

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 11, Nº 3 - septiembre / diciembre 2015

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



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

10 años de crecimiento y publicaciones ininterrumpidas sobre metabolismo óseo y mineral

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



Antonio Berni

La gran tentación, 1962

Óleo, madera, papel, cartón, arpillera, tela, hierro, plástico, vidrio, alambre tejido,
piezas metálicas, aplique de lentejuelas, monedas, hojalata, plumas,
fibras sintéticas e imagen litográfica sobre madera terciada Assemblage, 245 x 241,5 cm

Colección MALBA / Museo de Arte Latinoamericano de Buenos Aires

Agradecemos la generosidad de la familia Berni por autorizar la reproducción de esta obra

VOL. 11, Nº 3

septiembre /diciembre 2015

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. 11, Nº 3

septiembre / diciembre 2015

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

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

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 para usos no comerciales. 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 o su uso con fines comerciales 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 journal 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 for non commercial use. 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 or commercial use 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.

EDITORA RESPONSABLE

Luisa Carmen Plantalech

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

editora-responsable@osteologia.org.ar

EDITORES ASOCIADOS

Lucas R. M. Brun

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

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

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.

Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

María Lorena Brance

Centro de Reumatología, Rosario, Argentina.

redaccion@osteologia.org.ar

ASISTENTES COMITÉ EDITORIAL

Maela Lupo

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

Manuel Rebón

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

CORRECTORA DE TEXTO

Prof. María Isabel Siracusa

maisasiracusa@yahoo.com.ar

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

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

Teresita Bellido

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

David Burr

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

Marilia Buzalaf

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

Jorge B. Cannata Andía

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

Haraldo Claus Hermberg

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

Gustavo Duque

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

Adriana Dusso

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

Pedro Esbrit

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

José Luis Ferretti

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

Ana María Galich

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

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

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

Arancha R. Gortázar

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



Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

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

Patricia Jaurez Camacho

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

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

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

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. 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

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

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México. Ex presidente fundador de AMMOM y ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires.

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. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Córdoba, Argentina.

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.

Eduardo Slatopolsky

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

José R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2016-2017**



Presidente

Dra. Cristina Tau

Vicepresidente

Dra. Susana Zeni

Secretaria

Dra. Patricia Mandalunis

Tesorera

Dra. María Diehl

Vocales

Dra. María Lorena Brance

Dra. Mirena Buttazoni

Dra. Virginia Lezcano

Dra. María Pía Lozano

Dra. Ana María Marchionatti

Dra. Marcela Moran

Dra. Paula Rey

Dra. María Belén Zanchetta

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 11, Nº 3, septiembre / diciembre 2015

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Actualizaciones en Osteología: 10 años de crecimiento y publicaciones ininterrumpidas

Actualizaciones en Osteología: 10 years of growth and uninterrupted publications

Lucas R. Brun, Luisa Plantalech 207

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Desarrollo de un método hogareño para el tratamiento de aguas con alta concentración de fluoruro usando cáscara de huevo molida

*Development of a household method for treatment of highly fluoridated water
using processed eggshell*

Maela Lupo, Mercedes Lombarte, Brenda L Fina, Alfredo Rigalli 209

ACTUALIZACIONES / Reviews

Formación de tejido óseo a partir de células madre de pulpa dental

Bone formation from dental pulp stem cells

Lucila Bagú, Mariana Barbich 220

CONTROVERSIAS / Controversies

¿Existen métodos y tratamientos eficaces para la prevención de fracturas de caderas y otras mayores?

227

Opinión experta en favor de la respuesta de la FIO al artículo de Järvinen

Expert opinion in favor to IOF response to Järvinen article

Ariel Sánchez 228

Una visión a favor de la postura de Järvinen en relación a la prevención de fracturas osteoporóticas

A vision in favor for Järvinen posture in relation to the prevention of osteoporotic fracture

Haraldo Claus Hermberg, María Josefina Pozzo 233



CASUÍSTICAS / Case Reports

Osteomalacia: presentación atípica de enfermedad celíaca*Osteomalacia: atypical presentation of celiac disease*

Francisco Consiglio, Roberto Parodi, Gisela Piñero, Cintia Cambursano, Alcides Greca

239

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology

Osteoclastos de tibias de rata*Osteoclasts from rat tibiae*

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

245

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

The acid-ash hypothesis revisited: a reassessment of the impact of dietary acidity on bone*J Bone Miner Metab* 2014; 32:469-75

Gabriela Picotto

247

Comentarios de trabajos presentados en la ASBMR 2015 discutidos por expertos

Silvina Mastaglia, Paula Rey, Lilian Plotkin

249

ARTÍCULO DE OPINIÓN / Opinion article

Crítica a los trabajos de los investigadores neocelandeses, contrarios al aporte de calcio en el tratamiento de la osteoporosis*Point of view about the articles from New Zeland against calcium intake in treatment of osteoporosis*

José Luis Mansur

257

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Ocarinas de hueso*Bone flutes*

Ariel Sánchez

261

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

262

ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index

270

EDITORIAL / Editorial

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGIA: 10 AÑOS DE CRECIMIENTO Y PUBLICACIONES ININTERRUMPIDAS

Hace diez años se editó por primera vez **Actualizaciones en Osteología** con la doble finalidad de consolidar la identidad de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) y de ser su órgano de difusión. Desde diciembre de 2005 esta publicación recorrió un camino de crecimiento, sin interrupciones con logros y errores.

La revista fue pensada para divulgar revisiones temáticas como lo muestran sus primeros números. Sin embargo, la dirección eficaz del Dr. Ariel Sánchez la convirtió en una publicación científica donde se aceptan trabajos originales, casuísticas, revisiones, editoriales, controversias y comentarios bibliográficos. Durante esa gestión la revista fue indizada en portales internacionales como LILACS, EBSCO, Latinindex, Scopus & Embase y SIIC Data Bases.

Importantes referentes nacionales participaron en su realización aportando sus trabajos. Cabe destacar la participación de los investigadores científicos y médic@s y odontólog@s que integran AAOMM. Estos autores desarrollaron durante 10 años los grandes temas de la Osteología desde distintas miradas. Destacamos la participación de colegas de la Sociedad Argentina de Osteoporosis como miembros de Comité Editorial, revisores y autores de artículos de interés.

Actualizaciones en Osteología se enriquece con los aportes de investigadores de otros países. Nos fue muy grato recibir artículos procedentes de países de América y Europa: actualizaciones, trabajos originales, casuísticas (muchos de ellos de América Latina).

Agradecemos muy especialmente la participación de Teresita Bellido, Lilian Plotkin, José Luis Millán, Horacio Plotkin, Adriana Dusso, Jorge Cannata Andía quienes prestigiaron nuestra publicación con sus trabajos. Contamos, en el cuerpo editorial con dieciocho referentes extranjeros de diversas disciplinas.

Los temas desarrollados en estas páginas abarcan desde la osteoporosis hasta las interacciones de la hormona paratiroidea con las células de cáncer de colon en cultivo, los consensos de osteoporosis SAO-AAOMM, el flúor del agua que bebemos, los nuevos fármacos para la osteoporosis y enfermedades no prevalentes como la hipofosfatasa, raquitismos, biomecánica ósea, calcificaciones vasculares, patología ósea y vascular de la enfermedad renal crónica, la vida de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, la importancia del calcio en nuestra alimentación, la vitamina D y la salud, entre otros. Los trabajos de veterinarios, paleontólogos, médicos antropólogos, bio-ingenieros, expandieron nuestros conocimientos.

En los últimos años el Comité Editorial se propuso desarrollar la revista en aspectos básicos y clínicos. Con aciertos y errores hemos avanzado con dos revistas de Osteología en una. Fue participe importante en el desarrollo de la parte básica, el Dr. Alfredo Rigalli (Editor Asociado) quien aportó sus investigaciones, contactos y abrió las puertas de la revista a los trabajos de investigadores de América Latina. Agradecemos su participación en el Comité Editorial durante estos tres años y le deseamos éxitos en sus nuevos emprendimientos.



En el transcurso de estos años además de la revista impresa, *Actualizaciones en Osteología* ha incorporado el formato *on line* desde donde se pueden obtener todos los trabajos completos en forma gratuita. Este formato permite mayor visibilidad, alcance y difusión de los artículos lo cual se desprende del análisis de las visitas recibidas en el sitio web las cuales han crecido significativamente año tras año. De dicho análisis se objetiva también que, si bien la mayoría de las visitas son de Argentina (56%), un importante porcentaje son realizadas desde el exterior (44%), mayormente de América Latina (34%).

Siguiendo la tendencia mundial de las redes sociales, *Actualizaciones en Osteología* tiene su página en Facebook desde hace poco más de un año y ya cuenta con más de 600 seguidores. En la misma se publican los artículos así como imágenes con preguntas interactivas.

A partir del año 2016, la revista contará con dos editores responsables el Dr. Lucas Brun a cargo de la parte básica de la revista y la Dra. Luisa Plantalech a cargo de los aspectos clínicos. Las Dras. Lilian Plotkin y María Josefina Pozzo son las nuevas Editoras Asociadas mientras que la Dra. María Lorena Brance junto con la Dra. Mirena Buttazzoni se desempeñarán como Secretarías de Redacción. El Dr. Ariel Sánchez continuará asesorándonos y colaborando como Editor Asociado Senior. Pretendemos consolidar el incipiente desarrollo básico-clínico y su integración.

Son las aspiraciones de este nuevo comité:

recibir un buen aporte de trabajos calificados de investigación; difundir sus contenidos a los interesados en Osteología del país y la región; desarrollar la actividad de enseñanza a través de la sección *Educación y Consensos*; incluir las *Controversias* para abrir las discusiones en temas aún no resueltos.

Como objetivo de máxima el Comité Editorial de *Actualizaciones en Osteología* se ha propuesto indizar la publicación en *Medline* y *Thompson Reuters* para lo cual se solicita la colaboración de todos los grupos de investigación y socios pertenecientes a AAOMM y otros colegas interesados, mediante el envío de artículos originales, revisiones y series de casos. Asimismo con la intención de lograr una mayor difusión internacional se está trabajando, para dar a conocer a *Actualizaciones en Osteología* a sociedades afines de América Latina.

Antes de finalizar queremos expresar nuestra gratitud por sus aportes y excelente disposición a los Dres. Puche, Mautalén, Claus-Hemberg, Ferretti, Ana y Ricardo Bolland, socios fundadores de AAOMM y entusiastas de la Osteología.

Nuevos cambios se avecinan, sin embargo al mirar atrás y releer la primera editorial podemos decir que se concretó la publicación de la AAOMM, editada en forma ininterrumpida, enriquecida a través de los años y con el objetivo principal de servir de intercambio, aprendizaje y discusión de los temas de Osteología. El camino recorrido ha sido laborioso pero muy placentero.

Lucas R. Brun
Editor Asociado

Luisa Plantalech
Editora Responsable

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

DEVELOPMENT OF A HOUSEHOLD METHOD FOR TREATMENT OF HIGHLY FLUORIDATED WATER USING PROCESSED EGGSHELL

Maela Lupo,* Mercedes Lombarte, Brenda L Fina, Alfredo Rigalli

Bone Biology Laboratory. School of Medicine. Rosario National University

National Scientific and Technical Research Council (CONICET)

Abstract

High intake of fluoride generates a clinical entity called fluorosis. The World Health Organization has recommended a limit for water consumption of 1.5 mg/l. When this limit is exceeded water needs remediation. Eggshell is a calcium rich waste that could be used as a resource for the reduction of water fluoride because the fluoride reacts with calcium to form calcium fluoride. The objective of this work was to develop an eco-friendly method for the elimination of fluoride from water. Upon investigating different variables of this method the following was established: 1. Incineration of eggshell increases 5.6 times fluoride uptake. 2. Time required to complete 50% of the uptake process is 0.52 ± 0.12 min. 3. Fluoride uptake increases significantly as the size of particles decreased: thick (1.72 ± 0.55), thin (1.59 ± 0.30) and ultra thin (2.37 ± 0.35) (ANOVA, LSD test $p < 0.05$). 4. The remediated water is neutralized using compressed CO_2 and CO_2 from air. 5. The organoleptic characteristics were determined and, remediated water was: colorless, tasteless and odorless. No differences were found when comparing the remediated solution with tap water of Rosario, Santa Fe, Argentina. In conclusion,

the method developed in this work is suitable for the remediation of fluoride in water on a laboratory setting; further studies need to be done to apply this methodology at a household level.

Keywords: fluoride, water remediation, eggshell, groundwater.

Resumen

DESARROLLO DE UN MÉTODO HOGAREÑO PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS CON ALTA CONCENTRACIÓN DE FLUORURO USANDO CÁSCARA DE HUEVO MOLIDA.

La alta ingesta de fluoruro genera una entidad clínica denominada fluorosis. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el límite para el agua de consumo sea de 1.5 mg /l. Cuando se supera este límite es necesario remediar el agua. La cáscara de huevo es rica en calcio, y podría ser utilizada como un recurso para la disminución de fluoruro de agua, por reacción con el calcio para formar fluoruro de calcio. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un método de remediación ecológica para la eliminación de flúor del agua. Se inves-

* e-mail address: maela_lupo@hotmail.com. Santa Fe 3100, Rosario, Santa Fe, Argentina.



tigaron diferentes variables de este método.

1. Incineración de cáscara de huevo, lo que aumentó 5,6 veces la absorción de fluoruro. 2. Tiempo requerido para completar el 50% del proceso de captación, se obtuvo: 0.52 ± 0.12 min. 3. La captación de fluoruro aumenta significativamente a medida que el tamaño de las partículas disminuye: grueso ($1,72 \pm 0,55$) y fino ($1,59 \pm 0,30$) y ultra fino ($2,37 \pm 0,35$) (ANOVA, test LSD $p < 0.05$). 4. El agua remediada se neutralizó usando CO_2 comprimido y CO_2 del aire. 5. Las características organolépticas se determinaron y, el agua obtenida es: incolora, insípida e inodora. No se encontraron diferencias al comparar el agua remediada con agua de red de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. En conclusión, el método desarrollado en este trabajo es adecuado para la remediación de fluoruro en el agua a nivel hogareño o de laboratorio.

Palabras claves: fluoruro, remediación de agua, cáscara de huevo, agua de pozo.

Introduction

Fluoride (F) is an ion widely distributed in nature, and intakes of more than approximately 0.07 mg/kg/day of F generates a clinical entity called fluorosis that can produce from mottled teeth to the modification of the secretion and action of several hormones. The World Health Organization (WHO)¹ has established an acceptable upper limit for water consumption of 1.5 mg F/l, although these values are under discussion worldwide depending on the average maximum temperature.² Coincident with numerous studies in different parts of the world,^{3,4} the authors of this study have found a high percentage of well water with F concentration exceeding the limit set by the WHO in the center of Argentina. In addition, the levels of F depend on “macrovariation” and “microvariation” over time for a well, and also on the distance between wells. These results indicated that F concentration in well water varies significantly through time and changes

when distances are equal or greater than 500 m between two wells. More surprising is the finding that water F concentration of a single well can change 100% in few days.⁵ Whereas in the central-western Chaco it was found that 9% of the samples exceeded the limit proposed by the WHO,⁶ in other regions of Argentina the percentage of wells with F concentrations exceeding 1.5 mg/l, was close to 100%.⁷ The establishment of regional low-F river water aqueducts, reverse osmosis plants and consumption of bottled water significantly reduces the exposure of the population to excessive amounts of F. However, in areas far from urban centers or lower economic resources, exposure to F is a problem still unsolved. In Argentina the effects of fluorosis have been scarcely studied, and a study from our laboratory showed insulin resistance in people of southern Buenos Aires province.⁸ While current studies indicate that the effects of water intake with high content of F increases directly with the concentration of F, a recent study shows that the effects of F may be present with lower concentrations in rats with moderate deficit in renal function.⁹

Research into new methods of remediation of water with high content of F is abundant. Sixteen papers were presented on this topic in the XXXth Congress of the International Society for Fluoride Research venue in Szczecin (Poland).¹⁰ Several researchers have developed F removal techniques using different compounds, from alumina absorption techniques to industrial or agricultural waste materials.¹¹ In these studies the search for abundant resources, especially waste from the area, for water F removal was observed.

In our laboratory, tests were conducted to use eggshells, a waste product in the general population, as a source of calcium.¹² The chemical composition of eggshell is about 95% of calcium carbonate, and preliminary studies indicate that eggshell could be used as a resource for the elimination of F from water, by reaction with calcium to

form calcium fluoride, which is an insoluble compound. Eggshell incineration transforms calcium carbonate in calcium oxide which reacts with water to form calcium hydroxide.

The following reactions provide the theoretical background supporting the use of incinerated eggshell for the remediation of fluoridated water.

Reactions:

dissociation of calcium hydroxide	Ca(OH)_2	$\rightarrow$	$\text{Ca}^{++} + 2(\text{OH}^-)$	$\text{Ksp}_{\text{Ca(OH)}_2} = [\text{Ca}^{++}][\text{OH}^-]^2 = 7.9 \cdot 10^{-6}$
precipitation of calcium fluoride	$2 \text{F}^- + \text{Ca}^{++}$	$\rightarrow$	CaF_2	$1/\text{Ksp}_{\text{CaF}_2} = 1/4 \cdot 10^{-11}$
global chemical reaction	$\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} + 2 \text{F}^-$	$\rightarrow$	$\text{CaF}_2 + 2(\text{OH}^-)$	$\text{Kt} = \text{Ksp}_{\text{Ca(OH)}_2} / \text{Ksp}_{\text{CaF}_2} = 1.97 \cdot 10^5$

The global constant is $1.97 \cdot 10^5$, indicating that the global reaction favors the formation of calcium fluoride, which is an insoluble salt.

The use of eggshell for removing water F is on the one hand a form of recycling a waste and, on the other hand, a form of water remediation with high potential, for its low cost and wide availability. Using this method at household level should be feasible, requiring first the separation of the waste eggshell. The aim of this work was the development of a new method for removing F from water using eggshell.

Different variables were investigated: the ratio solution volume/quantity of eggshell, the particle size of the milled eggshell, time required for calcium fluoride precipitation, need for agitation, and residue separation mechanism. Treatment after remediation was also analyzed in order to achieve adequate organoleptic water quality for consumption.

Materials and methods

F uptake was assessed using eggshell before and after the incineration process. In order to do this, eggshell was pulverized with a mixer mill (Retsch GmbH, MM200, Haan Germany) at 30 oscillations/sec for 15 min. A fraction of the milled eggshell was incinerated at 550 °C in an electric oven for 6 h. Two fractions were thus obtained: milled eggshell (ME) and incinerated eggshell (IE).

Fluoride uptake by ME y IE

Prior to the determination of the uptake parameters (maximum uptake, time needed for 50% of uptake) and the development of a methodology for the removal of F from water, 1 ml of 1.9 mg/l of sodium fluoride (NaF) solution was incubated at 20 °C with 2 mg of ME or IE for 30 min. 10 repetitions of each experiment were done. The solution was centrifuged at 2400 g for 15 min and the supernatant was obtained, in which the concentration of F was determined by direct potentiometry (see below).

ME and IE F uptake was determined by difference between the concentration of F in the initial and final solution, this was expressed in mg of F/kg of ME or IE. We found that F uptake by IE was 5.6 times higher than ME uptake, therefore all the experiments were carried out using incinerated eggshell (IE).

Sizing incinerated eggshell

Three degrees of milled eggshell prior incineration were evaluated to determine if F uptake is related to the surface of the eggshell. In order to do this, natural eggshell was placed in a mixer mill (Retsch GmbH, MM200, Haan Germany) and to determine the size of the grains of the eggshell obtained, 1.20 mg of eggshell was placed on a microscope slide,



where a picture was taken and the average size of the particles was measured with Image J 1.40 software (National Institutes of Health, Maryland, USA).

Three sizes of eggshell were generated:

1. Thick eggshell (thick IE), mixer mill frequency 30 oscillations/sec for 5 min ($441 \pm 1836 \mu\text{m}^2$ average).
2. Thin eggshell (thin IE), mixer mill frequency 30 oscillations/sec for 10 min ($313 \pm 946 \mu\text{m}^2$ average).
3. Ultra thin eggshell (ultra thin IE), mixer mill frequency 30 oscillations/sec for 15 min ($125 \pm 289 \mu\text{m}^2$ average).

The effect of the degree of pulverization and agitation on F uptake process was evaluated. IE with different degree of pulverization was placed in two tubes in the ratio of 2 mg IE/ml of 5 mg /l NaF, one tube was stirred for 30 min and the other was not stirred. The precipitate was removed and F concentration was determined in the supernatant before and after treatment with IE. F uptake was calculated by the difference between the initial and the final F concentration. The experiment was performed by duplicate for each of the eggshell sizes generated.

Determining the time of fluoride uptake by eggshell

To determine the time needed to complete the F uptake process by the IE, 2 mg IE were incubated with 1 ml of 5 mg /l NaF solution at 20 °C. Before mixing the solution with the IE and after 0.5, 1.5, 10, 15, 20 and 30 min, an aliquot of the solution was obtained, centrifuged at 2400 g for 15 min and the concentration of F was determined in the supernatant.

F uptake was expressed as mg F/g IE.min and was adjusted with an exponential function, which follows

Equation 1

$$\text{mg F/g IE} * \text{min} = C_{eq} * \left(1 - e^{-\ln \frac{2 * t}{t_{1/2}}}\right)$$

Where C_{eq} is the value of F uptake that remains constant as time passes, when equilibrium is reached, $t_{1/2}$ is the time required to achieve half of the value of C_{eq} (n=3).

Determination of maximum fluoride uptake by IE

Maximum F uptake was determined by the incubation at 20 °C for 30 min of several F concentration solutions: 0, 0.5, 1, 1.5, 1.9, 3, 5 and 10 mg/l with IE, in a proportion of 2 mg IE/ml solution. After this procedure, the solutions were centrifuged at 2400 g for 15 min and then F concentration was determined in the supernatant as indicated above. Each concentration was measured by quadruplicate and the entire experiment was repeated twice.

IE F uptake was calculated by the difference between F concentration before and after incubation with IE, and the results are expressed in mg F/g IE. Experimental values as a function of F concentration were adjusted by a hyperbolic function.

Equation 2

$$\text{mg F/g IE} = \frac{U_{max} * \text{conc}_{solution}}{K + \text{conc}_{solution}}$$

U_{max} is the maximum uptake of fluoride per gram of IE, its unit is mg of F/g of IE, and K is the uptake constant, which unit is mg F/l, indicating the concentration of the solution to which IE captures 50% of the maximum.

Neutralization method and elimination of precipitate

After IE treatment, water is alkaline and has a precipitate due to the formation of calcium fluoride. Therefore, the procedures performed to address both problems are described. A laboratory procedure and one that could be done domestically without special equipment were evaluated: centrifugation and aspiration of the supernatant (laboratory); and sedimentation and decantation (domestic).

In the same experiments two methodologies were evaluated for neutralizing water after remediation: by bubbling CO_2 (laboratory) and by capturing CO_2 from air (domestic).

Four tubes with 50 ml of 5 mg /l NaF solution (pre-remediation solution) with the addition of 100 mg IE were incubated at 20 °C for 30 min with constant stirring. The precipitate was removed using two different methodologies: 2 tubes were centrifuged (C) at 2400 g for 15 min and the supernatant was collected, and the other 2 tubes were allowed to settle spontaneously, and then decanted (D). The solutions C and D will be called together “post-remediation solutions”. The supernatant of post-remediation solutions

were neutralized by two methods: one tube C was bubbled with compressed CO_2 (CC) and, the other tube C was exposed to air in order to capture CO_2 spontaneously (CA). Similarly, one tube D was exposed to compressed CO_2 (DC) and the other D tube was exposed to air CO_2 (DA). The CC, CA, DC and DA solutions will be called all together “post-neutralization solutions”. The detailed procedure of the preceding paragraph is shown in Figure 1. Each sample was measured by duplicate and the experiment was performed 3 times. The concentration of F, which was measured by direct potentiometry, pH and electrical conductivity were determined in the pre-remediation and post-neutralization solutions.

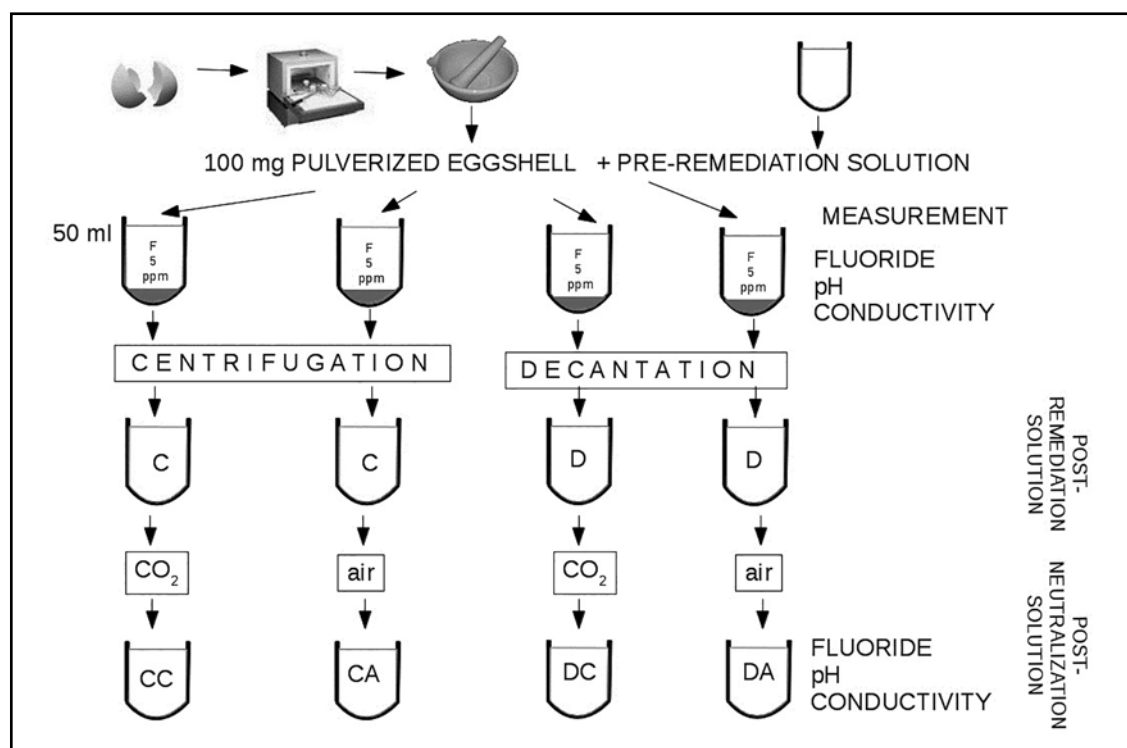


Figure 1. Detailed experimental design. See text for details

Determining the quality of the water obtained

Since the treatment is performed with the main component of the incinerated eggshell,

calcium, its concentration in the water obtained after neutralization was determined using an atomic absorption spectrophotometer Arolab MK II. The samples were diluted with distilled



water by setting the concentration of 2% SrCl_2 to remove anions which may interfere with the determination. A calibration curve was used with calcium concentrations of 0-100 mg/ml and the flame used was obtained by mixing acetylene-air ratio 1.5-1.

The organoleptic characteristics of post-neutralization obtained water were also analyzed, evaluating: color, taste (using the threshold flavor test, FTT test) and odor (using the threshold odor test, TOT test).¹³ This evaluation was conducted by blinded volunteers from the Bone Biology Laboratory.

Determination of the fluoride concentration, pH and electrical conductivity

F concentration in the solutions was determined by direct potentiometry¹⁴ using a specific ion electrode 94-09 ORION and a reference electrode Ag/AgCl connected to a digital converter. The determination is based on the linear relationship between mV developed by the electrodes and the logarithm of the concentration of F in the samples or standards used. Standard solutions of NaF 19-0.019 mg/l¹⁵ were measured. The samples and standard solutions were added a 10% solution of acetic acid/sodium acetate 2 mol/l, to adjust the pH to 5.5 and to homogenize the ionic strength of the solutions. The determination was performed by duplicate and was subjected to quality control. If the coefficient of variation exceeded 10%, the determinations were repeated. A "quality control" solution of known concentration was processed simultaneously and standard deviation units (UDS) were calculated. The measurements were repeated if the UDS were outside the range [-2,2].

The pH was determined using a pH meter Hanna 9017.

The electrical conductivity of the solutions, which estimates the total ionic concentration, was measured using a Hanna 98304. Conductivity measurements were expressed in mS/cm.

Determination of defluoridation capacity of the defluoridation medium (DC_{DM})

DC_{DM} was calculated as described by Dahi.¹⁶ Briefly, 0.5 g of incinerated eggshell (X_{DM}) were transferred into a plastic bottle with 200 ml of 5 ppm F solution (F_0). The experiment was carried out in duplicate. Bottles were shaken every 30 min and after 24 h, fluoride concentration ($F_{24\text{ h}}$) was measured as stated above. With F_0 and $F_{24\text{ h}}$, DC_{DM} was calculated with the following equation.

Equation 3

$$\text{DC}_{\text{DM}} = \frac{F_0 - F_{24\text{ h}}}{X_{\text{DM}}}$$

Evaluation of the proposed remediation method in drinking water with high fluoride concentration

Fluoride uptake by the incinerated eggshell was assessed in 3 different samples of well water collected from the city of Balcarce, Buenos Aires, Argentina. This was done to verify that the F remediation method proposed in this paper is feasible. In order to do this, eggshells were milled, incinerated, a 2 mg of eggshell was placed in contact with 1 ml of water and allowed to stand for 30 min, decanted and obtained the supernatant, which was allowed to capture atmospheric CO_2 for 6 days. F concentration, pH and electrical conductivity were measured in the remediated water obtained.

Statistical analysis

All data analysis and statistical tests were performed using the base, Agricolae and stats packages of R 2.14.1 software.¹⁷ The probability distribution of the data was analyzed using the Shapiro-Wilk test. The data were not normally distributed.

When more than two experimental groups were compared linear and two classification criteria ANOVA models were used, with

LSD post-test using the logarithms of the values. When two experimental groups were compared, Wilcoxon test was used. Nonlinear adjustments were made with the nls function of R software, using a non-linear fit minimizing the sum of squares of the deviations between the measured and estimated values by the function.

The results are shown as mean $\pm$ SE (SE: standard error) and differences were considered significant if $p < 0.05$.

Results

Fluoride uptake by ME y IE

The results of the comparison of F uptake by ME and IE can be seen in Table 1.

The results in Table 1 indicate that incinerated eggshell has a capacity of F uptake 5.6 times than natural eggshell. These favorable results for IE, determined that all subsequent studies were performed using IE.

Table 1. Fluoride uptake by ME and IE, mg F uptake/Kg eggshell (media $\pm$ SE)

	ME	IE
F uptake	6.6 $\pm$ 0.8	37.4 $\pm$ 1.2 *

*indicates significant differences, Wilcoxon test $p < 0.05$. Experimental conditions are detailed in materials and method.

Incinerated eggshell sizing and agitation effects on the uptake of fluoride

No significant differences in the uptake of F as a function of agitation were found, but significant differences were found in terms of thickness ($p < 0.05$, two way ANOVA). The difference between initial and final F concentration in samples treated with IE ultra thin (2.37 $\pm$ 0.35) was significantly greater than with thick (1.72 $\pm$ 0.55) and thin IE (1.59 $\pm$ 0.30) (LSD test $p < 0.05$). From these results, it was decided to continue the experiments without agitation and using ultra thin IE.

Time determination of fluoride uptake by IE

The milligrams of F captured by IE as a function of time were adjusted by the function proposed in materials and methods (Equation 1). Using that equation the time required to complete 50% of the uptake process was obtained (0.52 $\pm$ 0.12 min).

From these results, the incubation time used in subsequent experiments was set at 30 min, so as to ensure the completion of the F uptake process.

Determination of maximum uptake of fluoride by IE

F uptake by IE as a function of the concentration of F in the solution was assessed. The adjustment was performed using the Equation 2, detailed in materials and methods, and the equation parameters obtained were significantly different from zero ($p < 0.05$).

$$C_{\max} = 1430 \pm 28 \text{ mg F/Kg IE.}$$

$$K = 6.54 \pm 2.17 \text{ mg /l.}$$

Neutralization method determination and elimination of precipitate

No significant differences in the concentration of F of CC, CA, DC and DA samples were found (two criteria ANOVA, $p > 0.05$), indicating that the precipitate separation (centrifugation/suction or sedimentation/decantation) and the neutralization process (compressed CO₂ or CO₂ in air) were equally effective in reducing the concentration of F in the solution. Similarly, no differences in pH and conductivity between CC, CA, DC and DA samples were found (two criteria ANOVA, $p > 0.05$).

As a consequence of the lack of differences among CC, CA, DC and DA samples, F concentration, pH and conductivity of the tubes were analyzed together. Only the variables were compared before treatment (pre-remediation solution) and after the treatment (CC, CA, DC and DA samples or solutions post-neutralization).



A significant decrease of concentration of F after treatment was found. Table 2 shows the means of the CC, CA, DC and DA samples after treatment.

The pH of the post-neutralization solutions was significantly lower than that of the post-remediation solutions (Wilcoxon test $p<0.05$). Table 3 shows the mean and SE of the solutions after treatment with eggshell (post-remediation solution) and after neutralization (post-neutralization solution).

Electrical conductivity showed a significant decrease when the neutralization was carried out using CO_2 , and no significant differences between the two methods of neutralization (air and compressed CO_2) were found. Table 4 shows the values of electrical conductivity (mS/cm) in the post-remediation and post-neutralization solutions.

The neutralization time was 15 min when compressed CO_2 was used, 6 days when samples were neutralized with CO_2 from the air.

Table 2. F concentration, mg /l (mean $\pm$ SE)

F concentration pre-remediation	5.03 $\pm$ 0.09
F concentration post-neutralization	2.76 $\pm$ 0.03 *

* indicates significant decrease compared to pre-remediation F concentration. Wilcoxon test $p<0.05$. Experimental conditions are detailed in materials and method.

Table 3. pH pre and post neutralization (media $\pm$ SE)

pH post-remediation	11.9 $\pm$ 0.06
pH post-neutralization	7.22 $\pm$ 0.68 *

* indicates significant decrease compared to post-remediation pH. Wilcoxon test, $p<0.05$. Experimental conditions are detailed in materials and method.

Table 4. Electric conductivity pre and post neutralization (media $\pm$ SE)

Electric conductivity post-remediation	2.45 $\pm$ 1.20
Electric conductivity post-neutralization	0.25 $\pm$ 0.07 *

* indicates significant decrease compared to post-remediation electric conductivity. Wilcoxon test $p<0.05$. Experimental conditions are detailed in materials and method.

Defluoridation capacity of the defluoridation method

The incinerated eggshell defluoridation capacity was determined to be 0.58 mg F/ g media.¹⁶

Determination of the organoleptic characteristics of the water obtained

The organoleptic characteristics were determined by blinded operators who indicated that remediated water was: colorless, according to FTT test: no flavor was detected and according to TOT test: no odor was detected. Also, no differences were found when comparing the remediated solution with tap water of Rosario, Santa Fe, Argentina.

The calcium concentration in the post-neutralization solutions was less than 30 mg/l and this concentration did not affect the organoleptic properties of water.

Evaluation of the proposed remediation method in drinking water with high fluoride concentration

The results obtained when applying the method developed in this article are summarized in Table 5. The remediation technique was assessed in water obtained from 3 different wells.

A significant decreased in the 3 samples remediated was found, and the final F concentration was close to the WHO recommended value for F concentration in drinking water.

Table 5. F initial and final concentration (mg/l) of remediated well water (media±SE).

	Well 1	Well 2	Well 3
F initial concentration	3.28±0.02	3.47±0.01	4.33±0.01
F final concentration	1.91±0.003 *	1.66±0.004 *	1.85±0.001 *

* indicates significant decrease compared to pre-remediation. Wilcoxon test $p < 0.05$. Experimental conditions are detailed in materials and method.

Discussion

The obtained results demonstrate that eggshell has the ability to capture F and consequently is an appropriate resource for the remediation of water with high concentration of F. The incineration process improves F uptake compared to F uptake by the eggshell without treatment. Because eggshell is primarily composed by calcium carbonate¹², when it is incinerated generates calcium oxide, which is more soluble. However, the incineration treatment generates an alkaline supernatant that requires subsequent neutralization.

The time required to complete 50% of F uptake process is about 0.5 min, which makes it very suitable for this type of application process. The speed of the process might allow the application to continuous remediation systems.

In our study, the maximum F uptake achieved was 1430 mg F/Kg IE. The F uptake capacity of this technique is higher than other low-costs techniques, which use, for instance, agricultural (coconut shell, rice husk, etc.)¹⁸ or industrial wastes. In addition, most of the latter must be modified for enhancing F removal. According to the WHO the best available methodology for F removal is activated alumina, which is not a waste and has the disadvantage that is expensive and that the concentration of aluminum in the processed water should be measured because of its toxicity.¹¹

The obtained results demonstrate that neutralization of post-remediation water with

eggshell using CO₂ is feasible. The same values of pH and conductivity using CO₂ from the air or from compressed CO₂ are achieved, indicating that the neutralization method can easily be done at household level. The only difference between the two methods is the time required to reach a near neutrality pH.

The incinerated eggshell defluoridation capacity was: 0.58 mg F/g media, which is similar to bone char, with the advantage that this new method does not have poor taste, bad smell, and unpleasant discoloration as it was reported with bone char method.

The advantage of the method described in this article is that is an eco-friendly F remediation technique that can be applied by most people, because of its low cost and accessibility to the main component: eggshell, which is a waste generated domestically. Consumption of eggshell differs between countries, but there are not large differences in consumption per capita. In our country an average consumption of 200 eggs/person/year is estimated.¹⁹ In other countries such as Hungary, Spain, France, USA, Russia, Denmark, Japan, Paraguay, Mexico, Netherlands, China, egg consumption is higher: 250-350 eggs/person/year.²⁰ Whereas the population of Argentina is 40 million and considering that the average weight of the eggshell is 5 g, is estimated a generation of 40,000 tons per year of this waste in Argentina.²⁰ Therefore, with the amount of eggshell produced in Argentina about 6×10^{10} mg F could be captured. Whereas with 5 mg



/l F water (with high risk of fluorosis), and the need to eliminate F up to 1 mg/l, the eggshell available would be adequate to completely eliminate F from 1.5×10^{10} liters of water. If a person consumes for food purposes 4,000 liters of water per year, then 3,750,000 people per year could consume remediated water. Leaving remediated water for 6 days in contact with air generates water ready for consumption. The bacteriological quality of the water obtained is currently under investigation.

In summary, the method for domestic remediation of water with high concentration of F will comprise the following steps:

1. Mill two eggshells.
2. Incinerate the milled eggshells.
3. Place the incinerated eggshells in 5 liters of water.
4. Leave for 30 min.
5. Precipitate and recover the supernatant.
6. Leave at room temperature covered with a piece of cloth.
7. After 6 days, decant again if any precipitate is visible and recover the supernatant.

8. Use the remediated water for cooking or drinking after boiling it.

Conclusions

It was developed a methodology for the remediation of fluoridated waters. The advantage of this method is that is an eco-friendly technique that can be applied by most people, because of its low cost and accessibility to the main component: eggshell, which is a waste generated domestically.

Acknowledgements

This work was funded by Secretaría de Estado Ciencia Tecnología e Innovación (SECTel) of Santa Fe province, Argentina and Fundación Alberto J. Roemmers of Argentina, both of them without commercial interests. We thank Hilda Moreno, Matías Terjes and María Belén Vescovo for technical assistance.

Conflicts of interest: The authors report no conflict of interest.

Recibido: julio 2015.

Aceptado: octubre 2015.

References

1. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality. 2th ed, Ginebra, Vol. 1, p. 43-45, 1995.
2. Ramadan A, Hilmi Y. The influence of climate on the determination of the upper permissible fluoride level in potable water in Sudan. *Fluoride* 2014; 47:170-80.
3. Sun D, Gao Y, Zhao L, Wang C, Wang W. Analysis on the monitoring results of drinking water borne endemic fluorosis in china (2009-2011). *Fluoride* 2012; 45:204.
4. Dahi E. Prospects for low-fluoride water in fluorotic areas in Tanzania. *Fluoride* 2012; 45:158.
5. Lupo M, Fina BL, Aguirre MC, Armendariz M, Rigalli A. Determination of water fluoride concentration and the influence of the geographic coordinate system and time. *Water Air and Soil Pollut* 2012; 223:5221-25.
6. Blanes PS, Buchhamer EE, Giménez MC. Natural contamination with arsenic and other trace elements in groundwater of the Central-West region of Chaco, Argentina. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2011; 46:1197-206.
7. Paoloni JD, Fiorentino CE, Sequeira ME. Fluoride contamination of aquifers in the southeast subhumid pampa, Argentina. *Environ Toxicol* 2003; 18:317-20.
8. de la Sota M, Puche RC, Rigalli A, Fernandez LM, Benassati S. Modificaciones en la masa ósea y en la homeostasis de la glucosa en

- residentes de la zona de Bahía Blanca con alta ingesta espontánea de flúor. *Medicina* 1997; 57:417-20.
9. Lupo M, Buzalaf MAR, Rigalli A. Effect of fluoridated water on plasma insulin levels and glucose homeostasis in rats with renal deficiency. *Biol Trace Elem Res* 2011; 140:198-207.
 10. The ISFR Communications Congress. *Fluoride* 2012; 45:3.
 11. Bhatnagar A, Kumar E, Sillanpää M. Fluoride removal from water by adsorption-A review. *Chem Engineer Journal* 2011; 171:811-40.
 12. Brun LR, Lupo M, Delorenzi DA, Di Loreto VE, Rigalli A. Chicken eggshell as suitable calcium source at home. *Int J Food Sci Nutr* 2013; 64:740-3.
 13. American Public Health Association/American Water Works Association/Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 14th edition, Washington, DC, 1976, p. 117-21.
 14. Rigalli A, Alloatti R, Puche RC. Measurement of total and diffusible serum fluoride. *J Clin Lab Anal* 1999; 13:151-7.
 15. Rigalli A, Pera LI, Di Loreto VE, Brun LR. Determinación de la concentración de flúor en muestras biológicas; 1° Edition: Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe Argentina, 2007.
 16. Dahi E. A simple procedure for the routine determination of the standard defluoridation capacity of media. *Fluoride* 2015; 48:22-8.
 17. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
 18. Mohan D, Singh KP, Singh VK. Waste water treatment using low cost activated carbons derived from agricultural byproducts-A case study. *J Hazard Mater* 2008; 152:1045-53.
 19. Argentina Chamber of Poultry Producers. <http://www.capia.com.ar/>
 20. WATT Executive Guide to World Poultry Trends. <http://www.wattagnet.com/>



ACTUALIZACIONES / Reviews

FORMACIÓN DE TEJIDO ÓSEO A PARTIR DE CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL

Lucila Bagú, Mariana Barbich*

Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, Instituto Universitario del Hospital Italiano.

Resumen

La regeneración ósea ha sido objeto de estudio y desafío permanente para la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. Se han desarrollado diversos tipos de biomateriales con el objeto de reparar defectos óseos degenerativos o postraumáticos. Hasta ahora, ningún biomaterial ha logrado reemplazar el injerto óseo autólogo. Este último es la mejor alternativa en reparación ósea, pero no siempre se puede utilizar por la necesidad de extraer grandes masas de otra parte del cuerpo. Es por este motivo que la posibilidad de generar hueso *in vitro*, a partir de las células madre del propio paciente, resultaría de gran importancia clínica. La utilización de células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea y de otras fuentes adultas ha sido descripta en diversos trabajos de investigación. La pulpa dental de piezas temporarias y permanentes aparece en los últimos años como una nueva fuente, accesible y no invasiva, de células madre mesenquimales adultas, que poseen un alto potencial proliferativo y clonogénico. Ellas son capaces de ser diferenciadas y dar origen a un tejido óseo fibroso, autólogo y vivo, que podría ser utilizado en regeneración ósea y medicina reconstructiva. El objetivo de

esta revisión es describir la pulpa dental como fuente de células madre adultas, sobre las que se desarrollan diversas técnicas que permiten lograr la diferenciación osteogénica y formación de hueso, resaltando la importancia de la accesibilidad y baja morbilidad para el paciente, y su elevado potencial como células formadoras de hueso.

Palabras clave: regeneración ósea, células madre de pulpa dental, células mesenquimales, ingeniería de tejidos.

Summary

BONE FORMATION FROM DENTAL PULP STEM CELLS

Bone regeneration has been the subject of many studies and a constant challenge for regenerative medicine and tissue engineering. Different types of biomaterials have been developed in order to repair degenerative or post-traumatic bone defects. However, so far none of them have been able to replace autologous bone grafting. Although this procedure represents the grafting modality of choice, it is not always possible to carry it

* Correo electrónico: mariana.barbich@hospitalitaliano.org.ar

out, since it might require the extraction of a big amount of tissue from another bone of the patient. Therefore, the possibility of generating bone in vitro from the patient's own stem cells would be of great clinical significance. The use of mesenchymal stem cells from adult bone marrow and from other adult sources has already been described in the literature. In the last years, dental pulp of deciduous and permanent teeth has been considered a new and accessible source of adult mesenchymal stem cells. These cells have a highly proliferative and clonogenic potential and are also able to differentiate into the osteogenic lineage and give rise to an autologous, fibrous, and living bone that could be used in bone regeneration and reconstructive medicine. The aim of this review is to describe dental pulp as a source of adult stem cells and the use of various techniques that allow the osteogenic differentiation of these cells and the formation of bone; highlighting the importance of accessibility to these adult stem cells, the low risk of morbidity for the patient, and their high potential to become bone-forming cells.

Key words: bone regeneration, dental pulp stem cells, mesenchymal cells, tissue engineering.

Células madre

Se sabe que las *células madre* son aquellas que pueden dar origen a diferentes tejidos y tipos celulares durante el desarrollo y crecimiento de un individuo. Pueden permanecer inactivas por largos períodos, pero poseen un potencial ilimitado de división celular. Esta característica les permite repoblar aquellos órganos que requieren reparación debido a un daño y, en determinadas circunstancias, diferenciarse hacia células maduras de distintos linajes, a través de procesos regulados por la interacción de sus genes con señales provenientes del microambiente celular.¹

Además de estar presentes en la vida embrionaria, también las podemos encontrar en

el individuo adulto. En este último caso podemos citar, entre otras, las células madre hematopoyéticas, neuronales, de bulbo olfatorio, de piel, y las *células madre mesenquimales*. También llamadas células estromales multipotentes (*multipotent stromal cells*) fueron aisladas a partir de la médula ósea de organismos adultos, e inicialmente caracterizadas como células fibroblastoides con capacidad de adhesión al plástico, que tenían la particularidad de diferenciarse hacia células del linaje osteoblástico cuando eran trasplantadas en un animal.^{2,3}

Sabemos que estas células residen en los tejidos conectivos de casi todos los órganos y se ha descrito que, además de dar origen a músculo, hueso, cartílago y tejido adiposo, podrían diferenciarse en otros tejidos mediante mecanismos de transdiferenciación.⁴

Recientemente se describió una fuente mucho más accesible de células madre mesenquimales adultas, la pulpa dental.⁵

Células madre de pulpa dental

Su presencia ha sido observada en piezas dentales tanto temporarias como permanentes. Diversos autores describieron la presencia de una población de células madre mesenquimales con un altísimo potencial clonogénico y proliferativo, con capacidad de diferenciarse hacia células óseas de tejidos dentales y condrocitos.⁶

Los tejidos dentales son tejidos especializados que no sufren remodelación continua como el hueso una vez terminada su formación. Las piezas dentales contienen en su interior la pulpa dental, vulgarmente llamada “nervio”, que está formada por tejido conectivo, un paquete vasculonervioso, con células tales como fibroblastos, macrófagos, odontoblastos y una población de células mesenquimales que se mantiene indiferenciada como reservorio celular de todas las células que forman la pulpa. Por tal motivo, algunos autores han denominado a la pulpa dental “nicho” de células madre.⁷



La pulpa de piezas dentales tanto temporarias (de leche) como permanentes tiene en su interior células madre. Los dientes de leche comienzan a formarse en la 6° semana de vida intrauterina. Las células madre de los dientes temporarios, también llamadas SHEDs (*Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth*), derivan de la cresta neural, se caracterizan por tener un gran potencial proliferativo y clonogénico y son capaces de diferenciarse en una gran diversidad de linajes celulares.⁸

El recambio dental es un proceso dinámico y coordinado en el cual se combinan el desarrollo y la erupción de la pieza permanente con la reabsorción radicular de la temporaria. Para el momento de la exfoliación o caída del diente, una pequeña porción de pulpa permanece intacta y vital dentro del diente en la mayoría de los casos.

Las SHEDs provienen, por lo tanto, de una fuente muy accesible y, a pesar de encontrarse en volúmenes muy pequeños, gracias a su altísimo potencial proliferativo y clonogénico, una pulpa dental sería capaz de proveer suficiente cantidad de células madre como para una posible aplicación clínica.⁸

Estas células pueden ser diferenciadas *in vitro*, bajo el estímulo adecuado, en distintos tipos celulares como adipocitos, odontoblastos, células neuronales y osteoblastos.⁹ Luego de ser trasplantadas *in vivo* se encontró que son capaces de formar hueso y generar dentina.⁸

Las células madre de las piezas permanentes, también llamadas DPSCs (*Dental Pulp Stem Cells*), son células madre mesenquimales adultas. Ambos tipos celulares son capaces de originar linajes celulares osteogénico, condrogénico, adipogénico y neuronal. Las DPSCs pueden diferenciarse también hacia el linaje celular odontogénico.¹⁰

Aislamiento y caracterización de células madre de pulpa dental

Los primeros trabajos de aislamiento de pulpa dental vital y sana, sin patologías, apa-

recen en el año 2000 y fueron realizados por el equipo de Gronthos y cols.,⁶ quienes aislaron células madre de pulpa dental de piezas permanentes (DPSC). En el año 2003, Miura y cols. aislaron células madre de piezas temporarias (SHEDs).⁸ Estas células fueron consideradas células madre mesenquimales ya que resultaron positivas para marcadores como CD90, CD105, CD73 y negativas para marcadores de células diferenciadas, en concordancia con los criterios establecidos para definir una célula mesenquimal.¹¹ Algunos autores han descrito también que, de la pulpa dental inflamada de piezas temporarias o permanentes, pueden ser aisladas células madre y cultivadas con éxito.¹²⁻¹⁴

Diferenciación osteogénica

Una vez aisladas y caracterizadas, las células madre mesenquimales (MSC) pueden ser diferenciadas, bajo el estímulo adecuado, hacia diferentes tipos celulares como neuronas, condrocitos, adipocitos, hepatocitos y osteoblastos, entre otras,^{6,8,11,15} y pueden ser utilizadas para ingeniería de tejidos, medicina regenerativa y reconstructiva.^{16,17} Incluso algunos autores encontraron un mayor potencial de diferenciación osteogénica en las DPSC al compararlas con BMSC y células madre de tejido adiposo.¹⁸

Para lograr la diferenciación osteogénica, algunos autores utilizan métodos de separación celular mediante *cell sorting* con el fin de obtener solamente una población de células que expresen en su superficie marcadores como CD117 (C kit), CD34, flk-1 y STRO-1.⁹ De esta manera obtienen una población celular homogénea que, al ser cultivada con un medio suplementado con 20% de suero fetal bovino por 30 días, comienza a diferenciarse en osteoblastos. Otros investigadores prefieren utilizar medios específicos para la diferenciación osteogénica sin realizar ningún tipo de selección inicial. Como ejemplo, luego de aislar y caracterizar las MSC, estas son sembradas en un medio de cultivo suplemen-

tado con ácido ascórbico, dexametasona y β -glicerofosfato, que induce la diferenciación de estas células hacia osteoblastos. Algunos autores han utilizado proteína morfogenética recombinante humana (BMP-4) para estimular la diferenciación osteogénica.⁸

Al cabo de cuatro semanas, las MSC cultivadas con el medio de diferenciación osteogénica comienzan a sufrir cambios tanto morfológicos como de marcadores de superficie. Antes de su diferenciación, las MSC presentan una morfología de aspecto fibroblástico, generalmente formando una monocapa. A medida que avanza la diferenciación, su morfología se torna cuboidal y sus organelas se disponen con características de osteoblastos similares a los que se observan en la osteogénesis *in vivo*.⁹

Por otro lado, al diferenciarse comienzan a expresar diferentes marcadores de superficie. A los 40 días, el análisis con citometría de flujo y *real time-PCR* revela que las células cultivadas expresan flk-1, CD44 y el factor de transcripción RUNX-2, marcadores de células progenitoras osteogénicas. A los 45 días de cultivo, las células comienzan a ser positivas para osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina ósea (FAo) y sialoproteína ósea (BSP), marcadores de osteoblastos.⁹

Asimismo, luego de la diferenciación, la actividad de la fosfatasa alcalina aumenta (tinción con rojo alizarina positiva),⁸ así como también la calceína, indicando que estas células son osteoblastos involucrados en el proceso de osificación.¹⁹ Otros marcadores de actividad ósea descriptos son CBFA1, MEPE, Osterix y la superfamilia de las BMP.^{8,20}

Formación de tejido óseo con células madre de pulpa dental *in vivo*

Se han descripto diversas técnicas para trasplantar las células al sitio receptor. En algunos casos se utilizan las células madre diferenciadas y en otros sin diferenciar (SHED o DPSC). Las células pueden ser trasplantadas utilizando como transportadores algunos bio-

materiales como hidroxiapatita (HA)/fosfato tricálcico (FTC), esponjas de colágeno, geles,¹⁶ o bien cultivadas *in vitro* sobre andamiajes o estructuras tridimensionales (*scaffolds*) como para generar un bloque de hueso vivo *in vitro* que luego será trasplantado al sitio receptor.^{6,19-22}

En otros casos se utilizaron tanto DPSCs como SHEDs (sin diferenciar) mezcladas con HA/FTC en polvo y fueron trasplantadas de manera subcutánea en ratones inmunosuprimidos.^{6,8,23} En estos casos, y ocho semanas postrasplante, se encontró evidencia de diferenciación espontánea hacia osteoblastos y formación de estructuras similares a hueso con médula ósea, a diferencia de los controles donde estos procesos no fueron inducidos por la mera presencia de HA/FTC.

Trabajando en defectos óseos provocados en calota de ratón se obtuvieron los mismos resultados mediante células criopreservadas.²³ Además de osteoblastos, en el sitio regenerado con células madre, se encontraron células similares a osteoclastos, lo cual indicaría que el tejido neoformado tendría la capacidad de remodelarse. Este hallazgo es de suma importancia clínica ya que, si las células madre de pulpa dental son capaces de formar una estructura ósea con la habilidad de remodelarse fisiológicamente, se podrían utilizar para ingeniería de tejidos.

SHEDs o DPSCs diferenciadas *in vitro* para formar tejido mineralizado

La generación de hueso *in vitro* cuenta con una limitación importante: lograr un tejido tridimensional y no una monocapa de células rodeado de una matriz mineralizada. En tal sentido se han publicado diversos trabajos de investigación en los cuales se diferencian las células madre de pulpa dental *in vitro* y, mediante la ayuda de andamiajes o bien de matrices, intentan formar una estructura tridimensional que luego será trasplantada.^{9,24,25}

Se han utilizado diversos biomateriales tales como membranas y esponjas de colá-



geno, vidrio bioactivo,²⁶ geles,¹⁶ microesferas de alginato,²⁷ matrices de biocoral, o microesferas elaboradas con polímeros biodegradables derivados de los ácidos láctico y glicólico: poliláctico-co-glicólico (PLGA), donde se siembran las células para que colonicen la estructura del andamiaje e ir logrando la tridimensionalidad *in vitro*.^{9,24,25,28} El material y su porosidad parecen ser determinantes en su capacidad osteoconductiva. Cuanto más porosa la superficie de la matriz, mejor resultaron la calidad y la cantidad de tejido óseo formado, y las células mostraron una mayor actividad de fosfatasa alcalina y de liberación de BMP-2 y VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) al medio, factores indicadores de osteogénesis y angiogénesis.²⁰ Estos trabajos mostraron que en los bloques injertados en animales inmunosuprimidos, evaluados durante 2 meses, hubo remodelación ósea que culminó en un hueso laminar con osteocitos atrapados en su estructura, y una matriz extracelular con marcadores óseos, entre ellos colágeno I, osteonectina, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y sialoproteína ósea.^{9,20}

El papel del biomaterial utilizado como *scaffold* también tiene influencia en la adhesión, proliferación y diferenciación celular.²⁹ La estructura, porosidad y composición influyen directamente sobre el comportamiento celular y el resultado obtenido. En un trabajo, Ling y cols. compararon el efecto de 2 diferentes estructuras de fosfato de calcio en la diferenciación osteogénica de DPSC de conejo: por un lado, β -fosfato tricálcico (β -TCP) y, por el otro, un compuesto de nano-hidroxiapatita, colágeno y L-poliláctico (nHAC/PLA) que imitaba la microestructura y porosidad del hueso. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo de DPSC sembradas sobre nHAC/PLA presentó una mayor adhesión y proliferación celular en las primeras semanas, pero, en períodos posteriores, el grupo DPSC con β -TCP presentó mayor mineralización y evidencias de hueso maduro que el primer grupo.²⁹ En otro trabajo realizado se compararon dos sca-

ffolds de colágeno de diferente composición y su influencia sobre la proliferación celular, diferenciación osteogénica y mineralización.³⁰ Este trabajo demostró que la combinación de DPSC con *scaffolds* de colágeno y silicato intrafibrilar promueve la proliferación celular, la expresión de genes y proteínas asociadas con la diferenciación celular y fue mayor que al utilizar *scaffolds* sin silicato. El resultado final fue la formación de un tejido similar al hueso.³⁰ Se está estudiando también la influencia del estímulo mecánico sobre la osteogénesis en modelos *in vitro*. La carga mecánica sobre el cultivo celular aumentó el número de células viables al compararlas con el grupo control.³¹

Obtención de hueso vascularizado

Algunos autores han demostrado que la diferenciación osteogénica se acompaña de la formación de vasos sanguíneos que le aportarán vascularización al bloque y que serán de vital importancia para el trasplante *in vivo*, ya que ocurre una completa integración. Esto se debería a una diferenciación sinérgica de osteoblastos y células endoteliales.⁹ En este sentido, d'Aquino y cols. hicieron el seguimiento de la expresión temporal de los marcadores de superficie de las células mientras se diferenciaban y encontraron que un 70% de estas expresaban marcadores del linaje óseo y el 30% restante, de células endoteliales como CD54, Von Willebrand, CD31 (PECAM-1) y enzima convertidora de angiotensina. Esto indicaría que habría una diferenciación tanto hacia osteoblastos como hacia células endoteliales. Estas células fueron capaces de formar *in vitro* chips de hueso medular con vasos sanguíneos (detectables a los 50 días de cultivo), y al ser trasplantados *in vivo* se integraron completamente al suministro sanguíneo del receptor. Los vasos sanguíneos se disponían en sistemas de Havers rodeados por hueso laminar. Estos resultados son de suma importancia clínica ya que muestran que se puede formar *in vitro* un bloque de hueso autólogo, vascularizado,

vivo, listo para ser utilizado en una aplicación clínica.^{9,19}

Conclusiones

La pulpa dental representa una fuente accesible de células madre mesenquimales adultas, que poseen un alto potencial proliferativo y clonogénico y son capaces de ser diferenciadas y dar origen a un tejido óseo maduro, autólogo y vivo, bajo condiciones específicas de inducción de diferenciación, que

podría ser utilizado en regeneración ósea y medicina reconstructiva.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero 2015.

Aceptado: octubre 2015)

Referencias

1. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem* 1997; 64:278-94.
2. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276:71-4.
3. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19:180-92.
4. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views. *Stem Cells* 2007; 25:2896-902.
5. Di Benedetto A, Carbone C, Mori G. Dental pulp stem cells isolation and osteogenic differentiation: a good promise for tissue engineering. *Methods Mol Biol* 2014; 1210:117-30.
6. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13625-30.
7. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18:696-704.
8. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:5807-12.
9. d'Aquino R, Graziano A, Sampaioles M, et al. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death Differ* 2007; 14:1162-71.
10. Gronthos S, Brahimi J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002; 81:531-5.
11. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8:315-17.
12. Yu S, Diao S, Wang J, Ding G, Yang D, Fan Z. Comparative analysis of proliferation and differentiation potentials of stem cells from inflamed pulp of deciduous teeth and stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Biomed Res Int* 2014; 2014:930907.
13. Wang Y, Yan M, Wang Z, et al. Dental pulp stem cells from traumatically exposed pulps exhibited an enhanced osteogenic potential and weakened odontogenic capacity. *Arch Oral Biol* 2013; 58:1709-17.



14. Wang Y, Yan M, Fan Z, Ma L, Yu Y, Yu J. Mineral trioxide aggregate enhances the odonto/osteogenic capacity of stem cells from inflammatory dental pulps via NF- κ B pathway. *Oral Dis* 2014; 20:650-8.
15. Lee TH, Kim WT, Ryu CJ, Jang YJ. Optimization of treatment with recombinant FGF-2 for proliferation and differentiation of human dental stem cells, mesenchymal stem cells, and osteoblasts. *Biochem Cell Biol* 2015:1-8.
16. Li JH, Liu DY, Zhang FM, Wang F, Zhang WK, Zhang ZT. Human dental pulp stem cell is a promising autologous seed cell for bone tissue engineering. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:4022-8.
17. Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Meseguer L, Ramírez MC, Martínez S, Moraleda JM. Tissue engineering with dental pulp stem cells: isolation, characterization, and osteogenic differentiation. *J Craniofac Surg* 2012; 23:e571-5.
18. Davies OG, Cooper PR, Shelton RM, Smith AJ, Scheven BA. A comparison of the in vitro mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Metab* 2015; 33:371-82.
19. Laino G, d'Aquino R, Graziano A, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res* 2005; 20:1394-402.
20. Graziano A, d'Aquino R, Cusella-De Angelis MG, et al. Concave pit-containing scaffold surfaces improve stem cell-derived osteoblast performance and lead to significant bone tissue formation. *PLoS One* 2007; 2:e496.
21. d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cells Mater* 2009; 18:75-83.
22. Laino G, Graziano A, d'Aquino R, et al. An approachable human adult stem cell source for hard-tissue engineering. *J Cell Physiol* 2006; 206:693-701.
23. Ma L, Makino Y, Yamaza H, et al. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS One* 2012; 7:e51777.
24. Riccio M, Resca E, Maraldi T, et al. Human dental pulp stem cells produce mineralized matrix in 2D and 3D cultures. *Eur J Histochem* 2010; 54:e46.
25. Mangano C, Paino F, d'Aquino R, et al. Human dental pulp stem cells hook into biocoral scaffold forming an engineered biocomplex. *PLoS One*. 2011; 6:e18721.
26. El-Gendy R, Yang XB, Newby PJ, Boccaccini AR, Kirkham J. Osteogenic differentiation of human dental pulp stromal cells on 45S5 Bioglass® based scaffolds in vitro and in vivo. *Tissue Eng Part A* 2013; 19:707-15.
27. Kanafi MM, Ramesh A, Gupta PK, Bhonde RR. Dental pulp stem cells immobilized in alginate microspheres for applications in bone tissue engineering. *Int Endod J* 2014; 47:687-97.
28. Karadzic I, Vucic V, Jokanovic V, et al. Effects of novel hydroxyapatite-based 3D biomaterials on proliferation and osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103:350-7.
29. Ling LE, Feng L, Liu HC, et al. The effect of calcium phosphate composite scaffolds on the osteogenic differentiation of rabbit dental pulp stem cells. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103:1732-45.
30. Niu L, Sun J, Li Q, et al. Intrafibrillar-silicified collagen scaffolds enhance the osteogenic capacity of human dental pulp stem cells. *J Dent* 2014; 42:839-49.
31. Ji J, Sun W, Wang W, Munyombwe T, Yang XB. The effect of mechanical loading on osteogenesis of human dental pulp stromal cells in a novel in vitro model. *Cell Tissue Res* 2014; 358:123-33.

CONTROVERSIAS / *Controversies*

¿EXISTEN MÉTODOS Y TRATAMIENTOS EFICACES PARA LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS DE CADERAS Y OTRAS MAYORES?

En 2015 Järvinen TL y colaboradores han revolucionado el mundo de la Osteología presentando evidencia sobre la falta de métodos y terapéuticas eficaces para la prevención de las fracturas de cadera al publicar los siguientes trabajos:

- *Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture* [Sobre diagnóstico de la fragilidad ósea en la búsqueda de evitar la fractura de cadera]. Järvinen TL, et al. *British Medical Journal* 2015; 350:h350:h2088.
- *Osteoporosis: the emperor has no clothes* [Osteoporosis: el emperador está desnudo]. Järvinen TL et al. *Journal of Internal Medicine* 2015; 277:662-73.

Destacan entre otros las dificultades de la densitometría ósea y del FRAX como herramientas útiles en la predicción de fracturas que favorecen, el “sobre-diagnóstico”. Por otra parte señalan que los tratamientos farmacológicos se investigan en franjas etarias de 65-80 años no existiendo evidencia contundente de su eficacia en poblaciones de mayores edades donde acaecen la mayoría de las fracturas. En los dos trabajos citados en el título desgranar sus concepciones. La

International Osteoporosis Foundation (IOF) y la *American Society of Bone and Mineral Research* (ASBMR) han respondido a sus conceptos con rapidez y evidencias para contrarrestar esta propuesta.

El Comité Editorial de Actualizaciones en Osteología consideró importante abrir el debate en nuestro país. Se convocaron a referentes en el tema, quienes desde posiciones antagónicas, discuten estas posturas. El Dr. Ariel Sánchez argumenta en contra del artículo *Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture* mostrando importantes evidencias y los Dres Haraldo Claus Hermberg y María Josefina Pozzo avalan con una postura crítica, los postulados del grupo finlandés analizando los dos trabajos referidos.

Invitamos a los lectores a continuar el debate enviando a la Sección **Cartas al Editor** sus inquietudes.

Dra. Luisa Plantalech*
Editora responsable
Actualizaciones en Osteología

* Correo electrónico: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar



CONTROVERSIAS / *Controversies*

OPINIÓN EXPERTA EN FAVOR DE LA RESPUESTA DE LA FIO AL ARTÍCULO DE JÄRVINEN Y COLABORADORES

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario

La Fundación Internacional de Osteoporosis (FIO) ha respondido con un documento¹ al reciente artículo de Järvinen y cols.² titulado “Sobrediagnóstico de fragilidad ósea en búsqueda de la prevención de las fracturas de cadera”. En este, los autores concluyen que “el enfoque predominante para la prevención de la fractura de cadera no es viable como estrategia de salud pública y tampoco resulta eficaz en términos de costo”. La Dirección de esta revista me ha pedido una opinión para respaldar la posición de la FIO.

Tendencias seculares en fracturas de cadera

Algunos trabajos recientes encuentran una tendencia decreciente en la incidencia de fracturas de cadera, como los publicados en Canadá, Francia y Suiza.³⁻⁵ En el condado de Olmsted (Minnesota, Estados Unidos) Melton y cols. documentaron disminución en la tasa de incidencia de fracturas de cadera; además, bajó la tasa de refractura entre 1980 y 2006.⁶ Ese mismo grupo ha confirmado más recientemente la tendencia decreciente en fracturas de cadera en mujeres: -25% a lo largo de 20 años.⁷ Estos autores señalan que las fracturas

en general han aumentado (+47% en ambos sexos combinados, sobre todo en población mayor de 75 años), atribuyendo el fenómeno a la mejor detección de deformidades vertebrales por métodos radiológicos y densitométricos (VFA, *Vertebral Fracture Assessment*). El único estudio argentino que permite evaluar una posible tendencia secular en la incidencia de las fracturas de cadera es el de Ercolano y cols. (basado en códigos nosográficos hospitalarios), que en un período de 8 años (2000-2008) estimó una tasa de crecimiento interanual de 1,8%.⁸ Cooper y cols. han revisado esta cuestión y concluyen que en la 2ª mitad del siglo XX hubo un aumento en el número de fracturas de cadera en Norteamérica, Europa y Oceanía, aunque las tasas ajustadas por edad se estabilizaron en las dos últimas décadas de esa centuria; en cambio, las tasas en Asia siguen en aumento.⁹

Resulta importante especular sobre la causa de esta progresiva disminución en la incidencia de fracturas de cadera en algunos países. Es posible que se deba al impacto del tratamiento de la osteoporosis. En Australia, la tasa de esas fracturas en mujeres mayores

* Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

de 60 años bajó 28% entre 2001 y 2006; durante ese período, la prescripción de terapia de reemplazo hormonal cayó 54%, mientras que la de bifosfonatos aumentó un 245%.¹⁰ En Finlandia, la tasa de fracturas de cadera ajustada por edad fue de 516 por 100.000 mujeres y 245 por 100.000 varones en 1997; las cifras respectivas fueron 383 y 211 en 2010; los autores especulan que la mejoría en la salud general de la población (mejor nutrición, más actividad física, disminución del tabaquismo, etc.) podría explicar estas tasas decrecientes, pero reconocen también que la más amplia disponibilidad de la densitometría ósea y el uso más extendido de los tratamientos “antiosteoporóticos” podrían desempeñar un papel en este fenómeno.¹¹ En los Estados Unidos, los bifosfonatos orales fueron cada vez más indicados entre 1996 y 2006, pero su uso cayó a la mitad entre 2008 y 2012, coincidiendo con el mejor conocimiento de sus efectos colaterales debidos al consumo a largo plazo: la tasa de fracturas atípicas aumentó significativamente entre 2002 y 2011, aunque la tendencia se “amesetó” después, coincidentemente con la menor indicación de bifosfonatos. Es interesante subrayar que la tasa de fracturas típicas de cadera cayó significativamente entre 1996 y 2006, y continuó descendiendo entre 2008 y 2012; esto debe considerarse como un beneficio de la mejor detección de la osteoporosis y de su correcto tratamiento por parte de los médicos.¹²

Utilización de la densitometría ósea

En la región de Sacramento (California) se analizaron las prácticas de densitometría (DXA) en 15 centros de atención primaria.¹³ En los Estados Unidos, la *U.S. Preventive Services Task Force* recomienda realizar una DXA a mujeres mayores de 65 años, y a mujeres de menor edad si su riesgo de fractura es semejante al de una mujer blanca de 65 años; usando estos criterios, el estudio de Amarnath y cols. concluye que el catastro densitométrico es *subutilizado* en grupos de alto

riesgo; así, en mujeres de 60-64 años con 1 o más factores de riesgo, el uso de DXA a lo largo de 7 años fue del 59%. En mujeres de 65-74 años, el uso acumulado de DXA fue del 58% y en las mayores de 75 años, del 43%. También puede argüirse, como lo señalan Järvinen y cols.,² que el recurso diagnóstico se *sobreutiliza* a menudo: el estudio californiano halló que en las mujeres de 50-59 años que no tenían indicación de DXA, el 45% recibió el estudio, y en las de 60-64 años lo recibió el 59%. La edad parece haber sido el principal factor en la decisión de hacer DXA y también el documentar un IMC <20 kg/m². Quizá sean los ginecólogos los responsables del sobrepedido de DXA: en mujeres que eran estudiadas con mamografías, había 3 veces más uso de densitometría.

Guías iberoamericanas para menopausia

La Guía española enumera factores de riesgo de osteoporosis, de caídas y de fracturas. Recomienda el uso de radiografía de columna para detectar deformidades vertebrales. Sugiere la utilización de sistemas de cálculo de riesgo de fracturas para seleccionar a las pacientes que deberían hacerse una densitometría y establece claramente que “no es adecuado realizar una densitometría por el mero hecho de que la paciente la solicite; una información adecuada puede evitar la realización de una prueba innecesaria”.¹⁴

La Guía mexicana solo menciona que se debe solicitar una densitometría ósea a partir de los 60 años y, si no se cuenta con el recurso, se debe evaluar el riesgo óseo mediante el FRAX sin el dato de la DMO.¹⁵

La Guía chilena recomienda los sistemas ORAI o FRAX para cribaje de pacientes en quienes debe hacerse una densitometría y solo aconseja iniciar tratamiento a las mujeres con osteoporosis densitométrica, a las que ya han sufrido fracturas, o a las que presentan osteopenia (T-score < -1,5) y factores de riesgo, como corticoideoterapia o edad >62 años.¹⁶



Guía argentina para osteoporosis

Se enumeran exhaustivamente los factores de riesgo de osteopenia/osteoporosis, las enfermedades capaces de causar osteoporosis secundaria y los medicamentos que pueden disminuir la masa ósea. Se adoptan y recomiendan los criterios de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica para solicitar estudios densitométricos. En el documento hay tablas que permiten una rápida estimación del riesgo en pacientes individuales, según su edad, su T-score en cadera y los factores de riesgo acompañantes, para decidir sobre la indicación de tratamiento.¹⁷

Guías iberoamericanas para osteoporosis

El Consenso Iberoamericano sobre Osteoporosis llevado a cabo por la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral¹⁸ explicita posiciones semejantes a las de la Guía argentina citada en el párrafo anterior.

Un panel de expertos portugueses recomienda evaluar el riesgo de fractura por FRAX-Portugal en todos los sujetos mayores de 50 años sin incluir el dato de la DMO. Con riesgos a 10 años del 7-11% de fractura osteoporótica mayor y 2-3% de fractura de cadera, debería efectuarse una DXA central, preferiblemente de cadera, y un recálculo del FRAX con el dato de la DMO. Se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo elevado y en los sujetos mayores de 50 años que hayan tenido fracturas por fragilidad (≥ 1 fractura de fémur, ≥ 1 fractura vertebral sintomática o ≥ 2 fracturas por fragilidad en cualquier sitio).¹⁹

Efecto antifractura de los tratamientos “antiosteoporóticos”

Si bien el riesgo de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad en ambos sexos y las caídas desempeñan un papel importante en la génesis de fracturas en ancianos, el riesgo relativo es mayor en sujetos con baja masa ósea, y en ellos la protección

antifractura aportada por varios fármacos deriva en una mayor reducción del riesgo absoluto.²⁰

El metanálisis de Järvinen y cols. –que les permite concluir que la eficacia antifractura de los medicamentos en uso es en todo caso marginal– es criticable por varios motivos: incluyeron estudios en los que no se registraron fracturas de cadera y otros en los que se estudiaron sujetos sin osteoporosis. En los estudios *HIP*, *FREEDOM* y *HORIZON*, la tasa de fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis se redujo en un 40%.²¹⁻²³ Estos resultados permiten confiar en los fármacos de primera línea usados para el tratamiento de la osteoporosis.

Un reciente estudio estadounidense sobre 16 millones de individuos (evaluados en la encuesta NHANES 2005-2010) que deberían haber recibido tratamiento para la osteoporosis según las recomendaciones de la *National Osteoporosis Foundation* revela que solo lo recibió un 24%, en su gran mayoría mujeres. Ser de sexo masculino y carecer de cobertura social aumentaba la probabilidad de no ser tratado.²⁴

Conclusiones

El concepto de osteoporosis como enfermedad que predispone a fracturas y la difusión en el cuerpo médico de conocimientos sobre su diagnóstico y tratamiento ha permitido disminuir considerablemente la incidencia de fracturas en un segmento de la población. Las proyecciones sobre el aumento de la población añosa de ambos sexos en el mundo entero, en Latinoamérica²⁵ y en la Argentina²⁶ hacen que debamos redoblar los esfuerzos para una correcta identificación de los enfermos en riesgo y su adecuado tratamiento.

Como se ha visto, en nuestra región –y en nuestro país en particular– las Guías sobre menopausia y osteoporosis están lejos de pregonar el uso indiscriminado de la densitometría ósea, y menos el tratamiento farmacológico masivo de adultos osteopénicos.

La clave para evitar excesos en diagnóstico y tratamiento es aplicar los recursos disponibles con buenos criterios clínicos y epidemiológicos.

En palabras atinadas de Seeman y Eisman, el propósito del tratamiento de la osteoporosis debe ser alargar el período libre de enfermedad y no solamente reducir el riesgo de fracturas.²⁷ Las fracturas aumentan la mortalidad y el tratamiento de la osteoporosis la disminuye, según algunas evidencias recientes.²⁸

La FIO está en lo cierto cuando dice que en osteoporosis, hoy en día, el riesgo es el subdiagnóstico y el subtratamiento.

Conflicto de intereses. El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2015.

Aceptado: diciembre 2015)

Referencias

1. <http://www.iofbonehealth.org/news/iof-response-recent-article-overdiagnosis-bone-fragility>
2. Järvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihaara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015; 350: h2088.
3. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009; 302:883-9.
4. Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last six years in France. *Osteoporos Int* 2011; 22:797-801.
5. Chevalley T, Guille E, Herrmann FR, et al. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone* 2007; 40:1284-9.
6. Melton LJ 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 2009; 20:687-94.
7. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ 3rd. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res* 2014; 29:581-9.
8. Ercolano MA, Drnovsek M, Gauna A. Fractura de cadera en los hospitales públicos de la Argentina. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2012; 49:3-11.
9. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22:1277-88.
10. Fisher AA, O'Brien ED, Davis MW. Trends in hip fracture epidemiology in Australia: possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone* 2009; 45:246-53.
11. Korhonen N, Niemi S, Parkkari J, Sievänen H, Palvanen M, Kannus P. Continuous decline in incidence of hip fracture: nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int* 2013; 24:1599-603.
12. Jha S, Wang Z, Laucis N, Bhattacharyya T. Trends in media reports, oral bisphosphonate prescriptions and hip fractures 1996-2012. *J Bone Miner Res*. In Press 2015.
13. Amarnath AL, Franks P, Robbins JA, Xing G, Fenton JJ. Underuse and overuse of osteoporosis screening in a regional health system: a retrospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2015; 30:1733-40.
14. Grupo de trabajo de menopausia y posmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Sociedad



- Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Barcelona, 2004.
15. Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53:214-25.
 16. Blümel JE, Aravena H, Brantes S, et al. Posición oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio para el manejo clínico de la mujer climaterica. *Rev Med Chile* 2010; 138:645-51.
 17. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
 18. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, et al. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. *Rev Arg Osteol* 2010; 9:4-44.
 19. Marques A, Rodrigues AM, Romeu JC, et al. Multidisciplinary Portuguese recommendations on DXA request and indication to treat in the prevention of fragility fractures – April 2015. *Rev Port Endocrinol Diab Metab 10 (Supl)* 2015; 10:10-1 (resumen).
 20. McClung MR. Overdiagnosis and overtreatment of osteoporosis: A wolf in sheep's clothing. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1754-7.
 21. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
 22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
 23. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
 24. Wang CC, Wu CH, Farley JF. Patterns of pharmacological treatment for osteoporosis among patients qualified for pharmacotherapy according to the National Osteoporosis Foundation Guidelines. *Ann Pharmacother* 2015; 49:995-1003.
 25. Campusano C, et al. The Latin America Regional Audit. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. www.iofbonehealth.org
 26. Spivacow R, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5:1-6.
 27. Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust* 2004; 180:298-303.
 28. Nguyen TV, Seeman E. Osteoporosis: Treat or let die twice more likely (Commentary). *J Bone Miner Res* 2015; 30:1551-2.

CONTROVERSIAS / *Controversies*

UNA VISIÓN A FAVOR DE LA POSTURA DE JÄRVINEN CON RESPECTO A LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Haraldo Claus Hermberg,* María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán, Buenos Aires

Las recientes publicaciones de Järvinen y cols. en el *British Medical Journal* y en el *Journal of Internal Medicine* interpelan, con un claro espíritu revisionista, los conceptos y paradigmas que actualmente dominan y determinan el manejo de la osteoporosis. El foco se centra en la prevención de fracturas por fragilidad de la cadera, la cuantificación de la probabilidad de su ocurrencia, la identificación de la población con mayor riesgo de padecerlas y la utilidad de los tratamientos farmacológicos en general, con especial consideración de los bifosfonatos.^{1,2}

La International Osteoporosis Foundation (IOF) y la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) emitieron una rápida y descalificadora respuesta marcando sesgos en las argumentaciones de Järvinen que, sumada a editoriales de reconocidos referentes, no hacen –a nuestro juicio– más que reafirmar la interpretación también sesgada de las evidencias que avalan los conceptos y paradigmas vigentes.³⁻⁶

Antes de referirnos a cuestiones puntuales y a modo de introducción expresaremos algunas reflexiones que hacen al contexto de esta ya instalada controversia.

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral adoptó al respecto una conducta abierta, promoviendo a través de su medio de difusión *Actualizaciones en Osteología* un debate, un punto y contrapunto, entre las argumentaciones revisionistas y la refutación de estas. En nuestra participación en el debate, además de una defensa en general, aunque con algunas disidencias en particular con la postura de Järvinen y cols., nos permitiremos aportar algunas consideraciones adicionales respecto de las evidencias que sustentan las actuales recomendaciones de cribado, prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas.

Los defensores de cada una de las posturas de la controversia son reconocidos referentes cuyas opiniones han sido vertidas previamente, con una clara y mayor repercusión de aquellas que contribuyeron a instalar los criterios prevalentes en el manejo clínico de la osteoporosis. Sin embargo, algunas reservas a distintos aspectos de esta postura han sido previamente manifestadas. Mencionaremos solo unos pocos ejemplos. Parfitt, en el año 1998, se refirió a la densitometría ósea (DMO) como “the ready availability of bone

* Correo electrónico: hclaus@hospitalaleman.com



densitometry, with its misleading and often frankly erroneous terminology and units, has encouraged physicians to make diagnostic and therapeutic decisions on the basis of an abstract set of numbers that are completely divorced from the underlying structural reality which the numbers purport to represent”.⁷ Bolotin, analizando los principios físicos en que se apoya la DMO por DXA, encontró que su uso clínico puede tener serios errores de exactitud y precisión a largo plazo.⁸ Alonso-Coello, en colaboración con Guyatt, este último referente de la “medicina basada en la evidencia”, encontró inconsistencias de tipo epidemiológico y Musini y cols. llamaron la atención sobre la eficacia de los bifosfonatos en la vida real.^{9,10}

Dicho lo anterior nos abocaremos a un análisis de los conceptos centrales vertidos en la polémica revisión que nos ocupa, que interpela conceptos concretos en respaldo de las recomendaciones que orientan el acontecer clínico en materia de osteoporosis. Comenzamos por considerar la DMO por DXA un subrogado de la fortaleza ósea para la cual la OMS estableció un T-score $<-2,5$ como diagnóstico de osteoporosis. Aplicando diversos algoritmos que incluyen la DMO por DXA es posible identificar a los pacientes con osteoporosis con alto riesgo de fracturarse, evento que –aceptado lo anterior– puede prevenirse con una favorable relación costo-beneficio mediante tratamiento osteofarmacológico.¹ Se menciona, además, que este sistema lineal de argumentación está impulsado por intereses económicos, tema sobre el cual no emitiremos opinión.

Desde la época en que la osteoporosis era una entidad clínico-radiológica y por lo tanto las fracturas por fragilidad formaban parte de la definición, a partir de estudios invasivos ya se conocía que con la edad disminuye el volumen óseo ocupado por las trabéculas, aumenta el espacio endocortical, se adelgaza la corteza y aumenta la porosidad del hueso cortical. Estas características morfológicas

indicadoras de pérdida de masa ósea ocurren en consonancia con un aumento de incidencia de fracturas. Quienes vivimos la era predensitométrica podemos dar fe de las expectativas puestas en encontrar técnicas no invasivas para medir lo que se consideraba el factor patogénico central de una condición clínica que se hacía visible por las fracturas.

Numerosos estudios no invasivos fueron ensayados hasta que finalmente se llegó a la DMO por absorciometría de doble fotón (DPA) que derivó en DEXA, hoy DXA. Sin profundizar en las limitaciones del uso *in vivo* de la DXA, *in vitro* y bajo condiciones experimentales ideales correlaciona significativamente con la resistencia mecánica de las piezas óseas estudiadas, por lo que se la consideró un subrogado de la misma. La DMO tiene a partir de su desarrollo un impacto fundamental en el manejo clínico de la osteoporosis.

Los valores poblacionales de referencia se utilizaron para definir categorías normal, osteopenia y osteoporosis. La relación de la DMO con la ocurrencia de fracturas de cadera y vertebrales en estudios de caso-control y prospectivos se convirtió en la regla del pulgar: por cada DS que disminuye la DMO se duplica el riesgo de fractura.

La comprobación de que medicaciones como los estrógenos, el flúor y los primeros bifosfonatos aumentaban la DMO condujo a que, ya antes de la publicación de los grandes ensayos farmacológicos, se instalara el concepto –no solo en la comunidad médica sino también en algunos sectores de la sociedad– de que era posible prevenir las complicaciones (las fracturas) de una enfermedad invisible (la osteoporosis, es decir, un T-score $<-2,5$). Como la DMO normalmente disminuye en los años de la perimenopausia y la posmenopausia temprana y normalmente se encuentra en rango de osteoporosis en una proporción importante en la población de edad avanzada, se puede afirmar que se “medicalizó” la osteoporosis y contribuyó a hacerlo la menopausia (no fue el único factor, pues el

tratamiento de reemplazo hormonal ya estaba de moda).

La DMO se convirtió en criterio de inclusión único o asociado a características clínicas de los ensayos farmacológicos en los que se evaluó su respuesta ya sea como objetivo primario o secundario de ellos, cuando el objetivo primario era la reducción de la incidencia de fracturas en los 3 a 5 años de seguimiento de los estudios.

A partir del conjunto de estos datos, la mayoría de las guías recomendaron desde la década del 90 que los pacientes con un T-score < -2,5 tenían criterio de tratamiento farmacológico, además de aquellos con osteopenia asociada a ciertos factores de riesgo.

Si bien la prevención primaria de las fracturas se sigue apoyando en la DMO, varios estudios epidemiológicos posteriores mostraron que la mayoría de las fracturas ocurren en personas que no tienen osteoporosis densitométrica pero presentan ciertos factores de riesgos clínicos que, junto con la DMO, fueron modelados matemáticamente para obtener un score relacionado con el riesgo absoluto de fractura en lapsos de 5 o 10 años.^{11,12} Esto dio lugar al desarrollo de varios algoritmos; de ellos, el FRAX, promovido por la OMS, es el más utilizado. El instrumento FRAX calcula el riesgo de padecer una fractura de cadera o cualquiera de las “fracturas osteoporóticas mayores” (cadera, vértebra, húmero y muñeca) en los próximos 10 años, ingresando en el calculador (*on line*) sexo, edad y presencia o ausencia de otros 9 factores clínicos en forma binaria, además de la DMO en forma optativa. La exactitud de todo calculador de riesgo depende de que la selección y ponderación de los datos que se ingresen para su confección surjan de estudios epidemiológicos realizados en la misma población en la que será aplicado. En la práctica, el FRAX se utiliza en varios países, incluso el nuestro, simplemente “calibrándolo” con los datos de incidencia de fractura de cadera, sexo y edad específica de estos y su correspondiente tasa

de mortalidad.¹³ Algunos países lo adoptaron luego de validarlo comparando la incidencia estimada según el FRAX con la observada en cohortes poblacionales representativas del propio país, lo que obviamente mejora su fiabilidad.¹⁴⁻¹⁶

Järvinen pone el ejemplo de lo realizado por la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) en Estados Unidos y el *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) en el Reino Unido. En el primer caso, Donaldson y cols. estiman que por lo menos al 72% de las mujeres blancas > 65 años y al 93% de las mujeres > 75 años se les recomendaría tratamiento, lo que representa el doble de la población a la que se le recomendaría tratamiento basándose en el criterio densitométrico.¹⁷ El NOGG, en cambio, adoptó un criterio por el cual un riesgo absoluto según FRAX equivalente al de una persona que ya sufrió una fractura, representa el valor umbral para la recomendación de tratamiento para un paciente de determinado sexo y edad sin el antecedente de una fractura prevalente.¹⁸ En virtud de que el antecedente de una fractura es el factor de riesgo de mayor peso y en general justifica tratamiento, intuitivamente esta posición se ajustaría más a la vida real. La proporción de mujeres que requeriría tratamiento aplicando este criterio sería del 20% para mujeres > 50 años y del 40% para las mayores de 80 años.

En el último Consenso para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis redactado en forma conjunta por la SAO y la AAOMM, se adoptó el criterio propuesto por la NOGG utilizando el calculador FRAX calibrado para nuestro país.¹³ Esta propuesta ofrece también un flanco endeble, ya que no hay evidencias sobre la eficacia del tratamiento fármaco-activo en pacientes identificados con alto riesgo de fractura con este algoritmo.¹⁹

Otro de los temas abordados en la revisión de Järvinen se refiere a la escasa eficacia de los bifosfonatos, el tratamiento farmacológico más empleado, para prevenir la fracturas



de cadera en la población de alrededor de 80 años, el grupo etario más proclive a ellas. No consideramos que sus argumentos basados en datos publicados estén sacados de contexto, tal como lo expresan quienes cuestionan su punto de vista. Dos razones principales se esgrimen para ello: 1) no fueron diseñados para evaluar específicamente ese desenlace y por lo tanto el número de individuos pertenecientes a esa población es insuficiente para que el efecto tenga la necesaria fuerza estadística 2) en el estudio diseñado específicamente para esa población, parte de ella fue incluida solamente basándose en la presencia de determinados factores de riesgo, sin evaluar la DMO. Esta es la interpretación de los resultados del conocido estudio de McClung y cols. también citado por Järvinen, en el que se evaluó la eficacia del risedronato en la prevención de fracturas de cadera en una población de mujeres de edad avanzada que incluye un grupo de mujeres de ≥ 80 años.²⁰ A partir de los datos aportados por ese estudio en forma directa y de otros fácilmente extraíbles, pueden realizarse algunas observaciones. En el total de 3886 mujeres ingresadas no hubo diferencias en la incidencia de fracturas de cadera entre el grupo tratado y el placebo (RR: 0,8; $p=0,35$). Fueron ingresadas solamente por factores clínicos 2254 mujeres (58%) y con DMO previa 1632 (42%), de las cuales 941 (57%) tenían T-score $<-2,5$ (promedio T-score -3,3). En este subgrupo tampoco existieron diferencias significativas (RR: 0,7; $p=0,37$). Dentro del grupo de mujeres ingresadas sin DMO previa es posible calcular, con escaso margen de error, el número de aquellas que tendrían un T-score $<-2,5$, pues a los 83 años (edad promedio de toda la población mayor de 80 años) un T-score de -2,5 se corresponde con un Z-score de -0,3, por lo que a las 941 mujeres se agregarían otras 856 con osteoporosis densitométrica.

Los estudios con ácido zoledrónico en individuos añosos tampoco mostraron una reducción significativa de la incidencia de

fracturas de cadera en ese grupo etario aunque sí una tendencia.^{19,20} Es posible que todos estos estudios hubieran dado los resultados estadísticamente deseables, si se hubiera incluido un mayor número de individuos, pero ¿qué significado clínico tendría esa evidencia estadística?

Varios estudios observacionales de poblaciones de la vida real confirman con más énfasis la poca eficacia del tratamiento con bifosfonatos para prevenir las fracturas de cadera.²³

Esa escasa eficacia del tratamiento farmacológico está en sintonía con su epidemiología. La incidencia de fracturas de cadera aumenta en forma exponencial (alrededor de 15 veces) entre los 65 y 85 años, mientras que –de acuerdo con el descenso de la DMO en ese lapso– sería esperable solo una duplicación. Es posible que la DMO, al no dar información estructural de la cadera, no capture las modificaciones estructurales que también ocurren concomitantemente con la edad y que aumentan la susceptibilidad a las fracturas. Diversos estudios de análisis de imágenes de TC de la misma, no agregan mucho a la capacidad predictiva de la DMO.²⁴ Es decir que, a pesar de que hay disponibles varios métodos de estudio no invasivos capaces de estudiar aspectos importantes relacionados con la resistencia a la fractura de la cadera bajo determinadas simulaciones de carga, su contribución a la predicción de fracturas es limitada.

No cabe duda de que es hora de jerarquizar el factor etiológico más importante de las fracturas no vertebrales constituido por las caídas que cargan los huesos de forma anti-fisiológica. En el caso de las fracturas de cadera se trata de impactos sobre la región trocantérica que –si ocurren bajo determinadas configuraciones de caída– generan una energía cinética (400 a 500 *joule*) que representa 10 veces la energía para fracturar la cadera de una persona añosa.²⁵ Solo una pequeña proporción de las caídas provoca una frac-

tura, las que tienen determinada características físicas, aún no reproducidas experimentalmente y que ocurren con frecuencia cada vez mayor en el contexto del proceso normal de envejecimiento debido a la sarcopenia y al deterioro de los reflejos posturales. Varios estudios que evaluaron la *performance* física encuentran que un deterioro de ciertos indicadores de esta se relacionan con el riesgo de fractura de cadera con la misma intensidad o mayor que la disminución de la DMO.²⁶ ¿Quién no tuvo una vez la experiencia de un paciente añoso con hematomas que le cuenta que se cayó de la escalera y no se rompió ningún hueso e incluso dio lugar al comentario “vio qué bien que están sus huesos”? Al poco tiempo el paciente se fracturó la cadera por una caída “de propia altura”, nivel de traumatismo “mínimo” que define las fracturas por fragilidad.

Algunos, pero no todos, de los estudios de programas de prevención de caídas en personas mayores han tenido resultados positivos, lo que es de esperar pues se trata de un estilo de vida al que hay que adherir a partir de edades mucho más tempranas. Se trata

de una tarea difícil y sin *sponsor*.

Las opiniones expresadas en el presente trabajo representan una toma de posición en la controversia sobre aspectos puntuales, pero no implican un cuestionamiento sistemático de los actuales conceptos y recomendaciones del manejo clínico de la osteoporosis. La intención ha sido contribuir al debate, lo que por definición implica el respeto de opiniones diferentes o contrarias. Viendo esta controversia desde una perspectiva más amplia podemos enmarcarla asociándola a otra controversia muy actual que se gestó luego de promover desde hace 30 años el tratamiento indiscriminado con bifosfonatos, cual es: el costo-beneficio-riesgo de su uso prolongado en la osteoporosis. Creemos que una postura crítica de los tratamientos farmacológicos en general daría lugar a recomendaciones más racionales.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2015.

Aceptado: diciembre 2015)

Referencias

1. Järvinen TL, Michaelson K, Jokihaara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015; 350: h2088.
2. Järvinen TL, Michaelsson K, Aspenberg P, Sievanen H. Osteoporosis: the emperor has no clothes. *J Intern Med* 2015; 277:662-73.
3. IOF response to recent article on overdiagnosis of bone fragility <https://www.iofbonehealth.org/news/iof-response-recent-art>
4. ASBMR Statement in response to British Medical Journal paper published on May 26 2015 and Journal of Internal Medicine paper published online May 25, 2015 <https://www.asbmr.org/About/detail.aspx>
5. Compston J. Overdiagnosis of osteoporosis: fact or fallacy? *Osteoporos Int* 2015; 205:1-4.
6. McClung MR. Overdiagnosis and overtreatment of osteoporosis: A wolf in sheep's clothing. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1754-7.
7. Parfitt AM. A structural approach to renal bone disease. *J Bone Min Res* 1998; 13:1213-1220
8. Bolotin HH. DXA *in vivo* BMD methodology: An erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodeling. *Bone* 2007; 41:138-54.
9. Alonso-Coello P, López García-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-



- osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008; 336:126-9.
10. Musini VM, Bassett KL, Wright JM. A systematic review of the efficacy of bisphosphonates. *Ther Lett* 2011; 83:1-2.
 11. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risk. *Osteoporos Int* 2008; 19:1431-44.
 12. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-46.
 13. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Consenso AAOMM-SAO. *Actual Osteol* 2013; 9:123-53.
 14. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, et al. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int* 2010; 21:25-33.
 15. Body JJ, Moreau M, Bergman P, Paesmans M, Dekelder C, Lemaire ML. Absolute risk fracture prediction by risk factors validation and survey of osteoporosis in a Brussels cohort followed during 10 years (FRISEBE study). *Rev Med Brux* 2008; 29:289-93.
 16. Pluijm SM, Koes B, de Laet C, et al. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24:768-74.
 17. Donaldson MG, Cawthon PM, Lui LY, et al. Estimate of the proportion of older white women who would be recommended for pharmacologic treatment by the new US National Osteoporosis Foundation Guidelines. *J Bone Miner Res* 2009; 24:675-80.
 18. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75:392-6.
 19. Watts NB, Lewiecki EM, Miller OD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the World Health Organization fracture risk assessment tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Dens* 2008; 11:473-7.
 20. McClung MR, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in the elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
 21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
 22. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. For the HORIZON recurrent fracture trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:nihpa40967.
 23. Crilly RG, Kloseck M, Chesworth B, Mequanint S, Sadowski E, Gilliland J. Comparison of hip fractures and osteoporosis medication prescription rates across Canadian provinces. *Osteoporos Int* 2014; 25:201-10.
 24. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, et al. Osteoporotic fractures in men (MrOS) research group. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1326-33.
 25. Hayes WC, Myers ER, Morris JN, Gerhart TN, Yett HS, Lipsitz LA. Impact near the hip dominates hip fracture risk in elderly nursing home residents who fall. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:192-98.
 26. Cawton PM, Fullman RL, Marshall L, et al. Physical performance and risk of hip fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1037-44.

CASUÍSTICAS / Case Reports

OSTEOMALACIA: PRESENTACIÓN ATÍPICA DE ENFERMEDAD CELÍACA

Francisco Consiglio, Roberto Parodi, Gisela Piñero, Cintia Cambursano, Alcides Greca

Primera Cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. República Argentina.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 58 años con historia de dolor crónico, deformidades óseas y anemia ferropénica. Se detectan hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo y aumento de fosfatasa alcalina con niveles disminuidos de vitamina D, con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia. Los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasas son positivos y se confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca con videoendoscopia digestiva alta y biopsia. La variedad oligosintomática es una de las formas de presentación de la enfermedad celíaca; representa junto a la variedad subclínica el 50% de los casos. En esta paciente se manifiesta con anemia ferropénica y osteomalacia en fase avanzada. En los pacientes con celiaquía se observan alteraciones del metabolismo fosfocálcico y óseo. La disminución de la absorción de calcio y vitamina D estimula el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y por la deficiencia prolongada de estos nutrientes, puede manifestarse la osteomalacia. En el caso reportado, la presentación clínica es en una fase avanzada con dolor óseo, deformidades y fracturas, pero

estos hallazgos son parcialmente reversibles con el tratamiento instaurado. Presentamos este caso ya que, si bien la enfermedad celíaca es común en la práctica clínica, esta forma de manifestación es infrecuente, lo que obliga a aumentar el índice de sospecha para favorecer un diagnóstico temprano.

Palabras clave: dolor óseo crónico, enfermedad celíaca, hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, osteomalacia.

Summary

OSTEOMALACIA: ATYPICAL PRESENTATION OF CELIAC DISEASE.

The case of a 58 year woman with history of chronic pain, bone deformity and iron deficiency anemia, is presented. Hypocalcemia, hypophosphatemia, hyperparathyroidism and increased alkaline phosphatase levels with decreased vitamin D levels are detected. Endomysial and gliadin antibodies are present and celiac disease is confirmed by gastric videoendoscopy and biopsy. The



oligosymptomatic type is one of the forms of presentation of celiac disease; which together with the subclinical presentation comprise 50% of cases. In this case, anemia with iron deficiency and advance stage osteomalacia were the clinical manifestations. Decreased absorption of calcium and vitamin D cause secondary hyperparathyroidism and osteomalacia. In this case, the advanced stage presents bone pain, deformity, and fractures, and these findings are partially reversed by treatment. We report this case due to the unusual presentation of this common disease in clinical practice, which requires increasing the index of clinical suspicion to promote early diagnosis.

Key words: chronic bone pain, celiac disease, hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, osteomalacia.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 58 años, con un cuadro clínico de 4 años de evolución caracterizado por la presencia de

dolores óseos en los cuatro miembros, parilla costal y columna dorsolumbar. Además refería deformaciones óseas indoloras a nivel supraesternal, cifosis y disminución de la talla. Hace dos años cursó internación en nuestra institución, con diagnóstico de anemia ferropénica y síndrome depresivo, asociado a violencia familiar e indigencia. En dicha ocasión, por razones sociales y familiares fue derivada a otra institución en su ciudad de residencia y no pudo completar los estudios solicitados. La paciente pierde el contacto con el sistema de salud y luego, por la progresión del cuadro clínico, consulta nuevamente en nuestro hospital.

Al examen físico presentaba conjuntivas pálidas, marcada cifosis dorsal, deformidad ósea a nivel supraesternal y deformidad “en dorso de tenedor” en muñeca izquierda (Figuras 1 y 2). Su marcha era antálgica, y presentaba miembros atróficos con *genu valgo*.

En los estudios complementarios realizados dos años antes de la consulta, se constata anemia severa (hematocrito 22% y hemoglobina 5,2 g/dl).

En los exámenes de la internación actual presenta: hematocrito 35%, hemoglobina 11,2 g/dl, y los valores de glucemia, función renal, hepatograma, albúmina plasmática, eritrosedimentación y proteína C reactiva en rango normal.



Figura 1. Marcada cifosis dorsal, en una paciente con osteomalacia por enfermedad celíaca.



Figura 2. Muñeca izquierda con deformidad “en dorso de tenedor” en una paciente con osteomalacia por enfermedad celíaca.

En relación al metabolismo fosfocálcico, los estudios solicitados dos años antes mostraron: fosfatasa alcalina (FAL) de 769 U/l (VN: hasta 190 U/l), calcemia 6,7 mg/dl y fosfatemia 2,4 mg/dl. Actualmente presenta: FAL 250 U/l, calcemia 8,1 mg/dl y fosfatemia 2,1 mg/dl, hormona paratiroidea (PTH) 354 pg/ml (VN: 15 a 65 pg/ml), calcio iónico 4,21 mg/dl (4,59-5,29 mg/dl), vitamina D <5 ng/ml. La medición de hidroxiprolina en orina es normal (23 mg/24 h).

Se realiza una radiografía de tórax que evidencia cifoescoliosis y malformación a nivel de parrilla costal; una radiografía de cráneo muestra deformidad de la calota craneana y osteopenia marcada. En la radiografía de húmero se observa osteopenia difusa y fisuras múltiples, simétricas y bilaterales (Figuras 3 y 4).

Con la sospecha de enfermedad celíaca se solicitan anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasas, que resultaron positivos, y se realiza una videoendoscopia digestiva alta que evidencia atrofia vellositaria a nivel duodenal, cuyas tomas de biopsias confirman el diagnóstico.

Se interpreta el cuadro como una osteomalacia secundaria a la malabsorción por enfermedad celíaca. Se inicia tratamiento con vitamina D y dieta libre de gluten.

Discusión

La presencia de dolor crónico se debe a múltiples causas, y se describen diversos mecanismos fisiopatológicos implicados y el contexto de variadas interrelaciones de aspectos psicológicos y culturales.^{1,2}

Ante un paciente con fracturas, dolores óseos y reducción de la densidad mineral ósea debemos plantearnos como causas probables la osteoporosis, la enfermedad maligna, la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo y la osteomalacia.

El caso clínico comunicado presenta hipocalcemia y deficiencia severa de vitamina D. Entre las causas que podrían justificar el hiperparatiroidismo secundario en este caso, podemos mencionar malabsorción de calcio



Figura 3. Cifoescoliosis y deformación a nivel de parrilla costal. Radiografía de tórax en una paciente con osteomalacia por enfermedad celíaca.



Figura 4. Osteopenia difusa y fracturas de stress múltiples, simétricas y bilaterales. Radiografía de húmero en una paciente con osteomalacia por enfermedad celíaca.

secundaria a enfermedad celíaca y a la deficiencia de vitamina D, e insuficiente ingesta de calcio de la dieta. Otras causas quedan alejadas por la clínica y por los hallazgos en estudios complementarios.

La paciente presenta el antecedente de anemia ferropénica, la cual también se interpreta como manifestación de *enfermedad celíaca*. La celiaquía constituye una enteropatía



crónica que se desarrolla en sujetos genéticamente predispuestos, consistente en una respuesta inmunológica anormal a la fracción de gliadina del gluten. La forma de presentación es muy variable: puede ser clínicamente evidente, subclínica o latente. Más de un 50% de los pacientes celíacos adultos no presentan síntomas intestinales; las más frecuentes son las formas oligosintomáticas y subclínicas, lo que dificulta su diagnóstico en el adulto.³ Los pacientes con enfermedad atípica u oligosintomática solo refieren molestias gastrointestinales menores. Pueden presentar anemia, defectos en el esmalte dental, osteoporosis, artritis, aumento de las transaminasas, síntomas neurológicos e infertilidad. El diagnóstico de celiaquía se establece por la detección de anticuerpos, biopsia por endoscopia digestiva con atrofia vellositaria, hiperplasia críptica y linfocitos atípicos, y respuesta a la dieta libre de gluten.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad celíaca a nivel óseo son la osteopenia y, en menor grado, la osteoporosis, y pueden ocurrir, aun en ausencia de síntomas gastrointestinales, hasta en un 40%. Se adscribe esta pérdida ósea al hiperparatiroidismo secundario por deficiencia de calcio y vitamina D. Se acompaña de un riesgo de fractura del 43%.⁵ Por lo general es asintomático y en el laboratorio se observan FAL elevada e hipocalcemia. En fases avanzadas aparecen dolores óseos y deformidades, manifestaciones clínicas de osteomalacia, como ilustra el caso reportado. Estas alteraciones son parcialmente reversibles con la dieta.⁵

Respecto del *déficit de vitamina D*, es oportuno mencionar que existen controversias acerca del nivel óptimo de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) sostiene que el nivel óptimo para mantener la masa ósea, alcanzar una adecuada absorción intestinal y prevenir la osteomalacia es de 20 ng/ml. Por su parte, la comunidad médica internacional especializada en vitamina D conside-

ra que la postura del IOM es conservadora ya que estudios epidemiológicos y clínicos muestran que, para mantener una adecuada salud ósea, los niveles de 25(OH)D deberían ser superiores a 30 ng/ml.^{6,7} Según cualquiera de las posturas consideradas, la paciente presenta un déficit severo de vitamina D.

En el caso comunicado se detectan varias causas que justificarían la deficiencia de vitamina D: hipoingesta, falta de exposición solar y alteraciones en la absorción.⁸ Esto provoca, como se mencionó, un hiperparatiroidismo secundario con valores de calcio normales o levemente disminuidos, lo que genera un cuadro de *osteomalacia*, que se caracteriza por un trastorno de la mineralización ósea, disminuida en los sitios de recambio óseo. Varias entidades causan osteomalacia a través de mecanismos que provocan hipocalcemia, hipofosfatemia o la inhibición directa del proceso de mineralización. En este caso, el defecto en la acción intestinal de la vitamina D produce hipocalcemia, lo cual sumado a la malabsorción directa del calcio por la propia enfermedad celíaca conduce a un hiperparatiroidismo secundario para mantener la calcemia, que a su vez agrava la hipofosfatemia. El aumento de PTH suele asociarse a osteoporosis con pérdida ósea a predominio cortical, y en menor grado del hueso trabecular. Si el déficit de vitamina D es grave, las concentraciones de calcio y fósforo del líquido extracelular son muy bajas, lo que impide la mineralización normal de la matriz orgánica del hueso recién formado y del cartílago de crecimiento. Esto se traduce en osteomalacia en los sitios de remodelación ósea en adultos. Generalmente es asintomática, aunque en ocasiones presenta algunos síntomas: los más comunes son dolor óseo silente que se agrava con la actividad y al cargar peso, localizado en columna inferior, pelvis y miembros inferiores; debilidad muscular proximal; dificultad para deambular, subir y bajar escaleras o al levantarse de una silla sin utilizar los brazos; fracturas tras

un traumatismo mínimo o inexistente (costillas, vértebras, ramas pubianas y huesos largos) y, en estadios avanzados, deformidades esqueléticas en pelvis y tórax, como las observadas en el caso comunicado.^{9,10}

En las revisiones retrospectivas de pacientes con osteomalacia nutricional comprobada por biopsia, se observaron las siguientes anomalías de laboratorio: FAL elevada en el 95 al 100%, calcio y fósforo disminuidos del 27 al 38%, bajos niveles de calcio urinario en 87%, 25(OH)D <15 ng/ml en 100%, PTH elevada en el 100% de los casos.^{11,12} El caso reportado presenta hallazgos de laboratorio compatibles con el cuadro.

A nivel radiológico, las placas pueden ser normales o con hallazgos inespecíficos. El hallazgo más común es la reducción de la densidad esquelética y adelgazamiento de la cortical. Las manifestaciones clásicas son las zonas de "looser" o pseudofracturas, las cuales son líneas radiolúcidas con borde esclerótico, por lo común bilaterales y simétricas, que pueden evolucionar a fracturas completas. Afectan más frecuentemente escápula, costillas inferiores, ramas pubianas y cuello femoral.¹³ En el caso presentando observamos una afectación ósea extensa, considerando que se arribó al diagnóstico en fases muy avanzadas (Figuras 3 y 4).

Existen en la literatura reportes de casos de osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca; el primero de ellos en 1953 describía el caso de una niña con deformidad en valgo en miembros inferiores.¹⁴ Basu y cols. refieren el caso de una adolescente con retardo del crecimiento y deformidad ósea, asociado a síntomas gastrointestinales, en la que se sospecha y diagnostica esta asociación de entidades.¹⁵ Ravelink y cols. comunicaron el caso de una mujer de 29 años con osteomalacia, en el contexto de enfermedad celíaca refractaria, sugiriendo que en pacientes celíacos la osteomalacia debe sospe-

charse ante la presencia de dolores óseos y debilidad muscular asociados a disminución en la concentración de vitamina D y niveles elevados de FAL.¹⁶ En otros reportes, la clínica a nivel del aparato locomotor se describe acompañada de otras alteraciones metabólicas secundarias a malabsorción. McNicholas y cols. describen el caso de un joven con dolor y deformidad ósea, que se presenta con hipocalcemia sintomática y coagulopatía.¹⁷ El desafío diagnóstico en el caso que hemos reportado radica en la ausencia de sintomatología digestiva, escasos signos de malabsorción y en la rareza de la osteomalacia como principal manifestación de la enfermedad celíaca.

Conclusiones

El caso clínico referido constituye una forma de presentación infrecuente de una patología común en la práctica clínica como es la enfermedad celíaca. Estimamos importante destacar que más de un 50% de los pacientes celíacos adultos no manifiestan síntomas intestinales y que son frecuentes las formas oligosintomáticas y subclínicas que dificultan su diagnóstico. A su vez, a nivel del metabolismo fosfocálcico se produce una disminución de la absorción de calcio y vitamina D, lo que provoca un hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia en fases avanzadas, que se manifiestan con dolor óseo crónico, fracturas y deformidades óseas.

Es fundamental un elevado índice de sospecha clínica para realizar un diagnóstico temprano, pues la dieta exenta de gluten y el tratamiento de los déficits nutricionales previenen las complicaciones a largo plazo.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflicto de intereses.

(Recibido: junio 2014.
Aceptado: agosto 2015)



Referencias

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 1-238.
2. Dagnino Sepúlveda J. Definiciones y clasificaciones del dolor. Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. Universidad Católica de Chile 1994; 23:148-51.
3. Green P, Cellier C. Celiac disease. Review article. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-43.
4. Cabral Rodríguez R, Arrieta Blanco FJ, Vicente Sánchez F, Cordobés Martín FJ, Moreno Caballero B. Enfermedad celíaca oligosintomática del adulto. *An Med Interna* 2004; 21:599-601.
5. Mulder C, Cardile A, Dickert J. Celiac disease presenting as severe osteopenia. *Hawaii Med J* 2011; 70:242-4.
6. Larroudé MS, Moggia MS, Díaz R, et al. Nivel óptimo de vitamina D para evitar el hiperparatiroidismo secundario. *RAEM* 2007; 44: Supl 93:147.
7. Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles adecuados de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la comunidad médica internacional. *Actual Osteol* 2013; 9:207-16.
8. Sánchez A. Vitamina D: actualización. *Rev Méd Rosario* 2010; 76:70-87.
9. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:321.
10. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 287-304.
11. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000; 108: 296-300.
12. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom* 2006; 9:120-7.
13. Gifre L, Peris P, Monegal A, et al. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. *Clin Rheumatol* 2011; 30:639.
14. Salvesen HA, Boe J. Osteomalacia in Sprue. *Acta Med Scand* 1953; 1466: 290-9.
15. Sahebari M, Sigari S, Heidari H, Biglarian O. Osteomalacia can still be a point of attention to celiac disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2011; 8:14-16.
16. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporosis* 2011; 6:209-13.
17. McNicholas BA, Bell M. Unusual presentation of more common disease/injury. Coeliac disease causing symptomatic hypocalcaemia, osteomalacia and coagulopathy. *BMJ Case Reports* 2010 doi:10.1136/bcr.09.2009.2262.

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

OSTEOCLASTOS OBTENIDOS MEDIANTE LA TÉCNICA DE IMPRONTA A PARTIR DE TIBIAS DE RATA.

Natalia Escudero,* Patricia Mandalunis.

Cátedra de Histología y Embriología de la UBA, Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires

Los imágenes de osteoclastos que se observan fueron obtenidos a partir de tibias de rata mediante la técnica de impronta, fijados en glutaraldehído 2,5%, secados mediante la técnica de punto crítico, metalizados y observados mediante microscopía electrónica de barrido. La barra representa 20 micrones.

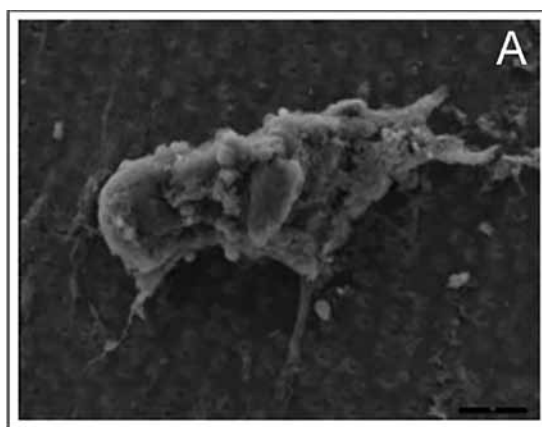


Figura A. Osteoclasto de una rata del grupo control sobre un sustrato de dentina.

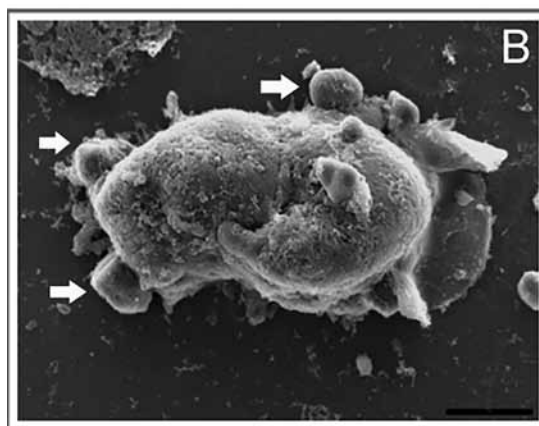


Figura B. Osteoclasto de una rata tratada con olpadronato. Se observa un aspecto abultado, carente de las proyecciones finas características de los osteoclastos activos, pero aún así adherido al sustrato (vidrio). Este osteoclasto, dadas sus características, posee menor área de superficie de contacto con el sustrato, dándole una apariencia menos aplanada que los osteoclastos de animales no tratados con bifosfonato. El aspecto globulado que se observa (se ven tres estructuras esféricas que parecen brotar de su superficie indicadas con flechas blancas) coincide con las características observadas con microscopia óptica de campo claro de osteoclastos que se encuentran en la fase tardía de la apoptosis.

* Correo electrónico: nataliaescudero5@yahoo.com.ar

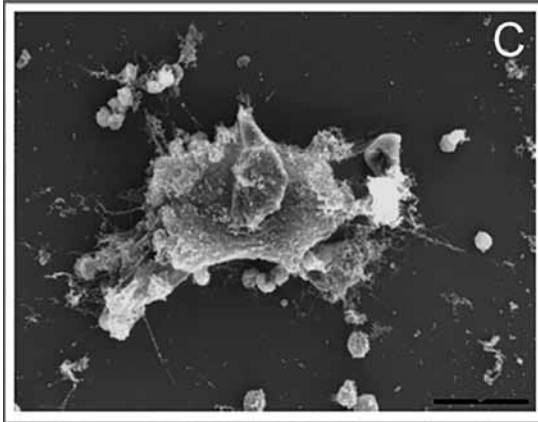


Figura C. Osteoclasto de una rata tratada con alendronato, rodeado de algunas células medulares y abundantes proyecciones delgadas con características similares al osteoclasto de la rata control (sustrato: vidrio).

Las microfotografías son representativas del hallazgo realizado con otras técnicas, donde con el tratamiento con bifosfonatos algunos osteoclastos presentaron alteraciones morfológicas que se corresponden con apoptosis y osteoclastos gigantes (ambas causantes del cese total o parcial de la resorción) mientras que otros osteoclastos se observaron activos y fueron similares morfológicamente a los controles.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: octubre 2015.

Aceptado: octubre 2015)

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

The acid-ash hypothesis revisited: a reassessment of the impact of dietary acidity on bone

Rachel Nicoll, John McLaren Howard

J Bone Miner Metab 2014; 32:469-75

Gabriela Picotto*

Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba e INICSA (CONICET-UNC).

La teoría del “residuo ácido” ha sido revisada en este artículo publicado en el *Journal of Bone & Mineral Metabolism*.¹ Una dieta está compuesta por nutrientes que se metabolizan a un residuo ácido o a uno básico. El mantenimiento de un pH fisiológico estable dentro del rango de 7,35 a 7,45 es de crítica importancia para la fisiología del organismo. Cuando el residuo ácido –compuesto principalmente de iones hidrógeno– supera al residuo básico, se genera una producción neta de ácido endógeno (PNAE) que deberá ser excretada por el riñón u otras vías. En términos generales, la teoría del “residuo ácido” establece que, en estados de acidosis en los cuales los medios de excreción normal han sido superados, el hueso se erosiona como respuesta adaptativa. El tejido óseo actuaría como amortiguador biológico liberando álcali (iones fosfato, bicarbonato o hidroxilos) para descender la carga ácida neta generada y así mantener el pH fisiológico.² Por otro lado, la dieta típica

occidental contribuye permanentemente a la PNAE debido al alto consumo de carne, productos lácteos, sales, granos o bebidas con gran contenido de fósforo, té o café, y a la reducción en la ingestión de vegetales y frutas.¹ Si la teoría es válida, el incremento de la PNAE reduciría gradualmente el hueso aumentando el riesgo de osteoporosis.¹ No obstante, aunque esta teoría es clara al evaluar la excreción urinaria de ácido y calcio, no siempre se relaciona con los resultados esperables de densidad mineral ósea (DMO), riesgo de fracturas o marcadores de formación y resorción ósea. Esto sugiere que existirían otros factores que podrían influir sobre la carga ácido-base que recibe el hueso.

El efecto de las proteínas de la dieta sobre el hueso es motivo de controversia. Si consideramos que el hueso contiene un 50% de proteínas, el contenido de estas en la dieta resultaría importante para la formación ósea. Al mismo tiempo, el metabolismo proteico incre-

* Correo electrónico: gpicotto@conicet.gov.ar



menta la PNAE y el consumo alto de proteínas de origen animal ha sido considerado un factor de riesgo para la osteoporosis. No existe todavía evidencia totalmente concluyente, pero se postula que la relación dietaria proteína/calcio sería la que determine si las proteínas son o no perjudiciales para el organismo. Algunos estudios sugieren que una dieta con alto contenido de proteínas incrementa la absorción intestinal de calcio al inducir la secreción gástrica de ácido si la ingesta de calcio es baja.³ Más aún, si la PNEA es alta, la causa del aumento de la excreción urinaria de calcio sería consecuencia del estímulo de la absorción del catión más que de la resorción ósea.

El sodio contribuye a la carga renal de ácido como cloruro y también se incorpora al hueso. Algunos estudios sugieren que la ingesta de sal aumentaría los niveles de marcadores de resorción ósea a corto plazo, mientras que otros indicarían que los efectos negativos de la sal de la dieta se deben principalmente al ion cloruro.

El fósforo inorgánico proveniente de los alimentos es un componente productor de ácido y se asocia con un balance negativo del calcio en el organismo. Sin embargo, el fósforo es parte de la hidroxiapatita y el fosfato liberado del hueso puede actuar como base para amortiguar la carga ácida. Todavía no son claros sus efectos y los resultados de los estudios al respecto tampoco son concluyentes.

En resumen, una dieta con alto contenido de proteínas de origen animal, sodio y fósforo, superior a los todos requerimientos nutricio-

nales generaría también una carga neta ácida que podría contribuir a una baja DMO o al aumento del riesgo de fracturas pero, en ciertas condiciones, resultan benéficos. Por ejemplo, el efecto protector de las proteínas estaría dado por la repleción de calcio. La ingesta de sal puede aumentar los marcadores tempranos de la resorción ósea pero también inducir la síntesis de calcitriol para aumentar la absorción de calcio. Si la ingestión de calcio es pobre, la sal dietaria estaría inversamente relacionada con la DMO pero, si la ingestión de calcio es alta, la relación con la DMO se transforma en directa.

Por lo tanto, la inclusión de la ingesta de calcio ayudaría a reconciliar los resultados contradictorios que se han obtenido en muchos de los estudios experimentales realizados sobre el metabolismo del hueso. La incorporación de calcio en la dieta podría modificar el efecto de la carga ácida neta y tendría efectos benéficos sobre el hueso. La teoría del "residuo ácido" podría, entonces, ser reconsiderada de la siguiente manera: si la ingesta de calcio es baja, el hueso será erosionado para proveer álcali a fin de amortiguar el exceso de protones pero, si la ingestión de calcio habitual es adecuada, la dieta con alta carga ácida podría ser beneficiosa.

Conflicto de intereses: La autora no presenta conflicto de intereses.

(Recibido: enero 2015.
Aceptado: abril 2015)

Referencias

1. Schwalfenberd GK. The alkaline diet: is there evidence that an alkaline pH diet benefits health?. *J Environ Public Health* 2012; 727630.
2. Kraut JA, Coburn JW. Bone, acid, and osteoporosis. *N Eng J Med* 1994; 330:1821-2
3. Calvez J, Poupin N, Chesneau C, Lassale C, Tome D. Protein intake, calcium balance and health consequences. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:281-95.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

COMENTARIOS DE TRABAJOS PRESENTADOS EN LA ASBMR 2015 DISCUTIDOS POR EXPERTOS

Natural history and prognostic factors of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort of 372 patients. The Francedys Study

Johanna Benhamou, Deborah Gensburger, Claude Maessien, Roland Chapurlat.

Université de Lyon, INSERM UMR 1033, and APHP, France.

Silvina Mastaglia

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

Síntesis del trabajo: la displasia fibrosa (DF) es una rara enfermedad del hueso responsable de fracturas, dolor óseo y deformidad, cuyo pronóstico es difícil de establecer. El objetivo fue analizar la base de datos del *French National Reference Center* para DF establecida a partir de historias clínicas electrónicas estandarizadas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las diferentes formas clínicas de DF y se examinaron los factores pronósticos a través de un análisis de regresión múltiple logarítmica. En esta nueva cohorte de 372 pacientes (reclutados después de 1990), la edad promedio de diagnóstico fue de 23 años. Los síntomas relevantes (edad promedio=18 años) fueron dolor en un 44% de los pacientes y fracturas en un 9%. El diagnóstico fue fortuito en el 25% de los casos. El 58% de los pacien-

tes presentaron la forma monostótica y el 42%, la forma poliestótica. El fémur resultó el hueso más afectado (44% de los pacientes), seguido por el cráneo (38%). El 12% de los pacientes tenía el síndrome de McCune-Albright (MAS). En 211 pacientes, con un período de seguimiento promedio de 7 años, se observó una incidencia del 17% de fracturas por fragilidad ósea y el 51% de los pacientes no presentaron dolor óseo al final del seguimiento (con tratamiento con bifosfonatos o sin él). En el 30% de los pacientes se observó retraso en el diagnóstico, definido por un intervalo igual a 6 meses o mayor entre el primer síntoma y el diagnóstico. La edad temprana de diagnóstico, la pérdida tubular de fósforo, la forma poliestótica y la prevalencia de fracturas fueron los predictores de peor pronóstico, pero al realizar un modelo de regresión multivariada solo la forma poliestótica fue el único predictor significativo (OR=2,04 [1,29; 3,27]). Se señalan como predictores de tratamiento quirúrgico la edad temprana de diagnóstico, la forma poliestótica, la pérdida tubular de fósforo, MAS y la prevalencia de fractura, pero ninguno pudo emerger como un predictor significativo en un análisis multivariado. En conclusión, en un centro de referencia nacional de DF, la incidencia de fractura fue de uno de cada seis pacientes en seguimiento. La forma poliestótica constituyó el principal factor de riesgo para una evolución de la enfermedad poco favorable.



Comentario de experto: este es un trabajo interesante ya que pocos grupos referentes en displasia fibrosa en el mundo presentan una casuística tan importante como la ofrecida en éste. Este hecho es de vital importancia, ya que permite obtener conclusiones sólidas sobre la historia natural de esta rara enfermedad ósea. Como señalan los autores, la forma polioestótica es el único predictor de peor pronóstico identificado. Sin embargo, es muy interesante desde el punto de vista clínico que el dolor haya estado presente en el 44% de los pacientes. Este hecho constituye una llamada de atención para los médicos en general, ya que este síntoma es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica. Otro dato interesante es que el diagnóstico fue fortuito en el 25% de los casos, lo que nos indica una baja sospecha diagnóstica de esta enfermedad. Por lo tanto, el mayor conocimiento de la historia natural de la displasia fibrosa permitirá sospechar el diagnóstico, confirmarlo adecuadamente y establecer un tratamiento apropiado para cada paciente.

Effects of abaloparatide on major osteoporotic fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis. Results of the phase 3 ACTIVE trial.

Lorraine Fitzpatrick, Greg Williams, Willard Dere, Alan Harris, Ming-Yi (Tristan) Hu, Kate Banks, Gary Hattersley

Radius Health and Utah Medical Center, USA.

Paula Rey

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

Síntesis del trabajo: Abaloparatide (ABL) es una droga anabólica ósea, análoga de la PTHrP desarrollada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El estudio de fase III llamado ACTIVE demostró que ABL fue

eficaz para la reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y clínicas, con aumento significativo de la densidad mineral ósea de columna lumbar, cuello femoral y fémur o cadera total. Este estudio fue realizado a doble ciego, y controlado por placebo, con el objetivo de evaluar la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, las que fueron aleatorizadas para recibir 80 µg diarios de ABL, por vía subcutánea, durante 18 meses contra un grupo apareado que recibió placebo subcutáneo. Al mismo tiempo, un tercer grupo de mujeres recibieron 20 µg diarios de teriparatida (TPTD) por vía subcutánea, en forma abierta. Todas recibieron suplementos de calcio y vitamina D. De las 2463 mujeres aleatorizadas, 1901 (77,9%) completaron el estudio. No hubo diferencias demográficas basales significativas entre los grupos. El 44,5% de las pacientes tenía una fractura vertebral preexistente y el 46,8% había sufrido recientemente una fractura no vertebral.

Ante el alto riesgo de morbilidad por la aparición de fracturas clínicas osteoporóticas mayores (cuello humeral, muñeca, cadera y vértebras) se describe en este póster su ocurrencia luego de 18 meses de seguimiento dentro del estudio ACTIVE. En el grupo tratado con ABL hubo una reducción significativa de la ocurrencia de fracturas osteoporóticas mayores (67%) comparado con el grupo placebo. En el grupo tratado con ABL (n: 824), la tasa de fracturas fue del 1,2% (HR 0,33, 95% IC 0,16-0,68), mientras que en el grupo placebo (n=821) la tasa de fractura fue del 3,8% (p=0,0014). Durante el seguimiento a 18 meses no fue significativa la acción de TPTD (n=818, tasa de fractura: 2,7%), comparado con placebo (HR 0,7, 95% IC 0,41-1,21, p=0,2028) en relación con la aparición de fracturas clínicas osteoporóticas mayores. Ocurrieron 34 fracturas osteoporóticas mayores en el grupo placebo, 10 en el grupo con ABL y 23 con TPTD. La diferencia entre ABL y TPTD fue significativa, ya que se obtuvo mejor respuesta en el tratamiento con ABL (p=0,0437). La curva de registro de fracturas muestra que el tiempo

hasta la aparición de fracturas clínicas fue mayor en el grupo ABL en relación con placebo y TPTD.

Luego de 18 meses, abaloparatide fue segura y eficaz para reducir la incidencia de fracturas clínicas osteoporóticas mayores en mujeres posmenopáusicas comparada con placebo y TPTD.

Comentario del experto: hasta ahora solo están aprobadas y disponibles como drogas anabólicas puras la teriparatida o PTH 1-34 y la PTH intacta 1-84. Ambas como medicaciones subcutáneas diarias. En la Argentina solo está disponible la teriparatida, por lo que la llegada en un futuro de nuevas opciones anabólicas como abaloparatide ampliaría las escasas opciones terapéuticas anabólicas óseas. Si bien la aplicación nasal de teriparatida fue eficaz para mejorar la densidad mineral ósea, no hay estudios de eficacia en cuanto a la reducción de riesgo de fracturas y aún no está disponible. Abaloparatide es una molécula con características propias de la teriparatida y el agregado de aminoácidos de la PTH rp que potenciarían su actividad anabólica ósea. Los resultados parecerían mejores que los logrados con teriparatida, pero muchas veces el diseño limitado en tiempo del estudio no permite obtener conclusiones definitivas. El desafío es, sin dudas, la correcta indicación de estos fármacos y la eficacia a largo plazo, luego de la suspensión del tratamiento.

MicroRNAs and bone biology: summary of microRNA-related abstracts presented at the 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

Hannah M. Davis, Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, IN, USA

Introduction

MicroRNAs (abbreviated miRs) are small non-coding RNA molecules (containing about 22 nucleotides) found in plants, animals, and some viruses, which mediate RNA silencing and post-transcriptional regulation of gene expression. miRs play critical roles in regulating cell processes including growth, development, and disease. Recent studies have started to uncover the role of miRs in skeletal biology (1), but our understanding of the actions of miRs in bone is still limited, as evidenced by the high number of abstracts presented at the last meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), and reported in the Supplementary Issue 1 of the Journal of Bone and Mineral Research (JBMR vol 30, 2015). We have summarized the main findings of each abstract.

The microRNA miR-23a cluster regulates the differentiation of osteoblasts into osteocytes

This study found that miR-23a overexpressing transgenic mice exhibited low bone mass and a significant decrease in osteocyte density. It was found that the miR-23a cluster was involved in regulating osteocyte differentiation by targeting Prdm16 in the TGF- β signaling pathway.

Discovery of microRNAs in synovium in regulating inflammation leading to bone erosion in rheumatoid arthritis

This study demonstrated that miR-221, derived from inflamed synovial tissues in patients with rheumatoid arthritis, is involved in the regulation of skeletal signaling pathways. MiR-221 regulated osteoblast differentiation and mineralization through the suppression of DKK2 and the Tcf-1, a Wnt downstream target.

The Wnt-miR-218-axis promotes breast cancer-induced osteolytic disease

This study found that Wnt signaling increased cancer-induced osteolytic disease and the



metastatic characteristics of breast cancer cells through the activation of miR-218 expression. Providing a potential therapeutic mechanism to prevent advancement of the disease.

Conditional disruption of miR17~92 in osteoclasts results in activation of functional activity of osteoclasts and substantial loss of trabecular bone in mice

This study investigated the possible role of miR17~92 on bone resorption, through the analysis of the skeletal phenotypes associated with the conditional osteoclast specific deletion (cKO) of the miR17~92 cluster. The miR17~92 cluster was shown to increase osteoclast activity, but did not alter the process of osteoclastogenesis.

Osteoclast-derived exosomal miR-214 inhibits osteoblastic bone formation

This study examined the role of osteoclast-derived exosomal miR-214 on osteoblast activity, through two different studies including the generation of an osteoclast specific overexpressing miR-214 knock-in mouse model and treatment with PKH67-exosomes. Both of these experiments resulted in disorganized trabecular bone, decreased bone mass, and low bone formation. Demonstrating the ability of osteoclast-derived exosomal miR-214 to inhibit bone formation.

MiR-144 inhibits tumor growth and metastasis in osteosarcoma via targeting ROCK1

This study investigated the role of miR-30s in the formation of osteolytic lesions, through experiments examining bone lesion formation in immunodeficient mice injected with MDA-BO2 osteopetrotic cancer cell lines with and without a miR-30s containing retroviral vector. The results demonstrate that increased miR-30s expression reduces

the invasion of breast cancer cells into the bone marrow and controls the formation of skeletal lesions in animals with tumors.

Mechanical unloading sensitive miR-138 targets MACF1 to regulate bone formation

This study aimed to determine the regulatory role of specific miRs involved in MACF-1 induced osteogenesis in hind limb unloading (HLU) mice. MiR-138 was found to negatively regulate MACF-1, inhibiting osteoblast activity and matrix mineralization resulting in the inhibition of bone formation, which could be partially reversed in vivo through pretreatment with antagomir-138.

Matrix vesicles mediate the cell-to-cell transmission of microRNA-125b as an inhibitor of osteoclastic bone resorption

This study determined that miR-125b and let-7c were selectively transported into the matrix vesicles (MVs) that play critical roles in the first stages of bone mineralization. Transfection of miR-125b was sufficient to partially inhibited LPS-dependent osteoclastic osteolysis, suggesting that MV-mediated miRs transfer from osteoblasts to osteoclasts in a potential mechanism for cell-to-cell interactions between bone cells.

A novel role of miR-150 in bone homeostasis

This study demonstrated the role miR-150 plays in regulating bone homeostasis, through the regulation of osteoblast and osteoclast differentiation and activity. MiR-150 was shown to negatively regulate osteoactivin/gpnmb, a strong bone anabolic factor, leading to decreased bone mass in miR-150 knockout mice.

MicroRNA regulation of circadian rhythm in the osteoblastic lineage

This study demonstrated the role of miR-433 in regulating circadian rhythm in

osteoblastic cells through the control of rhythmic secretion of glucocorticoids. The authors hypothesized that miR-433 alters the sensitivity of peripheral tissues to changes in the circulating glucocorticoids, which leads to changes in bone metabolism.

miR-322 and Its target protein Tob2 modulate Osterix mRNA stability

This study performed a miR expression profile in BMP-treated cells demonstrating the role miR-322/Tob2 regulation plays in controlling osteogenesis. MiR-322 was shown to negatively regulate Tob2 allowing for increased stabilization of Osx mRNA, demonstrating a complex miR-transcription factor network involved in controlling the process of osteoblast differentiation.

Osteoclastic miR-214 targets PTEN to increase bone resorption

This study demonstrated the role of miR-214 in regulating bone resorption, establishing a relationship between increased osteoclastic miR-214 and bone resorption in postmenopausal osteoporosis and osteolytic bone metastasis. The mechanism for this increase in osteoclast differentiation and activity is through the direct interaction between miR-214 and PTEN.

Reduction in microRNA21 promotes apoptosis and increases RANKL in osteocytes: a mechanism for enhanced resorption in the absence of Cx43 in osteoblastic cells and with aging

This study demonstrated that osteocyte apoptosis observed in Cx43-deficient osteocytes results in the increased osteoclastogenic potential and miR-21 lies downstream of Cx43 in the regulatory pathways involved in osteocyte apoptosis. This study exposes a novel Cx43/miR21/RANKL pathway in osteocytes that could provide a potential target to treat bone fragility with aging.

NR2C2 gene regulated osteoblasts bone formation activity through mir34a TGF signaling pathway

This study demonstrated that NR2C2 is involved in controlling lipid metabolism through the regulation of TGF-beta signaling via miR-34a. The new features of NR2C2 regulation of the TGF-beta signaling pathway provide new insights on the mechanisms underlying NR2C2 regulation of osteoblast activity.

Aging and caloric restriction significantly alter the microRNA cargo of exosomes and microvesicles in the bone marrow microenvironment

This study found that age did not alter the size or number of extracellular vesicles, (EVs), but significantly changed the miR profile of the EVs. The aged mice exhibited a significant increase in the miRs, miR-141, miR-19b, and miR-183, involved in suppressing osteoclastogenesis and caloric restriction, which has been shown to increase bone resorption, reversed the increase in these miRs miR-141, miR-19b, and miR-183.

The MicroRNA signatures in the patients with lumbar disc herniation

This study examined the miR expression profile in young and old samples with lumbar disc herniation (LDH) versus control aged matched samples. It was found the miR-224 was upregulated in the old samples and miR-130b and miR-147b were significantly downregulated in young samples, suggesting that these miRs might have a critical role in the molecular pathogenesis of LDH.

A transmembrane osteoclastic protein-tyrosine phosphatase (PTP-oc), a Positive regulator of osteoclast activity, is regulated post-transcriptionally in part by miR17 in osteoclastic cells

This study examined the underlying mechanisms involved in the regulation



of PTP-oc through the analysis of pre-miR17~92 transfected osteoclasts. The results from this study demonstrate a direct negative regulatory role of miR-17 on PTP-oc expression, regulating osteoclast function through the suppression of PTP-oc.

MicroRNA miR-30e-5p discriminates patients with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures

This study examined the circulating miR profile of patients with idiopathic osteoporosis and found that miR-30e-5p was specifically upregulated in patients with low-traumatic fractures. This miR has been previously reported to repress osteogenic differentiation through IGF2 both in vivo and in vitro.

Specific microRNA signatures in CKD patients focusing on the risks of calcifications and ROD

The study examined the miR profile in late stage CKD patients and found various significantly down-regulated miRs, that have been shown to be related to vascular smooth muscle cell (VSMC) and bone metabolism, in the patient versus the control group. The altered miR profiles may provide an early diagnostic tool to identify late stage CDK patients with a high risk of bone demineralization or vascular calcification.

Pulsed electromagnetic fields (PEMF) enhance osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells by activation of microRNA21 expression and the TGF- β signaling pathway

The findings from this study suggest that PEMF may affect hBMSC and regulate bone metabolism through miR-21, which directly acts on Smad7 reducing its expression. Reduced Smad7 results in the activation of the TGF- β signaling pathway and subsequent activation of Runx2.

MicroRNAs involved in bone metabolism are transported into matrix vesicles during bone formation

This study examined the miR expression profile in matrix vesicles (MVs) shown to play a critical role in bone formation and resorption. From the miRs that were identified to be found in MVs, eighty-one of miRs were identified to be downregulated and none of the miRs were found to be upregulated.

Murine microRNA 126-3p is upregulated by endothelin-1 signaling and mediates some of its pro-mineralization effects

This study demonstrated the role endothelin-1 (ET-1) signaling plays in the process of mineralization. ET-1 increases mineralization through the induction of SOST expression, by altering the expression of miR-126-3p.

MicroRNA profiling of the early phases of fracture repair

To determine the miR expression profile during the early stages of fracture healing, this study created femoral fractures in mice and isolated miR enriched RNA from intact and post fracture bones at days 1, 3, 5, 7, 11, and 14. The results from this study provide a complete analysis of the miR expression pattern observed during fracture repair, allowing for future determination of the roles of miRs in the underlying molecular mechanism involved in the early stages of fracture healing and providing possible therapeutic targets to treat delayed fracture healing.

Increased microRNA-34a expression levels in Paget's disease of bone

Through examining the expression of miR-21 and miR-34a in peripheral blood mononuclear cells isolated from individuals with Paget's disease of bone (PDB), it was determined that the expression levels of these particular miRNAs were increased in the patients with PDB compared to controls. There were no observed differences in

miRNA expression levels in monostotic versus polystotic PDB patients or with respect to the presence of the SQSTM1 mutation. The findings from this study demonstrate a negative correlation between the level of expression of miR-34 and the bone turnover rate.

MicroRNAs miR-29b-3p, miR-365a-3p, miR-550a-3p are correlated to histomorphometry and bone turnover markers in idiopathic osteoporosis

This study tested the correlation between specific bone circulating markers, miRs specific to bone, and bone histomorphometry parameters in pre- and post-menopausal men and women. It was determined that there was no significant alteration in bone specific miRs between the groups; however, increased expression of miR-29b-3p and miR-365-3p, was associated with known bone turnover regulators, and correlated with the bone turnover makers in the individuals with osteoporosis.

The tumor suppressor miRs-30-5p family in the control of metastatic bone disease

This study investigated the role of miRs one the engraftment of breast cancer cells in bone, to evaluate whether miR30s participate in the formation of bone micrometastases and subsequent osteolytic lesions. For this, miR30 was overexpressed in a breast cancer cell line. It was demonstrated that cells with increased miR30s expression induced osteolytic lesions that were smaller than control cells, associated with reduced tumor burden. The invasiveness of the breast cancer cells was also reduced in vitro when miR30 was overexpressed. On the other hand, low miR30 expression in primary tumors from patients was associated with poor relapse-free survival. These pieces of data suggest that miR30 controls breast cancer cell invasion in the bone marrow and the formation of bone lesions.

Human micro-RNAs miR-29b, miR-30c2 and miR-125b and their target genes are important modulators of bone metabolism

The human miRs miR-29b, 30c2 and 125b were shown to directly target multiple genes involved in bone homeostasis including COL1A1, RUNX2, and FRZB. Suggesting these particular miRs play a role in coordinating the activities of the critical regulators of osteoblast differentiation and the extracellular matrix proteins involved in modulating skeletal gene expression.

Curcumin promoting osteosarcoma cell death by activating miR-125a/ ERRa/ROS pathway

This study demonstrated that curcumin (Cur) suppressed ERRa expression through the upregulation of miR-125, which resulted in Cur induced osteosarcoma cell death. Providing evidence for a potential cancer therapy mechanism leading to the activation of miR-125/ERRa/ROS pathway in osteosarcoma cells.

Mechanical responsive miR-365 contributes to osteoarthritis development

This study concluded that one of the key factors resulting in the destruction of osteoarthritic cartilage is the increased expression of miR-365 induced by the biophysical and biochemical factors that make up articular chondrocytes in humans. Suggesting the therapeutic potential of a miR-365 inhibitor to prevent cartilage degeneration.

Regulation of chondrocyte differentiation by miR-483

This study showed the pro-chondrogenic role miR-483 plays in promoting stem cell chondrogenic differentiation and hypothesized that the underlying mechanism involves increased responsiveness to the growth factors TGF- β 3 and IGF1 and/or modifying Wnt signaling.



Elevated miR-214 level within osteoclasts associates with increased bone resorption in both postmenopausal osteoporosis and osteolytic bone metastasis

This study found that increased miR-214 levels in osteoclasts resulted in an increase in osteoclast activity in both post-menopausal osteoporosis and osteolytic bone metastasis cancer. Providing evidence for the role of miR-214 in these bone diseases characterized by increased bone resorption.

Targeted inhibition of miR-214 in osteoclasts suppresses bone resorption in both ovariectomy induced osteoporosis and osteolytic bone metastasis in vivo: A pilot study

This study examined the effects of inhibiting miR-214 in osteoclasts and showed that inhibition of miR-214 led to a suppression of bone resorption in ovariectomized and osteolytic bone metastasis mouse models. Highlighting the role of miR-214 in the process of bone resorption.

A network connecting KAT6A and the miR-665 regulates the odontoblast differentiation program

This study identified miR-655 as an inhibitor of odontoblast maturation through the reduction of KAT6A and RUNX2 expression.

The mechanism underlying miR-655 in odontoblast differentiation involves the regulation of the genetic and epigenetic events required to maintain tooth formation and homeostasis.

Insulin receptor substrate 1 time-dependently regulates bone formation by controlling collagen I alpha 2 expression through miR-342

The findings from the study demonstrate that IRS-1 has the ability regulate bone formation in a time-dependent manner through the regulation Col1a2 expression through miR-342. It was shown that miR-342 inhibition lead to an increase in Col1a2 and ALP activity demonstrating a new mechanism for the insulin signal involved in the bone formation.

Expert Commentary

Mounting evidence indicates that miRs control the physiological function of osteoclasts, osteoblasts and osteocytes; as well as cartilage and tooth development. In addition, the reports presented at the ASBMR meeting assign a role of miRs in skeletal pathologies, from osteoarthritis to metastatic bone cancer. However, further studies are needed to fully understand the role of these non-coding small RNA fragments in bone biology in health and disease.

References

1. Kapinas K., Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:220.

ARTÍCULO DE OPINIÓN / *Opinion article*

CRÍTICA A LOS TRABAJOS DE LOS INVESTIGADORES NEOCELANDESES, CONTRARIOS AL APOORTE DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

José Luis Mansur

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata

El Grupo de investigadores de Nueva Zelanda, integrado por Bolland, Reid, Tai, Leung y Grey, acaba de publicar dos nuevos artículos de “revisión sistemática y metanálisis” en el prestigioso *British Medical Journal*. Sus conclusiones, en el sentido de que el aporte de calcio produce un modesto aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y no previene fracturas, han tenido una enorme repercusión en todos los medios y además fueron reproducidas por empresas de información médica, como Medscape, que aseguran una amplia difusión de ellas.

Ambos artículos, siguiendo la línea de pensamiento de estos autores que opinan que el calcio no aporta beneficios y causa problemas de salud que serían serios, pueden ser cuestionados y constituyen el motivo de este texto.

En el titulado “*Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis*”,¹ Tai y cols. analizaron 15 estudios aleatorizados controlados con aporte de calcio dietético y 51 con calcio de suplementos, todos comparados con controles. Encuentran que, con calcio dietético, la DMO aumentó a los dos años 0,7% en columna lumbar (CL),

1,8% en cuello femoral (CF), 1,5% en cadera total (CT) y 0,9% en esqueleto total o *total body* (TB). En antebrazo no hubo diferencias en relación con los controles. Con suplementos de calcio reportan a los 2 años en CL 1,1%, en CF 1,0%, en CT 1,3%, en TB 0,8% y en antebrazo 1,5%. Los autores señalan que el aumento fue similar con ambas fuentes, y, cuando dividieron en subgrupos (datos referidos a una tabla E del apéndice 2 que no aparece en el estudio), refieren que el aumento fue similar con calcio como monoterapia vs. combinado con vitamina D, en distintas dosis, y con ingesta dietética basal de < 800 mg/día vs. > 800 mg/día. Concluyen que es improbable que el pequeño aumento de DMO obtenido produzca una reducción significativa del riesgo de fracturas.

En la introducción mencionan que, con el aporte de calcio, las pequeñas reducciones en el número de fracturas son sobrepasadas por los moderados riesgos de efectos colaterales menores y los pequeños riesgos de problemas severos como eventos cardiovasculares.

En la discusión mencionan que el incremento de DMO fue evidente al año, pero que

* Dirección postal: Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata. 43 n 423, (1900) La Plata. Correo electrónico: joseluismansur@yahoo.com.ar



no hubo aumentos posteriores. Puede llamar la atención esta frase, expresada como un aspecto negativo, cuando por ejemplo es conocido que el tratamiento con bifosfonatos (lo más usado en el mundo con prevención probada de fracturas) incrementa la DMO durante 1-3 años y permanece luego en una “meseta”, más aún cuando la DMO en los tratamientos con calcio persistió superior a los controles luego de más de 2 años y medio. También se autorreferencian al señalar que el aumento de DMO similar con calcio y vitamina D es consistente con otro metanálisis de ellos mismos.² Mencionan al pasar que el calcio tiene débil efecto antirresortivo y reduce los marcadores óseos en un 20%. Finalmente, concluyen que es improbable que el aumento de DMO de 1-2% se traslade a reducción de fracturas, ya que la pérdida estimada en mujeres posmenopáusicas es de 1% por año, y que continuar con calcio puede enlentecer la pérdida pero no detenerla. También estiman que el pequeño aumento de DMO de 1-2% debería producir una reducción de riesgo de fracturas del 5-10%, sobre la base de la relación hallada entre estos dos parámetros y otros fármacos. Pero los autores confunden el objetivo del aporte de calcio. Este no es el tratamiento de la osteoporosis, que se realiza con otros fármacos activos (sean antirresortivos o estimulantes de la formación ósea), aunque existe un amplio consenso acerca de que el calcio y la vitamina D deben estar presentes en todos los casos.

Por último, vale la pena mencionar que la dosis de vitamina D utilizada en combinación con calcio referida en estos estudios fue menor de 800 UI/día en 10 de ellos, y de 800 UI/día o mayor en solo siete. Desde hace tiempo está claramente establecido que solo el aporte de 800 UI/día o mayor de vitamina D previene caídas y fracturas. En este sentido cabe destacar el metanálisis de Bischoff-Ferrari realizado sobre 11 estudios aleatorizados con 31.022 personas mayores de 65 años; en esa población, quienes recibieron las mayores

dosis de vitamina D (rango 792-2000 UI/día) presentaron una reducción del 30% de fracturas de cadera y 14% de fracturas no vertebrales.³ En otro trabajo sobre ocho estudios aleatorizados y controlados, solo el aporte de 700-1000 UI/día de vitamina D disminuyó el riesgo de caídas un 19%, mientras que dosis menores no tuvieron efecto.⁴

En el otro artículo, “*Calcium intake and risk of fracture: systematic review*”,⁵ realizan un metanálisis sobre estudios observacionales de ingesta de calcio dietario o de suplementos y su relación con las fracturas. En los estudios que consideraban el calcio aportado por la dieta (n=50) no hallaron asociación con la disminución del riesgo de fracturas en la mayoría de ellos. De 26 estudios aleatorizados controlados donde se analizaba el tratamiento con suplemento de calcio, 14 lo usaban como monoterapia, 8 con vitamina D y 4 con ambos nutrientes en diferentes ramas de los estudios. Hallaron una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de fracturas totales (20 estudios) RR: 0,89 p=0,004 y vertebrales (12 estudios) RR: 0,86 p=0,04, pero no de fracturas de cadera (13 estudios), con 0,95 p=0,54. En el análisis de los subgrupos, no hallaron diferencias entre los grupos: monoterapia de calcio vs. calcio combinado con vitamina D, ni en los que vivían en la comunidad vs. residencias, ni aquellos con ingesta basal de calcio alta vs. baja, en la reducción de RR de fracturas totales, vertebrales o de antebrazo, y sí para las de cadera. Atribuyen este hallazgo solamente a los viejos estudios de Chapuy,⁶⁻⁷ en los cual hubo reducción de estas fracturas en ancianas institucionalizadas con baja ingesta de calcio previo y bajos niveles de vitamina D. Luego de complicados análisis sobre “sensibilidad” y “riesgo de bias” de los estudios, concluyen que no existe asociación entre aporte de calcio y riesgo de fracturas.

Aunque no existe diferencia significativa entre los estudios con un aporte basal previo de calcio de menos de 800 mg/día (n=7)

y los que superaban los 800 mg/día (n=9), el riesgo de fracturas totales fue menor en los primeros (0,83) que en los segundos (0,86), es decir, hubo más prevención de fracturas con suplementos de calcio si el aporte previo era bajo, tal como cabía esperar, aunque la “p” entre unos y otros no fuera significativa. De igual modo, el riesgo de fractura fue menor en todas las regiones si el aporte de calcio era bajo: en cadera 0,75 vs. 1,32, vertebrales 0,77 vs. 0,89 y de antebrazo 0,50 vs. 0,92. Nuevamente, el bajo número de estudios comparados aleja la posibilidad de hallar “p” significativas.

Es interesante destacar que se cita el trabajo de Tang ⁸ señalando como conclusión “pequeña reducción del número de fracturas”, y tal aseveración no se atiene a la realidad. Este trabajo, un metanálisis de 17 estudios, reporta que el tratamiento con calcio se asocia a un 12% de reducción de riesgo de todas las fracturas (RR:0,88; p=0,0004), que la reducción fue mayor (24%) cuando la *compliance* fue buena, y concluye: *“Evidence supports the use of calcium, or calcium in combination with vitamin D supplementation, in the preventive treatment of osteoporosis in people aged 50 years or older. For best therapeutic effect, we recommend minimum doses of 1200 mg of calcium, and 800 IU of vitamin D (for combined calcium plus vitamin D supplementation)”*.

También en forma interesante, los autores neocelandeses mencionan tres citas sobre el mayor número de eventos cardiovasculares con el uso de calcio, y los tres son propios,⁹⁻¹¹ es decir, no mencionan a otros autores que hayan encontrado este hallazgo. Es más, el mayor metanálisis realizado por Wang en 2014 ¹² sobre 11 estudios prospectivos con 757.304 participantes destinado a evaluar mortalidad

cardiovascular concluye que el riesgo es menor con ingestas de 800-900 mg/día, con un efecto en “U” y un riesgo de 1,08 con 500 mg/día y 1,10 con 1400 mg/día.

En el mismo número de la revista, Michaelsson ¹³ escribe el editorial en el que hace propias las conclusiones de Bolland. Refiere que la recomendación oficial del Reino Unido y de los países escandinavos de 700-800 mg/día de calcio de la dieta es suficiente, y que otras guías, como las de la NOF y la IOF, deben ser revisadas a la luz de esta evidencia.

Finalmente, otro metanálisis publicado en octubre de 2015 sobre estudios controlados con calcio y vitamina D y prevención de fracturas mostró una reducción del riesgo del 15% en fracturas totales y del 30% en fracturas de caderas.¹⁴

Parecería que la “cruzada contra el aporte de calcio”, promovida desde Nueva Zelanda al mostrar las consecuencias negativas de su ingesta y su falta de beneficios, tiene gran difusión y puede generar confusión marcada entre pacientes y médicos. En realidad, no medicamos solo con calcio, o con calcio y vitamina D, a los pacientes que consideramos merecen tratamiento por tener riesgo de fracturas. Estos deben recibir una droga activa además de esos dos nutrientes. Por lo tanto, es una discusión sin sentido plantearse si administrarlos “solos” previene fracturas. Por otro lado, todo el resto de la población sana debería recibir calcio como aporte dietético, y vitamina D.

Conflicto de intereses. El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2015.

Aceptado: diciembre 2015)



Referencias

1. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:h4183.
2. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383:146-55.
3. Bischoff-Ferrari HA. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-9.
4. Bischoff-Ferrari HA. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.
5. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580/doi.
6. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
7. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-2.
8. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66.
9. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262-6.
10. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.
12. Wang X, Chen H, Ouyang Y, et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med* 2014; 12:158.
13. Michaelsson K. Calcium supplements do not prevent fractures. *BMJ* 2015; 351:h4825.
14. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2015 in press.

SECCIÓN CULTURAL / *Cultural Section*

OCARINAS DE HUESO

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario

La ocarina, instrumento de viento sencillo, se remonta a la América prehispánica, donde ha sido arqueológicamente documentada en varias culturas como la maya, en México, Belice y Guatemala; por lo general está fabricada en arcilla del tipo greda, hueca en el centro y tiene diferentes tamaños; no sobrepasa los quince centímetros (es aproximadamente del largo de la mano). Instrumento habitual en

Bolivia, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela, norte de Chile y de la Argentina, Mesoamérica y México. Es una evolución de los pitos o silbatos capaces de emitir un sonido monótono, mientras que la ocarina tiene 4 o más orificios que, tapados por los dedos del ejecutor, permite modulaciones del sonido.

También hay ocarinas de hueso, como la ilustrada en la figura.



* Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org



INSTRUCCIONES PARA AUTORES

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

El artículo podrá ser redactado en **castellano** o en **inglés** y deberán ser enviados a actualizaciones@osteologia.org.ar.

Los trabajos remitidos deben estar incluidos en alguna de las secciones de la revista: **Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al Editor, Comentarios Bibliográficos, Consensos y Educación en Osteología, Controversias, Sección Cultural**.

GUÍA DE PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

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

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

Unidades de medida: se emplearán unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando comas para los decimales. http://www.bipm.org/en/si/base_units/

La **primer página** deberá contener la siguiente información: (a) el título del trabajo en castellano e inglés; (b) un título abreviado para cabeza de página; (c) nombre y apellido de los autores; éste último debe estar subrayado; (d) nombre de las instituciones en que se desempeñan; (e) dirección postal y correo electrónico del autor con quien se deba mantener correspondencia; (f) sección de la revista a la cual corresponde el trabajo; (g) Conflicto de intereses.

Los **Artículos Originales** estarán divididos en *Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión*, sin incluir numeración de los mismos. Los títulos se escribirán en negrita. La extensión máxima recomendada del texto es de 5.000 palabras y se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Se sugiere no incluir más de 45 referencias bibliográficas. Se presentará también un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras, sin incluir tablas o figuras.

Las **Actualizaciones y Consensos y Educación en Osteología** tendrán una extensión máxima recomendada del texto de 6.000 palabras y se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias bibliográficas. Se presentará también un Resumen en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras

Las **Comunicaciones Breves, Controversias** y las **Casuísticas** tendrán una extensión máxima recomendada del texto de 3.000 palabras y se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas. Se sugiere no incluir más de 30 referencias bibliográficas.

En todos los casos previamente descriptos deberá presentarse un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras, sin incluir tablas o figuras. Se requieren de 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano; se sugiere incluir términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para comprobarlo ingrese a la dirección siguiente y compruebe si las palabras keywords existen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

Las **Cartas al editor y Comentarios bibliográficos** tendrán una extensión máxima recomendada de 1000 palabras y se admitirán hasta 2 figuras o tablas. Se sugiere no incluir más de 10 referencias bibliográficas.

Las **Imágenes en Osteología** se enviarán en formato de imagen (.jpg o .tif) con una resolución no menor de 300 dpi. No se aceptarán imágenes en archivos de Word. Se deberán acompañar de un texto con una extensión máxima recomendada de 500 palabras. Se sugiere no incluir más de 5 referencias bibliográficas.

Agradecimiento. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o financiado la realización del trabajo.

Conflicto de intereses. Los autores deberán indicar cualquier relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las **Referencias bibliográficas.** Se limitarán a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas.

En el texto se numerarán consecutivamente mediante el formato "superíndice". Al final del manuscrito se colocarán en el orden en que se las menciona en el texto. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. (et alia: y otros). Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus como NLM Title Abbreviation* (la lista puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>). Los nombres de las revistas deben ir en *bastardilla*.

En la lista de referencias, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas *deben presentarse* de acuerdo con los siguientes ejemplos:

Revistas

Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324:1805-7.

Libros

Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p. 465-78.

Congresos

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R (eds). *Proceedings of the third annual meeting*



of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.

Sitios de internet

World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

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

En el texto se indicará el lugar aproximado de ubicación con la leyenda "Inserte Tabla número xxx en este sitio".

Las **Figuras** deben enviarse en forma separada del parte del texto. Sólo se incluirá en el manuscrito una leyenda explicativa. El formato de imágenes requerido es ".jpg o .tif" con una resolución no menor de 300 dpi. No se aceptarán imágenes en archivos de Word. En las microfotografías se indicará la escala o el aumento utilizado. *Considerar que, si bien en la versión on line la imagen se muestra en color, en la versión impresa se presentará en escala de grises.* En el texto se indicará el lugar aproximado de ubicación con la leyenda "Inserte Figura número xxx en este sitio".

Todos los artículos que publica **Actualizaciones en Osteología** son enviados a **revisión por pares (peer-review)**. La revisión está a cargo del Editor y por lo menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y de los revisores se mantiene en forma confidencial. El Editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje, aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos y orientación de **Actualizaciones en Osteología**.

El tiempo de evaluación durará entre 30 y 60 días. Se notificará por correo electrónico al autor responsable sobre la aceptación (con correcciones o sin ellas) o el rechazo del manuscrito. La decisión de este será inapelable. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Los trabajos aceptados con modificaciones serán devueltos a sus autores para eventuales correcciones y se les otorgará para la devolución un plazo no mayor de 30 días. Luego de su aceptación y diagramación se otorgará a los autores 72 horas para revisar la prueba de galera.

Acordamos con los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, [http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)) éstos guiarán las resoluciones del Comité Editorial en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, relaciones con la industria, apoyo financiero, confidencialidad de los manuscritos, relaciones entre revistas médicas, los medios populares de difusión y otros aspectos no mencionados en estas instrucciones.

POLÍTICA EDITORIAL

Transferencia de Derechos de Autor

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

Actualizaciones en Osteología es una publicación de Acceso Abierto, sin embargo los derechos de propiedad intelectual deberán ser reconocidos. La transcripción por cualquier medio de los contenidos de la revista será **debidamente referenciado**, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Asimismo, para la reproducción escrita del material de la revista se solicitará la autorización pertinente.

Autoría: La lista de autores debe estar conformada únicamente por aquellas personas que hayan participado en la concepción y realización del trabajo, participado en la redacción del texto y que hayan aprobado la versión del texto que será publicada.

Responsabilidades éticas. Cuando se describen experimentos realizado en **seres humanos** se debe indicar si los procedimientos realizados siguieron las normas éticas del comité de experimentación humana (institucional o regional), y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Asimismo se debe enviar el modelo de consentimiento informado utilizado para la realización del estudio. Cuando se describen experimentos en **animales** se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación sobre cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

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



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Manuscripts may be written in Spanish or in English and should be sent to actualizaciones@osteologia.org.ar.

“Actualizaciones en Osteología” contributions for publication in the following categories: **Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Images in Osteology, Editorials, Letters to the Editor, Bibliographic Comments, Consensus and Education in Osteology, Controversies, Cultural Section.**

MANUSCRIPT SUBMISSION GUIDELINES

Manuscripts should be prepared in a word processor (preferably a recent version of Microsoft Word), on A4 paper size, with margins of at least 25 mm, double-spaced, in an Arial 10 font. Pages should be numbered consecutively.

Abbreviations, acronyms and symbols. Only standard abbreviations, acronyms and symbols must be used. Their use in the title and abstract should be avoided. The first time an abbreviation or acronym is used it will be preceded by the full name, except when it is a standard unit of measurement.

Measuring units: Units of the International System of Units (SI) http://www.bipm.org/en/si/base_units/ must be used; for decimals, use commas in Spanish, and periods in English.

The **first page** should contain the following information: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) author/s' first and last name/s, the latter must be underlined; (d) name of the institutions in which they work, (e) address and email of the corresponding author, (f) section of the journal to which paper corresponds; (g) conflict of interest.

Original Articles will be divided into *Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion*, without numbering them. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text length is 5,000 words and up to 6 figures and 6 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 45 references. A 250-word **Abstract** in Spanish and in English, not including tables or figures, preceded by an appropriate heading, must also be included.

Reviews and Consensus and Education in Osteology have a recommended maximum text length of 6,000 words and up to 6 figures and 6 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. A 250-word Abstract in Spanish and in English, preceded by an appropriate heading, must also be included.

Brief Communications, Controversies and **Case Reports** will have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references.

In all these cases, an **Abstract** must also be submitted in Spanish and in English, preceded by an appropriate heading. Each abstract should not exceed 250 words, not including tables or figures. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required as listed in *Medical Subject Headings, MeSH*. To check them go to the following link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>.

Letters to the editor and **Bibliographic Comments** have a recommended maximum of 1000 words and up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references.

Images in Osteology must be submitted in image format (.jpg or .tif) with no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. They must be accompanied by a text with a recommended maximum of 500 words length. It is suggested not to include more than 5 references.

Acknowledgments. When necessary, people, institutions or organizations that have collaborated or financed the work will be acknowledged.

Conflict of interest statement. Authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References. These will be limited to items directly related to the work itself, avoiding extensive literature reviews. They will be consecutively numbered in the text using the “superscript” format. They will be placed at the end of the manuscript in the order they are mentioned in the text. All authors may be included when they are six or less; if there are more, the third name will be followed by *et al.* (et alia: and others). Titles of journals must be abbreviated according to the style used in *Index Medicus* as *NLM Title Abbreviation* (the list may be obtained at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>). The names of journals should be in italics.

In the list of references, journals, books and book chapters, and proceedings of scientific meetings should be submitted according to the following examples.

Journals

Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324:1805-7.

Books

Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p. 465-78.

Congresses

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R (eds). *Proceedings of the third annual meeting*



of the *International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.

Websites

World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Tables will be presented on separate pages at the end of the text and numbered in Arabic numerals; they must be essential and understandable by themselves and have a clear explanatory title of their content. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table.

The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table number xxx here."

Figures should be submitted separately from the text. The manuscript text will only include an explanatory legend. The required format of images is ".jpg or .tif" no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. In the micrographs the scale or magnification used must be indicated. *Take into account that while in the online version the image is shown in color, in the printed version it will be presented in grayscale.* The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Figure number xxx here."

All articles published in "**Actualizaciones en Osteología**" are subject to peer review. The review is made by the Editor and at least two reviewers with extensive experience in the subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process, those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of "**Actualizaciones en Osteología**".

Evaluation time takes between 30 and 60 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 30 days. After acceptance and layout, authors will be given a period of 72 hours to review the galley proof.

We agree with the guidelines set out by the *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, <http://www.icmje.org>) to guide the resolutions of the Editorial Committee regarding **Conflict of interest** of reviewers, authors and publishers, relations with the industry, financial support, confidentiality of manuscripts, relationships between medical journals, popular media and other aspects not mentioned in these instructions.

PUBLISHING POLICY

Transfer of Copyright

Upon acceptance of the manuscript and prior to publication, a letter to the editor must be sent to grant copyright and publication consent, signed by the authors, which can be obtained from the **www.osteologia.org.ar** website. In case the authors certify that the above mentioned article is original work, it has not been previously published except in abstract form, and is accepted for publication in “**Actualizaciones en Osteología**”, copyright will be transferred to the Argentine Association of Osteology and Mineral Metabolism.

Actualizaciones en Osteología is an Open Access publication, however, intellectual property rights must be acknowledged. Transcription by any means of the contents of the journal will be **properly referenced**, indicating the author and the source. Also, for the written reproduction of material from the journal proper authorization will be requested.

Authorship: The list of authors should be made up only by those who have participated in the conception and realization of the work, been involved in drafting the text and have approved the text version to be published.

Ethical responsibilities. When experiments performed in humans are described, indicate whether the procedures performed followed ethical standards of the (institutional or regional) committee on human experimentation, and in accordance with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. You must also send the informed consent model used for the study. When animal experiments are described, indicate whether you followed the guidelines of an institution or research council on care and use of laboratory animals.

Actualizaciones en Osteología journal supports policies for registry of clinical trials of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), recognizing the importance of such initiatives for the registration and international dissemination of information on clinical studies in open access. Therefore, since 2007, it only accepts for publication clinical research articles that have received an identification number in one of the Clinical Trials Registry validated by the criteria established by WHO and ICMJE, whose addresses are available at the ICMJE site (www.icmje.org). The identification number must be recorded at the end of the abstract.



ÍNDICE ACUMULADO

VOL. 11, N° 1
enero / abril 2015

EDITORIAL / Editorial

¿Qué pasó en la medicina en los últimos diez años?

What happened in medicine in the last ten years?

Francisco Maglio

7

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Baja masa ósea y osteoporosis en mujeres premenopáusicas

Low bone mass and osteoporosis in premenopausal women

Alicia Bagur, Silvina Mastaglia, Beatriz Oliveri, Diana González, Elizabeth Sarnacki,
Candela Fernández, Carlos Mautalen

12

Utilidad de una mezcla prebiótica para aumentar la absorción y retención de calcio durante el crecimiento normal y durante la recuperación de una malnutrición proteica: modelo experimental en ratas

Usefulness of a prebiotic mixture to increase calcium absorption and retention during normal growth and during recovery from protein malnutrition: experimental model in rats

Gabriel Bryk, Evelyn Hernandez, Macarena Gonzales Chaves, Carlos Lugones, Patricia Mandalunis,
María Luz Pita Martín de Portela, Susana Noemí Zeni.

19

ACTUALIZACIONES / Reviews

Osteoporosis en niños discapacitados por trastornos neurológicos

Osteoporosis in children with physical disabilities in neurological disorders

Cristina Tau

38

Retardo de consolidación de fracturas

Fracture non-union

Ariel Sánchez, Helena Salerni

47

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLÓGIA / Consense Documents and Osteology education

Osteonecrosis no traumática de cabeza femoral: patogénesis, diagnóstico y tratamientos actuales

Non traumatic osteonecrosis of the femoral head: pathogenesis, diagnostic and treatment

Alejandro Castiglioni, Leandro Singerman, María Lorena Brance

57

CONTROVERSIAS / Controversies

¿Bisfosfonatos, inhibidores RANKL o anticuerpos antiesclerostina para tratar la osteoporosis?

Bisphosphonates, RANKL inhibitors or antiesclerostina antibodies to treat osteoporosis?

Emilio J. A. Roldán

71

IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA / Imaging in Osteology

Efecto protector de la leche fermentada con kéfir sobre la desmineralización in vitro del esmalte dental

Protective effect of kéfir fermented milk on in vitro dental enamel demineralization

Karina E. Koch, Alfredo Rigalli

78

Osteomalacia inducida por tumor mesenquimático

Mesenchymal tumor induced osteomalacia

Luisa Plantalech, Teresa Canteros

80

CASUÍSTICAS / Case Reports

Carcinoma de paratiroides. Descripción de un caso clínico

Parathyroid carcinoma. Description of a clinical case

María Lorena Brance, Adriana Boscaffior, Marina Laura Rodríguez, Julio Miljevic

82

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / Letters to the Editor

Efectos de la carencia materna de vitamina D sobre la salud de los hijos a largo plazo

Long-term effects of maternal vitamin D deficiency on the health of the offspring

Ariel Sánchez

90

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 discutidos por expertos, parte II

Ana María Galich, Luisa Plantalech, Lilian Plotkin

91

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Reliquias óseas

Bone relics

Ariel Sánchez

95

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

96



VOL. 11, N° 2
mayo / agosto 2015

EDITORIAL / Editorial

Animales de experimentación: el valor de una palabra

Experimental animals: the value of one word

Marcela Rebuelto.

111

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Tratamiento prolongado con teriparatida en el hipoparatiroidismo grave de difícil manejo

Long term treatment with teriparatide in severe cases of hypoparathyroidism

Ariela Verónica Kitaigrodsky, María Diehl, Ana María Galich, Soledad Lovazzano, Liliana Santangelo, Diego Giunta, Luisa Plantalech.

114

Respuestas del proceso condilar mandibular y de la tibia a la restricción proteica. Estudio histomorfométrico en ratas en crecimiento.

Mandibular condylar process and tibial bone responses to a protein restriction diet. A histomorphometric study in growing rats.

Juan A Garat, Adrián E. Martín, Nora Ruiz Holgado, Laura López Miranda, Héctor E. Meheris.

125

ACTUALIZACIONES / Reviews

Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la "calidad estructural" ósea (resistencia a la fractura)

Biophysical-biochemical cooperation in the directional control of bone "structural quality"

Ricardo Francisco Capozza, Laura Marcela Nocciolino, Gustavo Roberto Cointry, José Luis Ferretti.

136

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology education

Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D

Guideline of Argentina Federation of Endocrinology Societies on diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency

Ariel Sánchez, Beatriz Oliveri, José Luis Mansur, Erich Fradinger, Silvina Mastaglia.

151

CASUÍSTICAS / Case Reports

Imágenes osteocondensantes: valor de la densitometría ósea en una presentación inusual de un carcinoma de mama

Osteoblastic lesions: utility of bone densitometry in an unusual presentation of breast carcinoma

Francisco Rodolfo Spivacow, María Carolina Spivacow.

172

CONTROVERSIAS / Controversies

Controversias en la medición de parathormona

Controversies in measuring parathyroid hormone

Erich Fradinger.

178

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology

17 β -estradiol disminuye las conexiones intercelulares inducidas por peróxido de hidrógeno en cultivos de células de músculo esquelético

17 β -estradiol decreases hydrogen peroxide-induced intercellular connections in cultured skeletal muscle cells

Anabela La Colla, Lucía Pronsato, Lorena Milanesi, Andrea Vasconsuelo.

185

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / Letters to the Editor

Medicina basada en la evidencia y las enfermedades raras

Evidence-based medicine and rare diseases

Emilio J. A. Roldán.

186

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

The p38 α MAPK function in osteoprecursors is required for bone formation and bone homeostasis in adult mice

PLOS One 2014; 9:e102032

Valeria Andrea Rodríguez.

187

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

La bandera de los piratas

Pirates' flag

Ariel Sánchez.

189

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

191



VOL. 11, N° 3
septiembre / diciembre 2015

EDITORIAL / Editorial

**Actualizaciones en Osteología:
10 años de crecimiento y publicaciones ininterrumpidas**

Actualizaciones en Osteología: 10 years of growth and uninterrupted publications

Lucas R. Brun, Luisa Plantalech 207

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

**Desarrollo de un método hogareño para el tratamiento de aguas
con alta concentración de fluoruro usando cáscara de huevo molida**

*Development of a household method for treatment of highly fluoridated water
using processed eggshell*

Maela Lupo, Mercedes Lombarte, Brenda L Fina, Alfredo Rigalli 209

ACTUALIZACIONES / Reviews

Formación de tejido óseo a partir de células madre de pulpa dental

Bone formation from dental pulp stem cells

Lucila Bagú, Mariana Barbich 220

CONTROVERSIAS / Controversies

**¿Existen métodos y tratamientos eficaces
para la prevención de fracturas de caderas y otras mayores?**

227

Opinión experta en favor de la respuesta de la FIO al artículo de Järvinen

Expert opinion in favor to IOF response to Järvinen article

Ariel Sánchez 228

**Una visión a favor de la postura de Järvinen
en relación a la prevención de fracturas osteoporóticas**

A vision in favor for Järvinen posture in relation to the prevention of osteoporotic fracture

Haraldo Claus Hermberg, María Josefina Pozzo 233

CASUÍSTICAS / Case Reports

Osteomalacia: presentación atípica de enfermedad celíaca

Osteomalacia: atypical presentation of celiac disease

Francisco Consiglio, Roberto Parodi, Gisela Piñero, Cintia Cambursano, Alcides Greca 239

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

Osteoclastos de tibias de rata

Osteoclasts from rat tibiae

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

245

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

The acid-ash hypothesis revisited: a reassessment of the impact of dietary acidity on bone

J Bone Miner Metab 2014; 32:469-75

Gabriela Picotto

247

Comentarios de trabajos presentados en la ASBMR 2015 discutidos por expertos

Silvina Mastaglia, Paula Rey, Lilian Plotkin

249

ARTÍCULO DE OPINIÓN / *Opinion article*

Crítica a los trabajos de los investigadores neocelandeses, contrarios al aporte de calcio en el tratamiento de la osteoporosis

Point of view about the articles from New Zeland against calcium intake in treatment of osteoporosis

José Luis Mansur

257

SECCIÓN CULTURAL / *Cultural Section*

Ocarinas de hueso

Bone flutes

Ariel Sánchez

261

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Information for Authors*

262

ÍNDICE ACUMULADO / *Cumulative Index*

270



Impreso en Graphicteam, diseño y gráfica
graphicteam@ciudad.com.ar
CUIT: 20-21825110-3
Tirada: 1.000 ejemplares

Dirección Nacional de Derecho de Autor - Exp N° 5188076 (15/08/2014)