Bone* 2012) postula un efecto protector del consumo crónico de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre el hueso en mujeres posmenopáusicas. En un trabajo experimental previo realizado en nuestro laboratorio hemos demostrado que los animales ovariectomizados (OVX) que consumieron yerba mate (YM) mostraron una menor pérdida ósea en el hueso subcondral en relación con los animales OVX que solo consumieron agua de bebida (SAIO 2013). Esta diferencia indicaría un efecto protector de la yerba mate sobre la pérdida ósea producida por el déficit de estrógenos, probablemente debido al contenido de polifenoles con capacidad antioxidante. Con la edad y la osteoporosis hay un aumento de la adipogénesis en la médula ósea por diferenciación de células mesenquimáticas a adipocitos a expensas de una disminución en la diferenciación osteoblástica. Existe una relación inversa entre tejido adiposo y tejido óseo, en el cual a mayor cantidad de adipocitos menor cantidad de hueso y por lo tanto mayor riesgo de fractura. Por lo antedicho y continuando con nuestra línea de trabajo, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar histomorfométricamente la médula ósea amarilla y la biomecánica en huesos largos de animales OVX que consumieron YM. Materiales y Métodos: se utilizaron 32 ratas Wistar hembras de 186 ± 13 g, divididas en cuatro grupos: Grupo I: Sham+H₂O, Grupo II: Sham+YM, Grupo III: OVX+H₂O, y Grupo IV: OVX+YM. A los dos meses, los grupos III y IV fueron OVX y la eutanasia fue practicada dos meses después en todos los grupos (duración de la experiencia: 4 meses). Los grupos II y IV recibieron YM durante los 4 meses de experiencia: 2 meses previos de la OVX o SHAM y 2 meses posteriores. Luego de la eutanasia se extrajeron tibias y fémures. Los fémures fueron utilizados para el análisis biomecánico y las tibias se procesaron histológicamente para la obtención de cortes longitudinales que se colorearon con H&E. Mediante microfotografías digitalizadas se analizó en un área determinada de la médula ósea el siguiente parámetro histomorfométrico: porcentaje de médula ósea adiposa en relación con el área medular total MOA/AMT(%). Mediante el estudio de flexión a tres puntos en un equipo Instron 4442 se evaluaron las propiedades estructurales de la diáfisis femoral: carga de fractura, carga elástica límite y rigidez. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante ANOVA y test de Bonferroni para comparaciones múltiples, y t de Student para comparar grupos I vs. II y III vs. IV. Resultados: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las propiedades estructurales de la diáfisis femoral. En cuanto al MOA/AMT (%) los resultados obtenidos fueron: Sham+H₂O: $17,5 \pm 8,8$,

Sham+YM: 16,7±5,9, OVX+H₂O: 34,7±8,8, OVX+YM: 24,3±4,3. Grupos I y II vs. Grupo III p<0,05 y Grupo III vs. Grupo IV, p<0,05. Conclusiones: en el presente diseño experimental no se encontraron diferencias significativas en las propiedades estructurales del fémur entre los grupos. Histomorfométricamente se ha observado que la YM en animales OVX disminuye la cantidad de médula ósea amarilla probablemente inhibiendo parcialmente la diferenciación de células mesenquimáticas a adipocitos y favoreciendo la osteoblastogénesis; el hallazgo está directamente relacionado con la menor pérdida ósea observada en estos animales, OVX+YM, en relación con los OVX+H₂O descrito en nuestro estudio previo. UBACyT 20020120100190BA.

CL27. Impacto del fitoestrógeno genisteína sobre células de linaje osteogénico

Cepeda SB, Nielsen BE, Laiuppa JA, Sandoval MJ, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. CONICET. Universidad Tecnológica Nacional-FRBB.

Está descrito que la célula mesenquimal pluripotencial es capaz de dar origen a diferentes linajes celulares condicionado por su entorno: osteocito, condrocito, adipocito, muscular lisa vascular (CMLV), entre otras. En particular, las CMLV bajo condiciones de estrés pueden transdiferenciar a osteoblastos (OB) dando origen a las calcificaciones vasculares (CaV). Precisamente son las CaV un ejemplo de interacción ósea-vascular que predomina cuando coexisten disfunciones óseas y vasculares. Los fitoestrógenos (FE) son suplementos dietarios de importante valor nutritivo cuya ingesta se promueve en la menopausia, período en el cual existe una prevalencia aumentada de osteoporosis y enfermedad cardiovascular. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto de la genisteína (Gen) sobre la diferenciación de células osteoblásticas y la transdiferenciación de células vasculares a linaje osteogénico. Los modelos celulares empleados fueron: a) cultivos primarios de CMLV inducidas a transdiferenciación a línea ósea (CMLV-OB) por incubación en medio de cultivo suplementado de 5 mM β-glicerolfostato+4 mM Ca durante 25 días; b) cultivos primarios de preosteoblastos de calvaria de rata y c) línea celular osteoblástica murina (MC3T3-E1). Como marcadores de diferenciación osteoblástica se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL) y los niveles de Ca por cuantificación espectrofotométrica y por tinción morfológica con rojo de alizarina. En preosteoblastos de calvaria el tratamiento con Gen 10 nM durante 24 horas produjo aumentos significativos en la actividad FAL (38,2±5,4 vs. 18,3±4,1 UI/g prot., Gen vs Control, p<0,001). En la línea celular MC3T3 el tratamiento con Gen 0.1 nM (24 h) estimuló la actividad FAL (187,4±84,9 vs. 81,2±16,5 UI/g prot., Gen vs. Control, p<0,05) y el contenido de calcio en el medio extracelular (593,8±85,7 vs. 396,2±48,5 mg Ca/g prot., Gen vs. Control, p<0,05). Empleando este modelo celular ampliamos el estudio realizando ensayos dosis-respuesta abarcando concentraciones del FE de 0.1 nM a 1 μM. Se observaron aumentos significativos de ambos marcadores en bajas concentraciones respecto del control (FAL: 80% y Ca: 39%, p<0,05), pero no se registraron cambios en altas concentraciones. Las CMLV incubadas en medio rico en Ca y P arrojaron valores de FAL y Ca superiores a las CMLV nativas (cultivadas en medio sin suplemento), FAL: aumento de 13 veces y Ca: aumento de 4 veces, p<0,001. Al estimular CMLV-OB con Gen 10 nM durante 24 horas se registró una significativa disminución de ambos marcadores (FAL: 33% y Ca: 38%, p<0,01) respecto de su control. Estos resultados orientan a pensar en un efecto benéfico del FE dado que favorecería, por un lado, la diferenciación osteoblástica necesaria para la remodelación ósea, aun en concentraciones bajas, y, por el otro, retrasaría uno de los eventos que conducen a la calcificación vascular.

CL28. Enfermedad de Paget y denosumab. Reporte de caso

Zanchetta MB, Farias VS

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM).

Introducción: se presenta el caso de una mujer de 85 años con enfermedad de Paget polioestótica tratada con distintos tipos de bifosfonatos durante varios años, quien presentó resistencia a los diferentes tratamientos recibidos, persistiendo con enfermedad activa, motivo por el cual se decide iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab. Descripción del caso: mujer de 85 años, que consulta en el año 1995, por enfermedad de Paget polioestótica de 20 años de evolución. Al momento de la consulta manifestaba coxalgia derecha y refería solo haber recibido tratamiento con calcitonina nasal durante el año 1993, sin respuesta a ella. Aportaba como estudios previos un centellograma óseo com-



patible con enfermedad de Paget activa en región coxal derecha y columna vertebral a nivel de D10, L3 y L5. Presentaba a nivel radiográfico enfermedad activa en región ilíaca derecha, columna (D10, L2, L5 y sacro) y cráneo, y un laboratorio basal con una FAL total 450 UI/l (valor normal: 90-280) y fracción ósea (FAo): 87%; el resto del laboratorio, dentro de parámetros normales. Debido a que presentaba enfermedad activa, se decide iniciar tratamiento con pamidronato. Recibe en el año 1995 180 miligramos (mg) por vía intravenosa (iv), con buena respuesta y descenso de la FAL (valor posinfusión: 127 UI/l y Faio: 62%). Posteriormente recibió nuevas infusiones en los años 1998, 1999 y 2001; luego de esta última aplicación persistió con FAL elevada (FAL total 647 UI/l) y dolor óseo a nivel de hombro derecho. Abandona el seguimiento durante 10 años y consulta nuevamente en el año 2011. Refiere haber recibido una dosis de 5 mg de ácido zoledrónico iv, en marzo de ese año, con mala tolerancia. Se realiza tomografía computarizada y resonancia magnética que evidencia aplastamiento en columna dorsal a nivel de D10 y lesiones compatibles con enfermedad de Paget activa en hemipelvis y cabeza de fémur derecha. La densidad mineral ósea medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) presenta valores no evaluables en columna lumbar por artrosis y normales en cuello femoral, y en cuanto a los marcadores de recambio óseo, presentaba una FAL total y ósea elevada (570 UI/l y 66%, respectivamente). Dado que continuaba con enfermedad activa se indica ibandronato 3 mg por vía iv. Recibe una primera dosis en octubre de 2011 y luego una nueva infusión en febrero de 2012 con escasa respuesta al tratamiento, pero persistió con FAL elevada (FAL total: 506 UI/l, Faio: 63%) y dolor óseo en cadera. Ante la falta de respuesta en el último tiempo a distintos esquemas de tratamiento, y dado que la paciente persistía con enfermedad activa, evidenciada tanto a nivel clínico como bioquímico, se decide iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab 60 mg subcutáneo semestral. Recibió la primera dosis en octubre de ese año, con buena tolerancia a la medicación; refirió mejoría del dolor óseo y presentó una reducción de la FAL total de casi un 40% (FAL total: 506/331 UI/l-FAo: 63% y 48%, preinfusión y posinfusión respectivamente). Recibió una segunda aplicación en abril de 2013. En el último control del mes de julio de 2013 se encontraba clínicamente asintomática, con ausencia de dolor óseo y persistencia de los valores bajos de FAL (FAL total sérica de 294 UI/l y FAo: 42,6 µg/l (valor normal hasta 21,3 µg/l). Conclusión: en este caso, con evidencia de falta de respuesta clínica y bioquímica al tratamiento antirresortivo de primera línea indicado para la enfermedad de Paget, el tratamiento con denosumab fue una alternativa útil para mejorar la calidad de vida de la paciente, quien posteriormente presentó descenso de FAL y ausencia de dolor óseo. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo fármaco en este tipo de patología.

CL29. Cambios morfológicos y funcionales en incisivo de ratas producidos por la exposición crónica a fluoruro

Fontanetti PA, Interlandi V, Bojanich A, Ponce RH, Gallará RV, Centeno VA

Cátedra "A" de Química Biológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

La ingesta excesiva de fluoruro (F-) durante el proceso de formación del diente causa fluorosis dental, la cual se caracteriza por una alteración en la mineralización. Aunque se conocen los efectos adversos del F- sobre la formación del tejido dental, no es claro aún el mecanismo molecular que subyace en la fluorosis. Se demostró que las proteínas de comunicación intercelular, entre ellas las conexinas (Cx), cumplen un papel esencial durante la dentinogénesis por la influencia que ejercen sobre el crecimiento y diferenciación de las células del tejido dental y la deposición mineral. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la exposición crónica a F- sobre la expresión de Cx en pulpa dental y los parámetros de crecimiento y desarrollo de mandíbula e incisivos de rata. Para ello se utilizaron ratas macho Wistar de 22 días, las cuales se dividieron en tres grupos experimentales que bebieron agua con NaF durante ocho semanas: a) 0,3 mg/l (Control), b) 10 mg/l y c) 50 mg/l. Al finalizar el tratamiento, se extrajeron sus mandíbulas para procesamiento histológico y el incisivo para obtención del tejido pulpar. En homogeneizado de pulpa se determinó la expresión génica de Cx32, Cx43 y Cx45 mediante RT-PCR y la actividad de fosfatasa alcalina (FA). En radiografías de mandíbula completa se determinaron parámetros morfométricos. Mediante análisis de imágenes (Image Pro Plus 6.1) se analizó el número de odontoblastos/área y el ancho de predentina. Los resultados fueron analizados mediante ANOVA y test de Bonferroni. La expresión de Cx43 se incrementó con la ingesta de NaF de manera dosis-dependiente. La expresión de Cx32 fue mayor solo en el grupo expuesto a 10 mg/L de NaF y la de Cx45 fue menor en los de 10 y 50 mg/l de NaF comparados con el control. La

actividad de FA fue mayor en los grupos expuestos a concentraciones altas de NaF en relación con el control ($p < 0,05$). El diámetro de incisivos fue menor en 50 mg/l de NaF comparado con el control ($p < 0,01$). El tratamiento con NaF no afectó los parámetros de crecimiento mandibular ni tampoco modificó el número de odontoblastos. En conclusión, las alteraciones fluoróticas en el incisivo de rata se asociaron con la expresión diferencial de conexinas y de la actividad de FA del tejido pulpar, sin afectar el número de odontoblastos. Es posible que el efecto desencadenado por el F- sobre el tejido pulpar tenga un resultado estimulante sobre la mineralización de la dentina. Este trabajo fue subsidiado por SECyT-UNC y CICYT-UNLaR.

CL30. Estudio radiográfico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria

Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V

Cátedra de Farmacología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: varios estudios previos han demostrado que los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El aceite de oliva (O) es rico en ácidos grasos monoinsaturados relacionados con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. **Objetivo:** estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato (AL) y pamidronato (PA) por vía subcutánea y de O vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** Se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL, y de 0,6 mg/kg de peso para PA. El O se administró junto con la dieta, 50 g/kg de comida. Cincuenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160 ± 20 g se dividieron en 6 grupos. Grupo control (C): los animales de este grupo recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. Grupo (AL): recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea. Grupo (PA): recibió de igual manera que el grupo anterior. Grupo (O): fue tratado con aceite de oliva en la alimentación durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica. Grupo (ALO): recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y O por vía oral. Grupo (PAO): recibió de igual manera. Se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias produciendo un defecto circular en la parte plana de cada hueso hasta llegar a la médula. Se tomaron radiografías de cada muestra a 0, 7, 15, 30, 60 y 90 días y fueron analizadas con el software Image Pro Plus 4.1. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). **Resultados:** los estudios radiográficos demostraron un incremento en la densidad mineral ósea promedio (DMO) conforme avanza el tiempo de todos los grupos problema con respecto al control; fueron más evidentes los tratamientos con PA a los 60 días. No hubo diferencias entre las tibias problema y contralateral. El tratamiento O evidenció eficacia terapéutica en la remodelación ósea, aun siendo administrado por vía sistémica en la dieta: se observó un pico máximo a los 60 días de tratamiento. **Conclusiones:** esto sugiere que O representa una opción terapéutica prometedora para la prevención y/o tratamiento de las patologías óseas.

CL31. Altas dosis de ergocalciferol en pacientes en hemodiálisis: un ensayo piloto

Del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Crucelegui S, Puddu M, Marini A, Ryba J, Rosa Diez G, Sintado L, Zanchetta JR

Fresenius Medical Care Argentina y el Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, República Argentina.

Introducción: la insuficiencia/deficiencia de vitamina D es un problema frecuente en los pacientes en diálisis. Los bajos niveles de 25(OH)vitamina D (25OHD) se asocian a un aumento en la tasa de mortalidad por lo que la suplementación podría ser importante. Existen pocos datos acerca de cuál es el tipo de vitamina D (D_2 o D_3) y qué esquema de dosificación logra alcanzar niveles adecuados de 25OHD y mantenerlos en forma segura. **Objetivos:** determinar si altas dosis iniciales de vitamina D_2 son útiles para obtener niveles óptimos de 25OHD en hemodiálisis sin inducir hipercalcemia. **Materiales y métodos:** estudio abierto controlado. Ochenta y dos pacientes en hemodiálisis



que no estaban recibiendo terapia con vitamina D activa fueron suplementados con vitamina D₂ oral 72.000 UI por semana durante 12 semanas seguido de 24.000 UI por semana como terapia de mantenimiento durante 36 semanas. Resultados: hacia la semana 12 los niveles séricos de 25OHD se habían incrementado en forma significativa: basal (media±SD) 15,2±5,4 a 42,5±13,2 ng/ml ($p<0,01$) y luego permanecieron en valores de suficiencia (34,7±12,0 ng/ml). La PTHi basal fue de 360±143 pg/ml y a las 48 semanas los valores no habían variado significativamente (362±193 pg/ml; $p=0,16$) lo mismo que la fosfatasa alcalina (286±163; $p=0,08$). Si observamos una disminución significativa en la fosfatasa alcalina ósea de 54,3±46,0 a 44,3±25,0 ($p=0,02$). Al inicio el Ca sérico no corregido fue de 9,03±0,42 pero se incrementó en forma significativa al finalizar el período de seguimiento (9,14±0,62; $p=0,04$). Se presentó hipercalcemia en la primera visita de control (semana 12) en 2 pacientes, en 1 paciente en el segundo control (semana 30) y en 1 paciente en el tercer control (semana 48). En 222 determinaciones de calcio sérico obtenidas durante el seguimiento se observó hipercalcemia en solo 1,8% de los casos. El fósforo sérico permaneció sin cambios (basal 4,9±1,2 y 4,7±1,1 durante el seguimiento). En 47 pacientes pudimos determinar los niveles séricos de 1,25(OH)₂vitamina D: el nivel basal era de 3,1±4,84 pg/ml (en 32 pacientes los niveles eran indetectables); a la semana 48 se habían incrementado a 15,9±8,3 pg/ml (indetectable solo en 3 pacientes). Diez pacientes mostraron niveles de 1,25(OH)₂vitamina D ≥ 20 pg/ml y en 2 de ellos los niveles fueron superiores a 30 pg/ml. Conclusiones: este régimen oral con altas dosis iniciales de vitamina D₂ fue seguro y suficiente para obtener y mantener concentraciones séricas óptimas de 25(OH)D en pacientes con IRC en hemodiálisis.

CL32. Alendronato y AGEs modulan el destino fenotípico de células progenitoras de médula ósea de rata

Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD

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

La diabetes mellitus se asocia con alteraciones óseas y mayor riesgo de fracturas. Previamente demostramos que la diabetes inhibe el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea (CPMO). Este efecto podría ser mediado por la acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs). Los bifosfonatos, análogos estables del PPI que ejercen efectos directos sobre osteoclastos y osteoblastos, podrían prevenir los efectos deletéreos de los AGEs. En este trabajo se estudió el efecto directo de los AGEs y el alendronato (AL) sobre la capacidad osteogénica, adipogénica y condrogénica de CPMO obtenidas a partir del fémur de ratas Wistar, por lavado del canal diafisario. Las CPMO confluentes fueron incubadas en medios de diferenciación apropiados por 15 y 21 días, en presencia o ausencia de AGEs (200 mg/ml) y/o AL (10^{-8} M). Se evaluó la diferenciación osteoblástica a través de la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL), la producción de colágeno de tipo 1 (Col-1) y la acumulación de nódulos de mineral extracelular (Min). Mediante Western blot se evaluó la activación del factor de transcripción osteogénico Runx2. La diferenciación condrogénica se evaluó mediante la producción de glucosaminoglucanos (GAG). La diferenciación adipogénica se estimó mediante la acumulación intracelular de triglicéridos. Para evaluar posibles mecanismos de acción de los AGEs y/o AL, se determinó la generación de especies reactivas de oxígeno intracelulares (ROS) mediante la técnica de Rodamina 123. Las CPMO diferenciadas en presencia de AGEs mostraron una menor capacidad osteogénica y condrogénica que las CPMO sin AGEs (FAL 70%; Col-1 60%; Min 60%; Runx2 77%; GAG 60%, en todos los casos respecto del control) y una mayor inducción adipogénica (triglicéridos 170% del control), así como un incremento en los niveles de ROS (147% de control). Por otro lado, el AL por sí solo estimuló la FAL (200% del control) y Col-1 (300% del control), sin modificar los niveles de ROS. Adicionalmente, el AL fue capaz de prevenir completamente los efectos antiosteogénico, anticondrogénico y proadipogénico de los AGEs (FAL 150% del control; Col-1 150% del control, Min 95% del control, Runx2 200% del control, GAG 115% del control, triglicéridos 80% del control) así como su inducción de estrés oxidativo intracelular (ROS 70% del control). En conclusión: los AGEs incrementan el estrés oxidativo intracelular de las CPMO generando un estado antiosteogénico, anticondrogénico y proadipocítico. Todos estos efectos pueden ser prevenidos completamente por coincubación con alendronato, probablemente por disminución de los niveles de ROS intracelulares.

CL33. Evaluación radiográfica de mandíbulas y tibias de ratones NOD con síndrome de Sjögren**Busamia B,¹ Gobbi C,^{2,3} Rivero V,⁴ Mariani M,¹ Fontana S,¹ Plavnik L,¹ Diomedi M,⁵ Albiero E,³ Yorio M³***1 Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología. UNC; 2 Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba. UNC; 3 Unidad de Reumatología, Cátedra de Medicina I-II, Hospital Córdoba. UNC; 4 Facultad de Ciencias Químicas. UNC; 5 Servicio de Radiología. Sanatorio Allende.*

Introducción: el modelo de ratones NOD, para desarrollar diabetes experimental, produce concomitantemente una alteración en las glándulas submandibulares y lagrimales. Histopatológicamente se desarrolla una afección equivalente al síndrome de Sjögren (SS) humano. Hasta este momento no se han encontrado datos en la bibliografía sobre afecciones óseas en SS. Objetivo: comparar los cambios radiográficos mandibulares y tibiales en ratones no obesos diabéticos con SS (NOD-SS) en relación con controles NOD sin SS (NOD). Materiales y métodos: se utilizaron ratones hembras NOD con SS y controles NOD cuidados en condiciones de laboratorio específicas libre de patógenos en el bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. A los 4 meses de edad (peso 80 ± 10 g), los animales fueron sacrificados y se extrajeron ambas tibias y mandíbula. Se tomaron radiografías con un Equipo Digital Directo Mammomat Inspiration SiemensR. Se midieron 4 zonas (trabecular y cortical en epífisis y diáfisis) correspondientes a las tibias, en tanto que en los maxilares se analizaron dos zonas (trabecular y cortical) en el tabique interradicular del primer molar. Se realizó un estudio comparativo de cada zona por diferencia de radiopacidad con programa de análisis de imágenes Radiant DICOM. Los datos obtenidos fueron analizados a estadística mediante ANOVA. Resultados: se observaron disminuciones significativas en los valores en epífisis cortical ($p < 0,002$), diáfisis cortical ($p < 0,000$) y trabecular ($p = 0,001$), mientras que en epífisis trabecular de tibia y en ambas zonas mandibulares no se encontraron diferencias significativas. Conclusión: estos resultados demuestran que hay afección ósea tibial en ratones NOD con SS. Es necesario desarrollar correlación densitométrica y profundizar el estudio de estos hallazgos.

CL34. La estructura peronea humana es poco sensible al desuso compresivo por paraplejia o por reposo prolongado en cama. Estudio tomográfico con connotaciones prácticas**Cointry G, Ireland A, Nocciolino L, Ferretti J, Rittweger J, Capozza R***Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR, Rosario; Manchester Metropolitan University, UK; German Aerospace Agency (DLR), Colonia, Alemania.*

La tibia humana, que soporta más del 80% de la carga compresiva estática o dinámica del peso del cuerpo, es muy sensible al desuso, que puede reducir su CMO hasta en un 60%, dependiendo del sitio y del modo de deformación usual del hueso. En cambio, la contribución relativa del peroné a ese soporte oscila entre -6% (sobrecarga) y +19% (descarga), especialmente en situaciones de flexión plantar o de eversion del pie, y en proporción geométrica con la carga compresiva. Curiosamente, están muy poco estudiadas tanto las variaciones arquitectónicas seccionales del peroné en distintas circunstancias, como su reacción al desuso. Para investigar más profundamente este comportamiento mecánico-estructural peroneo, efectuamos *scans* seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud tibial del tobillo a la rodilla (18 *scans*/caso), según dos modelos experimentales diferentes: 1) en 9 hombres de $39,2 \pm 6,2$ años, parapléjicos por lesión espinal producida 9-32 años antes, vs. 9 controles sanos apareados por edad, altura y peso, y 2) en 25 hombres voluntarios sanos de $33,7 \pm 3,7$ años, inmediatamente antes y 14 días después de sobrellevar 90 días de reposo controlado en cama en decúbito dorsal, con inclinación de 6° cabeza-abajo. En los controles, la geometría seccional peronea mostró variaciones longitudinales sugestivas de una adaptación a la flexión lateral (no a la compresión), con características morfológicamente distintas para las secciones proximales y distales. En los pacientes parapléjicos, el CMO total de las secciones tibiales cayó drásticamente (entre 22 y 51%), con fuerte interacción grupo/sitio (efectos metafisarios mayores que los diafisarios; ANOVA, siempre $p < 0,001$). Los peronés, en cambio, no mostraron diferencias de grupo, ni interacciones grupo/sitio, respecto del área ósea, el CMO total o cortical, la DMO volumétrica (DMOV) cortical, los perímetros perióstico y endocortical, ni el espesor cortical (siempre $p > 0,16$). En las tibias de los voluntarios posreposo en cama, el CMO cortical y trabecular cayó entre 0,9 y 4,4% (siempre $p < 0,01$); pero en los peronés, el CMO cortical se mantuvo; la DMOV trabecular bajó relativamente poco (en promedio, un 1,4%) y solo lo hizo significativamente en la epífisis distal ($p = 0,04$). Este estudio evidencia, en forma totalmente original, que la diáfisis del peroné estaría naturalmente adaptada para reaccionar al estrés inducido circunstancialmente por la



musculatura flexora externa y rotadora del pie, que se inserta en las caras laterales del hueso, antes que para resistir permanentemente en compresión (como la tibia), situación que solo se daría cuando el pie adopte posiciones extremas. Esto explicaría su alta resistencia al desuso compresivo, en comparación con la alta sensibilidad de la tibia a esa misma situación. Si se confirmara tal diferencia, este estudio estaría aportando una evidencia primaria, totalmente original, a favor del uso del peroné humano como un modelo experimental especialmente apto para analizar tomográficamente los efectos óseos del entorno metabólico, por eludir naturalmente gran parte de la interacción del entorno mecánico del esqueleto con la modelación adaptativa de su arquitectura seccional. Obviamente, esta ventaja metodológica no podría alcanzarse empleando modelos analíticos no invasivos de la estructura de otros huesos portantes, o aun de los huesos largos no portantes de los miembros superiores, que responden sensiblemente al estrés inducido por las contracciones musculares regionales. Esta favorable condición biomecánica inédita del peroné podría permitir, quizá por primera vez, desarrollar ensayos controlados de efectos óseos “metabólicos puros” de medicamentos de interés clínico.

CL35. Identificación de factores que influyen en la acción del zoledronato sobre el hueso de ratas en crecimiento

Lupión P, Brun LR, Armendariz M, Moreno HS, Di Loreto VE

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

Los bifosfonatos (BF) son fármacos antirresortivos que se utilizan ampliamente para tratar la osteoporosis en adultos y son usados cada vez con mayor frecuencia en diversas patologías óseas en niños y adolescentes. Existe todavía poco consenso en cuanto al tipo de BF, dosis, forma de administración más adecuada y duración del tratamiento en niños y adolescentes. El zoledronato (Z) es el BF con mayor potencia antirresortiva pero su utilización pediátrica es tema de inquietud ya que los estudios con este fármaco son insuficientes con respecto a su eficacia y seguridad. El objetivo de este trabajo fue determinar la influencia significativa de distintos factores y sus interacciones en la acción del Z sobre las características estructurales y las propiedades mecánicas de huesos de ratas en crecimiento. Para esto se utilizó un diseño factorial que permite estudiar la influencia de varios factores simultáneamente. Los factores por estudiar y sus niveles fueron: dosis de Z (D: 0-2,5-12,5-25 μg Z/kg de peso corporal/semana vía subcutánea), tiempo de tratamiento (T: 15 y 30 días) y sexo (S: macho y hembra). Se aplicó un diseño factorial completo $4 \times 2 \times 2$ y se utilizaron 16 ratas Sprague-Dawley de 21 días, las cuales fueron asignadas a una combinación distinta de niveles de cada factor. Al finalizar el experimento, se realizó la eutanasia de los animales. Se extrajeron los fémures, se les midió su longitud (L) y se determinaron parámetros estructurales del hueso cortical en imágenes digitales de secciones de 2 mm de espesor: área transversal (AT) y área cortical (AC). Además, se midieron las propiedades mecánicas de la diáfisis, por test de flexión a 3 puntos y de la metáfisis distal femoral, por test de compresión. En ambos casos se evaluaron: fuerza máxima soportada en flexión (FMf) y compresión (FMc), fuerza de fractura (FFf y FFc) y energía absorbida (Eaf y EAc). Todas las variables descriptas fueron utilizadas como variables-respuesta y se midieron en ambos fémures. Los parámetros estadísticos obtenidos con el t-test de ANOVA y los valores de p fueron utilizados para evaluar los factores e interacciones que resultaron significativos, asumiendo $p < 0,05$. Se utilizaron modelos lineales de ajuste. Los resultados muestran que, como era de esperar, T influyó significativamente en L y AT ($T_{30} > T_{15}$, $p < 0,05$), al igual que S (machos > hembras, $p < 0,05$). La D también influyó significativamente en ambas variables ($p < 0,05$), pero se observó interacción entre D y T ($D_0 > D_{2,5} > D_{12,5} > D_{25}$ a T_{30} , $p < 0,05$), es decir, que los huesos crecen en largo y en ancho, pero crecen menos a medida que aumenta la dosis de Z. Para el AC solo fueron significativos T y S pero se encontró interacción D-T (menor AC a T_{30} con $D_{12,5}$ y D_{25}). Respecto de los parámetros biomecánicos evaluados, el T resultó significativo para FMf y FFf ($T_{30} > T_{15}$, $p < 0,05$), es decir que el hueso a medida que crece soporta mayores cargas independientemente de las dosis de Z utilizadas, mientras que la Eaf resultó incrementada significativamente por T y sí fue dependiente de D ($p < 0,05$) aumentando con ella, con excepción de D_{25} que influyó negativamente en Eaf. En el test de compresión, la FMc y FFc fueron influidas significativamente por los tres factores estudiados. Estos hallazgos preliminares muestran que el Z no influiría de manera negativa sobre las propiedades mecánicas y estructurales del hueso en crecimiento al menos en las dosis bajas. Sin embargo, exponen la necesidad de profundizar los estudios con las dosis más altas y así avanzar en el conocimiento de los efectos de esta droga cuando se utiliza durante el crecimiento.

CL36. Efecto de la exposición prenatal y posnatal a fluoruro sobre indicadores de fluorosis en crías de ratas**Interlandi V,¹ Fontanetti P,¹ Ponce RH,¹ Tirao G,² Rigalli A,³ Gallará R,¹ Centeno V¹***1 Cátedra "A" de Química Biológica. Facultad de Odontología. UNC. 2 LAMARX, Facultad de Matemática, Astronomía y Física. UNC. 3 Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. UNR.*

Existe controversia sobre el pasaje materno-fetal del fluoruro (F⁻). El presente estudio fue diseñado para explorar diferentes aspectos del metabolismo del F⁻ durante el periodo de gestación y lactancia y establecer comparaciones entre los efectos provocados por la ingesta elevada del ión entre la madre y las crías. El objetivo específico fue estudiar la acumulación de F⁻ en huesos y dientes y su relación con parámetros morfométricos de crecimiento y desarrollo en crías de madres expuestas a niveles elevados de NaF en el agua de bebida durante la gestación y la lactancia. Para ello se emplearon crías de 10, 15 y 21 días de vida posnatal, provenientes de 2 grupos de madres: a) controles (0,3 mg/l NaF); b) tratadas (50 mg/l NaF). El tratamiento se realizó durante el periodo de gestación y lactancia. Todos los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se extrajeron el maxilar superior e inferior y las tibias de crías y madres para la determinación del contenido de F⁻ expresado en µg/g ceniza. En imágenes digitalizadas de RX se analizaron los siguientes parámetros: diámetro (mm) de los incisivos, altura y longitud mandibular y longitud y distancia mínima de la tibia (Image Pro Plus 6.1). Los resultados se expresaron como la media ± ES y fueron analizados mediante t de Student. Los incisivos superiores de las madres expuestas a 50 mg/l de NaF presentaron el típico patrón fluorótico y el contenido de F⁻ acumulado fue significativamente mayor en las mandíbulas (p < 0,05), incisivo (p < 0,01) y tibia (p < 0,05) con respecto a lo observado en el grupo control. En crías de 10 y 15 días nacidas de madres tratadas, el contenido de F⁻ en mandíbulas no fue diferente respecto de las del grupo control. Sin embargo en crías de 21 días de edad el F⁻ acumulado fue mayor (Tratadas: 121,8±21,9 vs. Control: 43,7±15,21, n=6 por grupo; p<0,05). No se observaron diferencias en el contenido de F⁻, ni en los parámetros de crecimiento óseo en las tibias de las crías de ninguno de los grupos y edades estudiados. El diámetro del incisivo inferior fue menor en las crías de 21 días de madres expuestas a 50 mg/L NaF respecto de sus controles (Tratadas: 1,06 ± 0,01 vs. Control: 1,32 ± 0,06, n=6 por grupo; p < 0,01). Los resultados obtenidos con este modelo experimental indican que la acumulación de F⁻ en los tejidos calcificados de las crías es menor que en los tejidos maternos. El pasaje del F⁻ desde la madre a las crías podría ocurrir a través de la leche durante el periodo de lactancia. Mayores estudios contribuirían a dilucidar el mecanismo de tal proceso. Este trabajo fue subsidiado por SECYT-UNC y CICYT-UNLaR.

CL37. Evaluación de la densidad mineral ósea en niños con enfermedad de Gaucher**Larroude MS, Cassinelli HR, Drelichman D, Richard L. Grupo Argentino para el estudio de la enfermedad de Gaucher***Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.*

La afectación de la mineralización ósea es un signo relevante descripto en los pacientes que sufren de enfermedad de Gaucher (EG). Para evaluar el efecto a largo plazo de la terapia de reemplazo enzimática, sobre la densidad mineral ósea, se realizó un estudio retrospectivo en 34 pacientes pediátricos con EG (14 varones y 20 mujeres, edad promedio de 11,3 años). Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) (L2-L4, N: 34) y en esqueleto total (ET) (N: 24) por el método DXA (GE Lunar). Los resultados se expresaron en Z-score. De acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, se consideró patológico un Z-score menor de <2,0. Los resultados se expresan en X±SD. Los pacientes recibieron infusiones de imiglucerasa (57,7±17,4 IU/kg), durante un periodo de 7,7±4,5 años. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: prepuberales (G1) y puberales (G2), tanto varones (G1V-G2V) como mujeres (G1M-G2M). Resultados: la DMO media fue normal en todo el grupo de pacientes: -0,26±1,4 y 0,11±1,3 en CL y ET, respectivamente. Solo dos pacientes tenían una DMO en CL menor de -2,0 DS, pero ninguno en la DMO de ET. La DMO fue en G1V: CL -0,6±1,28; G2V: -0,15±1,4, ET 0,07±1,4 y 0,58±1,2, y G1M: CL: -0,23±1,4, G2M -0,56±1,9; ET G1M -0,08±0,9, G2M 0,05±1,9, respectivamente. Conclusiones: los pacientes con EG tienen una DMO normal durante la terapia con imiglucerasa. Parecería que los pacientes puberales están mejor que los prepuberales, lo que refleja la acción de los esteroides sexuales sobre el hueso. Se necesita un estudio longitudinal para confirmar esto.



CL38. Análisis histomorfométrico de la asociación de aceite de oliva y bifosfonatos en la remodelación ósea periimplantaria

Escudero C, Virga C, Aguzzi A, Ricco V

Cátedra de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Patología Oral. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: algunos estudios previos han demostrado que los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y aumentan la densidad mineral del hueso. El aceite de oliva (O) es rico en ácidos grasos monoinsaturados relacionados con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. **Objetivo:** Estudiar el efecto del tratamiento combinado de alendronato (AL) y pamidronato (PA) por vía subcutánea y de O vía oral sobre la regeneración tisular de cavidades óseas neoformadas. **Materiales y métodos:** se prepararon las fórmulas farmacéuticas con una dosificación de 0,5 mg/kg de peso para AL y de 0,6 mg/kg de peso para PA. El O se administró junto con la dieta, 50 g/kg de comida. Cincuenta y cuatro ratas macho de la línea Wistar de peso 160 ± 20 g se dividieron en 6 grupos. Grupo control (C): los animales recibieron semanalmente 0,3 ml/100 g de peso corporal de solución salina vía subcutánea cercana a la intervención quirúrgica. Grupo (AL): recibió semanalmente 0,5 mg de AL/kg de peso corporal por vía subcutánea. Grupo (PA): recibió de igual manera que el grupo anterior. Grupo (O): fue tratado con aceite de oliva en la alimentación durante el tiempo que duró el experimento y, en las áreas de la cirugía, los animales recibieron inyección subcutánea de solución fisiológica. Grupo (ALO): recibió tratamiento combinado con AL subcutáneo y O por vía oral. Grupo (PAO): recibió de igual manera. Se realizó una incisión longitudinal en ambas tibias produciendo un defecto circular en la parte plana de cada hueso hasta llegar a la médula. Los estudios histopatológicos se realizaron previa descalcificación de las tibias con EDTA y su inclusión en parafina. Los cortes fueron teñidos con H&E y observados con microscopía óptica (MO). Los tiempos experimentales fueron 0, 7, 15, 30, 60 y 90 días. Los estudios estadísticos se realizaron a través del análisis de la variancia a dos y tres criterios de clasificación (tratamientos, tiempo, tibia problema/tibia contralateral). **Resultados:** en cuanto a la densidad trabecular se observa un incremento de tejido óseo en todos los grupos, en especial en las últimas etapas (60 y 90 días), aunque O registró valores por encima del resto, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Se observó mayor dispersión en los tamaños de lagunas osteocíticas en las primeras etapas. Las dimensiones no variaron significativamente entre etapas. **Conclusiones:** sobre la base de esta investigación se considera al O de acción dual capaz de influir en el remodelado óseo reequilibrándolo hacia la formación de hueso, actúa a nivel de todos y cada uno de los determinantes de la resistencia ósea, mejorando cualitativamente la estructura del hueso trabecular y cortical y preservando la mineralización, el tamaño y la estructura de los cristales minerales incluso en dosis elevadas. De esta manera, el O mejora significativamente las propiedades biomecánicas del hueso. **Palabras clave:** alendronato, pamidronato, aceite de oliva, remodelación ósea.

CL39. Preparación de leche con alto contenido de calcio, bajo contenido de lactosa y bajo costo
Fina BL, Brun LR, Rigalli A

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

Los lácteos son la principal fuente de calcio (Ca); sin embargo, en la Argentina existe entre un 10-35% de ingesta insuficiente. El alto costo y la pérdida del hábito de consumo de leche por problemas gastrointestinales como la intolerancia a la lactosa contribuyen al bajo consumo de Ca. Esto afecta negativamente el tejido óseo incrementando el riesgo de osteoporosis y fracturas. Ciertos productos comerciales como el yogourt se relacionan con menores alteraciones gastrointestinales pero su costo es elevado. La utilización doméstica de microorganismos con fines de producir leches fermentadas no es habitual pero su implementación resulta sencilla, de bajo costo y sin problemas de contaminación. La falta de directivas precisas con fundamento científico colabora para que esta práctica no se realice. El kefir es un conjunto de microorganismos que fermentan la lactosa, de fácil obtención y mantenimiento. Por otro lado, la cáscara de huevo es una fuente natural de Ca que se desecha. Este trabajo propone desarrollar una bebida láctea tratada con kefir, de bajo contenido en lactosa, enriquecida en Ca a partir de cáscara de huevo y de preparación doméstica. Se midieron durante 1185 min pH, lactosa y Ca de la leche en diferentes situaciones: a) leche sin tratamiento (L), b) leche adicionada con 200 mg de cáscara de huevo molida (LCa), c) leche adicionada con 2,5 ml de gránulos de kefir (LK) y d) leche adicionada con 200 mg de cáscara

de huevo molida y 2,5 ml de gránulos de kefir (LCaK). Posteriormente se preparó el lácteo de acuerdo con el experimento anterior (LCaK) pero utilizando elementos hallados a nivel doméstico y se extrajeron muestras durante un mes para medir Ca y lactosa. Por último, se determinó Ca en orina de 24 horas en voluntarios que ingirieron LCaK y se comparó con la calciuria basal al ingerir L (t de Student). El análisis a lo largo del tiempo se realizó con ANOVA a dos criterios con posttest LSD. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0,05$ (*). Luego de 730 min se observó disminución significativa del pH en los grupos LK y LCaK en comparación con L y LCa. El contenido de lactosa disminuyó significativamente en los grupos tratados con kefir (LK: $-12,7 \pm 2,49\%$ y LCaK: $-15,9 \pm 3,28\%$). Por último, el Ca de los grupos L, LCa y LK no se modificó en el tiempo, pero el grupo LCaK mostró un aumento significativo en el contenido de Ca ($42,1 \pm 16,18\%$). El contenido de Ca (mg/dl) en las preparaciones con material doméstico fue significativamente mayor en comparación con la leche sin tratamiento (LCaK $120 \pm 18,2^*$; L $98 \pm 5,9$) y el contenido de lactosa (mg/dl) fue significativamente menor (LCaK $3,1 \pm 0,43^*$; L $4,2 \pm 0,44$), t de Student, $p < 0,05$. El lácteo no se contamina con otros microorganismos aun fuera de la heladera y una vez adquirido su mantenimiento es prácticamente indefinido. En los voluntarios, la calciuria basal fue significativamente menor que cuando se consumió el mismo volumen de LCaK; esto indica que el Ca sería biodisponible. La textura y acidez del lácteo no fueron impedimentos para consumirlo, siendo variable la aceptación. En algunos casos la acidez es una característica que produce algún rechazo. Se concluye que el tratamiento con kefir y adición de cáscara de huevo permite obtener un lácteo de menor contenido de lactosa y mayor contenido de calcio, que puede prepararse a nivel doméstico de manera sencilla y sin contaminación. Esta bebida permitirá incrementar la ingesta de Ca en personas con intolerancia a la lactosa, especialmente en aquellas de bajos recursos.

CL40. Salud oral en un grupo de mujeres jóvenes con insuficiente estado nutricional de calcio y vitamina D

Antonenko O,¹ Zeni Coronel M,¹ Pellegrini GG,^{1,2} Gonzales Chaves MM,^{1,2} Somoza J,¹ Brito G,¹ Bryk G,^{1,2} Zeni SN^{1,2}

1 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA; 2 Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología, UBA.

Recientemente se ha sugerido que el consumo de hidratos de carbono proveniente de productos lácteos prevendría el desarrollo de flora acidófila y que la vitamina D mediante su acción a nivel inmunológico controlaría el estado inflamatorio oral. Ambos procesos influyen en la salud oral. Objetivo: evaluar el efecto del estado nutricional de calcio (Ca) y vitamina D sobre la salud oral en mujeres jóvenes. A 85 mujeres entre 20-30 años ($24,6 \pm 0,4$) que concurrían a la Universidad ISALUD donde cursaban el primer año de la carrera de Nutrición se les evaluó la ingesta habitual de Ca (ICa) a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de leche, productos lácteos y alimentos enriquecidos con Ca. Se les extrajo sangre en ayunas en invierno (finales de agosto hasta el 15 de septiembre) donde se evaluaron 25(OH)vitamina D (25OHD), Ca, fósforo (P), fosfatasa alcalina ósea (FAo) y parathormona intacta (iPTH). El estado dental se determinó mediante un odontograma completo, el cual incluía el índice CPO [número total de dientes obturados (O), perdidos (P) y cariados (C)] para evaluar la pérdida de piezas dentarias y la presencia de caries. Se evaluó también el índice de placa de Löe Silness (PI) y el momento de azúcar (MA) como riesgo de cariogenicidad. Resultados: debido al bajo consumo de leche y productos lácteos, la mediana de la ICa fue de 498 mg/d [$381; 792$]). Solo el 24% cubría las recomendaciones poblacionales de 800 mg Ca/día; 17% tuvieron una ICa < 800 mg/día y 59% deficiente (< 600 mg/día). El valor medio de los parámetros bioquímicos estudiados se encontró dentro del rango de referencia: iPTH: $39,2 \pm 4,9$ pg/ml; FAo: 63 ± 1 UI/l; calcemia: $9,4 \pm 0,2$ mg/dl; fosfatemia: $4,0 \pm 0,3$ mg/dl. Los niveles de calcemia y fosfatemia estuvieron por debajo del valor de referencia, en un 7% y 3%, respectivamente; ninguna tuvo valores más elevados que el normal. El valor medio de 25OHD fue de $25,0 \pm 1,0$ ng/ml; solo el 29% presentaba niveles mayores o iguales a 30 ng/ml; 71% < 30 ng/ml; 39% entre 21-29 ng/ml; 32% < 20 ng/ml y 15% < 10 ng/ml. El 100% de las estudiantes presentaba gingivitis crónica y un valor medio de MA $5,2 \pm 0,1$ para un valor de referencia < 4 . El 3% tenía al menos un diente perdido y el 20% tenía la boca afectada por caries. No se observaron dientes obturados. El componente C del CPO aumentó a medida que disminuía la ICa; el mayor valor de componente P y PI se observó a $Ca < 600$ mg/d. El menor componente C y PI se observó cuando el nivel de 25OHD fue < 30 ng/ml. Conclusión: los resultados del presente estudio evidenciaron el alto grado de



actividad cariogénica y la gran severidad de la enfermedad oral en mujeres estudiantes jóvenes. Asimismo alerta sobre los efectos de la baja ingesta de productos lácteos y el estado nutricional de vitamina D, los cuales no solo afectan negativamente la homeostasis fosfocálcica y el metabolismo óseo sino también la salud oral. Este estudio trae a la luz la necesidad de realizar intervenciones nutricionales específicamente diseñadas para incrementar el consumo de leche y productos lácteos como una estrategia nutricional para preservar una buena dentición y mejorar la calidad de vida previniendo la pérdida de piezas dentales que puedan afectar la elección de alimentos y con ello el desarrollo de patologías sistémicas. Este estudio es parte de la tesis de doctorado de la odontóloga O. Antonenko. Parcialmente subsidiado por un UBACyT CO21 y CONICET.

CL41. El efecto antiapoptótico del 17 β -estradiol en células de músculo esquelético involucra a PKC δ , JNK y p66Shc

La Colla AB, Pronsato L, Milanesi LM, Boland RL, Vasconsuelo AA

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

La hormona 17 β -Estradiol (E2) actúa sobre diversos tejidos no asociados a la reproducción, entre los que se incluye al músculo esquelético. Hemos demostrado que el E2 en concentraciones fisiológicas previene la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en mioblastos de músculo esquelético. El objetivo del presente trabajo es profundizar el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la acción antiapoptótica del E2 en células musculares. Observamos que el agente apoptótico activa a PKC δ y a JNK en células C2C12. Por ensayos de TUNEL usando inhibidores específicos mostramos que la activación de dichas quinasas media la apoptosis inducida por H₂O₂ en células de músculo esquelético. Además, ensayos de Western blot revelaron que PKC δ actúa corriente arriba de JNK. Y demostramos que E2 inhibe la activación de ambas quinasas, lo que conduce a la inhibición de la fosforilación y de la translocación a mitocondria de la proteína adaptadora p66Shc, la cual está asociada a estrés oxidativo. De importancia, el pretratamiento con E2 disminuyó los niveles de ARN mensajero de p66Shc, inducidos por el agente apoptótico. Mediante la utilización del colorante catiónico TMRM demostramos que el pretratamiento con E2 previene la pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) inducida por el H₂O₂, al inhibir la translocación mitocondrial de p66Shc. Finalmente, por qRT-PCR cuantitativa demostramos que E2 disminuyó los niveles de ARNm inducidos por el H₂O₂ de las proteínas apoptóticas PERP y Puma asociadas a la pérdida del $\Delta\psi_m$, mientras que aumentó los de la proteína antiapoptótica Bcl-2. En conjunto, nuestros resultados contribuyen al discernimiento de los mecanismos activados por el E2 que se traducen en un efecto protector frente a la apoptosis en células musculares. El conocimiento de estos mecanismos será de ayuda para encontrar nuevos blancos en el desarrollo de terapias para miopatías asociadas a desregulación de apoptosis por déficits hormonales.

ÍNDICE DE AUTORES

Organizado por número de Comunicación Libre (CL)

Aguzzi A	12,24,30,38	Díaz D	21
Albiero E	25,33	Diehl M	7,17
Alsina E	23	Diomedi M	33
Alvarellos M	2	Drelichman D	37
Antona ME	23	Echeverría MI	14
Antonenko O	40	Escudero C	30,38
Aramburú G	12,24	Escudero N	21
Armendariz M	35	Faraldo MJ	2
Bagur A	18	Farias VS	28
Bevione P	31	Feldman S	16
Bojanich A	29	Ferreira Monteiro AG	23
Boland RL	3,10,41	Ferretti J	16,34
Bollea Garlati A	7	Fina BL	5,39
Bomarito MJ	4	Fontana S	1,33
Bosco MB	7	Fontanetti PA	29,36
Bozzini C	21,26	Fradinger E	31
Brance ML	22	Friedman SM	23
Brito G	40	Gait MT	1
Brun LR	22,35,39	Galich AM	7,17
Bryk G	6,40	Galimberti RL	7
Buitrago CG	10	Gallarà RV	29,36
Busamia B	25,33	García ML	19
Buttazzoni M	17	Garcia VI	5
Campelo AE	8	Gobbi C	25,33
Canalis M	31	Gonzales Chaves M	6,40
Capozza R	16,34	González DC	19
Cassinelli HR	37	Guelman R	17
Centeno VA	29,36	Heim N	10
Cepeda SB	8,27	Hubert S	12,24
Chuguransky SR	32	Interlandi V	29,36
Claus Hermberg H	4	Irazoqui AP	10
Cointry G	16,34	Ireland A	34
Cortizo AM	32	Kitaigrodsky AV	7,17
Crucelegui S	31	La Colla AB	3,41
Cutini PH	13	Laiuppa JA	27
Del Valle EE	31	Larroude MS	37
Di Loreto VE	22,35	Lescano D	22



Lewicki M	26	Ramos C	23
Lombarte M	5	Rauschemberger MB	13
López A	7	Reina P	16
Lozano Bullrich MP	4	Rella NG	19
Lupión P	35	Rey M	4
Lupo M	20	Rhys K	25
Macri EV	23	Ricco V	30,38
Maffei LE	2	Richard L	37
Maher MC	22	Ridruejo MC	4
Malbert AI	1	Rigalli A	5,12,20,22,24,36,39
Mampel A	14	Rittweger J	16,34
Mana DL	11	Rivero V	33
Mandalunis P	6,21,23,26	Rivoira MA	15
Marchegiani S	25	Rodas J	21
Marchionatti AM	15	Rodriguez J	26
Mariani M	33	Rodriguez VA	15
Marini A	31	Rosa Diez G	31
Martínez MP	4	Rubio SE	1
Massheimer VL	8,13,27	Ryba J	31
Mastaglia S	18	Sandoval MJ	27
Mautalen C	18	Santillán GE	8
McCarthy AD	32	Saraví FD	14
Milanesi LM	3,41	Scioscia MF	19
Montt Guevara MM	8	Simoncini T	8
Moreno HS	35	Sintado L	31
Negri AL	31	Somoza J	40
Nervegna MT	26	Tau CC	9
Nielsen BE	27	Terjes OM	20
Nocciolino L	16,34	Tirao G	36
Oliveri B	18	Tolosa de Talamoni NG	15
Pelegri C	2	Torre AC	7
Pellegrini GG	40	Vargas AL	14
Perez AV	15	Vasconsuelo A	3,41
Pita Martín de Portela ML	6	Véscovo MB	20
Plantalech L	17	Virga C	12,24,30,38
Plavnik L	1,25,33	Viterbo GL	9
Polanco Domínguez G	14	Yorio M	25,33
Ponce RH	29,36	Zanchetta JR	11,31
Pozzo MJ	4	Zanchetta MB	11,28
Premrou MV	2	Zeni Coronel M	6,40
Pronsato L	3,41	Zeni SN	6,40
Puddu M	31		