ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 13, Nº 2 - mayo / agosto 2017

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, 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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



Daniel Kaplan
"Déjame ver el mundo", 2015
óleo sobre lienzo, 120 × 140 cm
Colección Zurbarán

VOL. 13, Nº 2
mayo /agosto 2017
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 13, Nº 2
mayo / agosto 2017
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editoras responsables:
Luisa Carmen Plantalech: Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D Perón 4190, Ciudad de Buenos Aires (C1181ACH), Argentina.
Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina
www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista
Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericeno y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto. (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

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

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

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source. On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORAS RESPONSABLES

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

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

EDITORAS ASOCIADAS

María Josefina Pozzo
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina

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

Gabriela Picotto
Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina

Silvina Mastaglia
Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez
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

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport
asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Ricardo A. Battaglino
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.

Lucas R. M. Brun
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

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

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

Jorge B. Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

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

Adriana Dusso
L*aboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.*

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

José Luis Ferretti
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

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

Diana González
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Maria Luisa Gonzalez Casaus
Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

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

Nuria Guañabens
Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

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

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

Carlos Mautalen
MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

Michael McClung
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán
Sanford-Burnham Medical Research Institue. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri
Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

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

Hans L Porias Cuéllar
Nuevo Sanatorio Durango. México.

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

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

Emilio Roldán
Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Argentina.

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

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

Helena Salerni
División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

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

José R. Zanchetta
Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.

AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2016-2017

Presidente
Dra. Cristina Tau

Vicepresidente
Dra. Susana Zeni

Secretaria
Dra. Paula Rey

Tesorera
Dra. María Diehl

Vocales
Dra. María Lorena Brance
Dra. Mirena Buttazzoni
Bioq. Adriana González
Dra. Virginia Lezcano
Dra. María Pía Lozano
Dra. Ana María Marchionatti
Dra. Marcela Morán
Dra. María Belén Zanchetta

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA
Vol. 13, N° 2, mayo / agosto 2017

ÍNDICE

PALABRAS DE DESPEDIDA Y AGRADECIMIENTO AL DR. LUCAS BRUN 91

EDITORIAL / *Editorial*

***Score* óseo trabecular (TBS): una herramienta derivada de DMO DXA destinada a mejorar la predicción de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas**
Trabecular bone score (TBS): a BMD DXA-derived tool aimed to improve osteoporotic fracture predictions in postmenopausal women
Haraldo Claus-Hermberg 92

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Evaluación de score de hueso trabecular (TBS) en pacientes menopáusicas con fracturas y sin ellas
Trabecular bone score evaluation in postmenopausal women with or without fractures
Ana M Galich, Laura Maffei, Valeria Premrou, Adriana Frigeri, Eduardo Vega 96

Desarrollo de un modelo experimental de osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento crónico con aminobisfosfonatos
Experimental model of osteonecrosis of the jaw associated to chronic treatment with aminobisphosphonates
Mario R. Davison, Leonardo Lyardet, Mariana Preliasco, Graciela Yaful, Perla Torres, Francisco Durán, Gretel G. Pellegrini, Walther Zabala, Susana N. Zeni 104

Preliminary study on the biocompatibility and osteoconductive properties of a new bovine bone graft
Estudio preliminar sobre las propiedades de biocompatibilidad y osteoconductividad de un nuevo injerto de hueso bovino
Gretel G. Pellegrini, Macarena S. Gonzalez-Chaves, Ricardo Orzuza, Susana N. Zeni 116

Prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en una población de mujeres premenopáusicas
Prevalence of secondary causes in a population of premenopausal women with low bone mass
Vanina S. Farías, María B. Zanchetta 125

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015
Argentine guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, 2015
León Schurman, Ana M. Galich, Claudio González, Diana González, Osvaldo D. Messina, Claudia Sedlinsky, Claudia R. Uña, Ariel Sánchez 136

Matrices de tercera generación en la ingeniería de tejidos ósea **157**
Third-generation matrices in bone tissue engineering
Andrés M. Cícero, Issa Mardegan, Paulo João, Sara Feldman

REPORTE DE CASOS / *Case report*

Deformidad de Madelung: presentación de un caso
Madelung deformity: Case report
Cristian C. Ramírez Portilla, Roberto M. Ramírez Guamán, María B. Miranda Pareja, Rosa A. Espinoza Ramírez, Xavier F. Landívar Varas **177**

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to the Editor*

Yerba mate y algo más
Yerba mate and some more
Haraldo Claus-Hermberg **183**

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/ *Authors Guidelines* **185**

Actual. Osteol 2017; 13(2): 91.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

DESPEDIDA Y AGRADECIMIENTO AL DR. LUCAS BRUN

Actualizaciones en Osteología debe despedir, no sin pena, a un estimado colaborador: el Dr. Lucas Brun, hasta ahora coeditor responsable de la revista.

Lucas decide alejarse para hacerse cargo de sus crecientes obligaciones docentes y de investigación en la Universidad Nacional de Rosario.

Quienes hemos trabajado con él en la tarea editorial siempre hemos valorado, además de sus conocimientos científicos, las siguientes virtudes que lo distinguen: entusiasmo, dedicación, responsabilidad, amabilidad y espíritu de equipo.

Oportunamente se capacitó para este trabajo mediante dos cursos organizados por el CAICYT, dependiente del Ministerio de Educación ("Curso virtual para Editores Científicos" y "Planeamiento estratégico aplicado al desarrollo y difusión de publicaciones científicas en Internet"). Colaboró antes con la *Revista Médica de Rosario*, y su incansable aporte facilitó el acceso de ambas publicaciones a la indización en importantes bases de datos nacionales e internacionales.

Agradecemos a Lucas el tiempo de su vida personal dedicado a la revista, el empuje juvenil para avanzar en indizaciones internacionales, el compartir momentos de ardua tarea en forma armónica y amigable. Lo despedimos ahora, lo esperamos en el futuro, en otra etapa de su vida profesional. Intentaremos en "el mientras tanto" alcanzar los objetivos que compartimos y mantener vigente nuestra revista para ese entonces…

Actualizaciones en Osteología le desea éxito en su futura labor, y expresa acá su deuda de gratitud por su desempeño editorial.

Ariel Sánchez
Ex-editor
Editor Asociado Senior
Actualizaciones en Osteología

Luisa Plantalech
Editora responsable
Actualizaciones en Osteología

Actual. Osteol 2017; 13(2): 92-95.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

EDITORIAL / *Editorial*

SCORE ÓSEO TRABECULAR (TBS): UNA HERRAMIENTA DERIVADA DE DMO DXA DESTINADA A MEJORAR LA PREDICCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN MUJERES MENOPÁUSICAS

Haraldo Claus-Hermberg*

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

Hay amplio consenso en que la DMO medida por DXA no es por sí sola suficiente para la cuantificación del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica.[1] Varios métodos se incorporaron en los últimos años para mejorar la predicción de ese evento. Desde la perspectiva de la práctica clínica, de mayor impacto ha sido el desarrollo de algoritmos que incluyen factores de riesgo clínico. De ellos, el FRAX, desarrollado bajo el auspicio de la OMS, es el más difundido y utilizado. Dado que parte de las limitaciones de la DXA radican en que solo evalúa un parámetro –el relacionado con la masa– sin informar sobre características de la microestructura, se han desarrollado técnicas que cuantifican las propiedades microestructurales del tejido óseo en forma no invasiva basadas en tomografías computarizadas de alta resolución y en resonancia nuclear magnética.[2,3] Estas técnicas, por su elevado costo, tienen restringido su uso en el campo de la investigación. En los últimos años se está promoviendo el empleo de una nueva técnica, el *Trabecular Bone Score* (TBS), que no cuantifica directamente cada uno de los elementos microestructurales pero calcula un índice relacionado con ellos que expresa la calidad de la microestructura.[4] Por tratarse de un programa computacional que utiliza para tal fin los datos de la propia DXA, tiene la ventaja de su accesibilidad. Disponer de herramientas que evalúan cuantitativamente la microestructura del material óseo además de su densidad mineral permite sacar conclusiones sobre sus propiedades mecánicas como el módulo de Young y el estrés máximo tolerado, es decir, sobre la calidad del material óseo.[5]

Principios básicos del TBS

El TBS es una construcción matemáticamente compleja. Conocer cuáles son los datos que incorpora en el análisis es un requisito necesario para entender cómo opera. Posiblemente para quienes están familiarizados con la DMO por DXA, la forma más simple sea marcar las diferencias entre ambos. Mientras la DMO areal (DMOa) es un promedio de la absorciometría (relacionada con la densidad mineral) de cada pixel de la región de interés correspondiente a las vértebras, el TBS cuantifica la magnitud de la variación (varianza) de esos valores entre pixeles elegidos a distancias preestablecidas (sucesivos, 2, 3… pixeles). Otra forma de expresarlo es "variación del nivel de grises". El primer paso del análisis matemático consiste en sumar las

* *E-mail: hclaus@fibertel.com.ar*

varianzas elevadas al cuadrado. De esto resulta que una vértebra con una estructura trabecular buena presenta una malla densa de trabéculas: alto número de estas, separadas por un reducido espacio y alta conectividad entre ellas. Si se proyecta esta estructura en un plano, se obtiene una imagen con gran variación aunque de baja amplitud entre pixeles. Por el contrario, una vértebra de un paciente osteoporótico presenta una trama trabecular abierta –menor número de trabéculas separadas por mayores espacios y baja conectividad– cuya proyección en un plano produce una imagen con menor variación pero de mayor magnitud. Estas distintas características microarquitectónicas pueden presentarlas dos vértebras con igual DMOa, si la vértebra del segundo ejemplo tiene trabéculas más gruesas a pesar de haber menor densidad en estas. Este proceso y el análisis matemático que sigue se conocen como variograma, del cual se obtiene un índice, en este caso el TBS, que tiene valores más altos en el primer ejemplo. Por lo tanto, una vértebra densitométricamente categorizada como osteoporótica o no puede presentar muy diversos valores de TBS.

Los fundamentos teóricos del TBS fueron confirmados experimentalmente en estudios *ex vivo* que correlacionaron parámetros microestructurales homologables a la histomorfometría obtenidos por microtomografía de alta resolución de vértebras con los correspondientes valores de TBS.[6] Se obtuvieron los siguientes coeficientes de correlación: 0,751 para el número de trabéculas, -0,643 para la separación entre trabéculas (a mayor separación de las trabéculas menor TBS) y la correlación más alta para la densidad de conectividad, 0,821.[6] La correlación con este último parámetro es particularmente importante por ser uno de los determinantes estructurales de mayor peso de las propiedades mecánicas del tejido óseo.[5]

Los estudios *ex vivo* que correlacionaron TBS vertebral con el respectivo comportamiento mecánico en distintos modelos de prueba de compresión no mostraron resultados tan lineales como con las propiedades estructurales.[7] Un estudio sobre L3 de cadáveres mostró un coeficiente de r = 0,64 con la rigidez, y la combinación de TBS más DMO no mejoró significativamente la predicción de la rigidez, mientras que sí lo hizo TBS asociado al contenido mineral óseo (CMO) y espesor trabecular: r = 0,89.[7] Otros estudios directamente no mostraron una correlación significativa entre TBS y distintos parámetros mecánicos como fuerza o estrés máximo, e incluso manifiestan dudas con respecto a qué es lo que realmente mide el TBS en el contexto de su capacidad predictiva de fracturas osteoporóticas primarias y secundarias.[8]

Aplicación clínica del TBS

El TBS ha sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años. Estas informan sobre su asociación con características demográficas de las poblaciones estudiadas como también con el riesgo de fractura de la población en general y en pacientes con diversas causas de osteoporosis secundaria. En el presente número de *Actualizaciones en Osteología* se publica un trabajo, el primero en la Argentina, que evalúa justamente la relación del TBS con fracturas prevalentes en mujeres posmenopáusicas.[9] Se trata de un estudio caso control de una cohorte histórica de mujeres posmenopáusicas. La principal conclusión es que el TBS puede contribuir en forma efectiva para la identificación de mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura independientemente de su DMO, en consonancia con lo reportado en otros estudios. Algunos resultados adicionales merecen ser comentados. Aun sin disponer de los datos crudos, la Figura 1 muestra que la distribución de los valores de TBS de los casos no es normal, lo que se expresa en la curva ROC con un escalón inicial, de manera que un TBS de 1,255 correspondiente aproximadamente al percentilo 15 de la población de estudio (24 de 159 pacientes) contiene casi la mitad de los casos, 14 de 30. El resto, 16 casos, se distribuyen en el 85% restante de

la población. Esto indicaría que habría un umbral a partir del cual el riesgo de fractura aumenta bruscamente. Este no es el desempeño que, como predictor de riesgo de fractura, evidencia el TBS en estudios poblacionales en los que el riesgo es continuo en toda la dispersión de valores de TBS de la población y que se expresa en RR/DS. Muy probablemente, estas diferencias con lo reportado en otros estudios estén relacionados con los siguientes factores: 1) tal como lo señalan los autores, no se trata de un estudio poblacional de mujeres posmenopáusicas sino de pacientes derivados para la evaluación de su DMO; 2) el número de la población estudiada y de casos es insuficiente; 3) el grupo de casos incluye fracturas de costillas, tobillo, tibia y "otras" (14/30), que no integran la categoría de fracturas osteoporóticas mayores. Estos dos últimos factores pueden relacionarse también con que los casos no tengan una DMO significativamente menor que los controles. Este análisis de los datos del trabajo solamente argumentan que los valores de TBS referidos a toda la población de estudio y a la de los grupos de controles y casos y la definición de mejor punto de corte no son extrapolables a la población en general y requieren ser confirmados con un mayor número de pacientes. No afectan la conclusión principal de que el TBS es un predictor de fractura independiente de la DMO.

Esta conclusión coincide con la vasta literatura sobre el tema. Es una primera evidencia necesaria pero no suficiente para la incorporación del TBS en su aplicación clínica. También deben ser considerados otros interrogantes, como la magnitud de su aporte para mejorar la estratificación del riesgo de los distintos tipos de fractura basado en los algoritmos ya existentes, su desempeño en poblaciones con características definidas y su contribución a la eventual elección de tratamientos y su monitorización.

Con la finalidad de presentar una perspectiva actual con respecto a la proyección clínica del TBS repasaremos sintéticamente los resultados de los estudios y conclusiones de las revisiones más citadas al respecto en la población de mujeres posmenopáusicas.[10-14]

Tanto en estudios transversales como longitudinales, el TBS tiene una potencia discriminativa para fracturas osteoporóticas mayores (vertebrales clínicas, cadera, húmero y muñeca) similar a la DMOa de columna pero menor que la DMOa de cadera o cuello femoral.[10] La capacidad predictiva del TBS es independiente de la DMO, por lo que un cálculo del riesgo basado en un *score* (índice) que combina DMOa de columna y TBS es superior al de cada uno de ellos.[10-13] Hay controversia en cuanto al efecto que tiene la incorporación de las fracturas prevalentes en estos modelos, pues mientras en el estudio de Manitoba[10] el TBS sigue teniendo importancia discriminativa, no es el caso del estudio OFELY.[11] Tanto la DMO de cadera como el TBS aisladamente o combinados tienen gradientes de riesgo más altos para la fractura de cadera que para las demás fracturas, por ejemplo gradiente de riesgo (RR/DS) para fracturas osteoporóticas mayores 1,67 y 1,76 para DMO y DMO+ TBS, respectivamente, mientras que los correspondientes RR/DS para fractura de cadera son 2,55 y 2,63, respectivamente. Un aspecto interesante del estudio OFELY es que el TBS es un instrumento de especial utilidad en pacientes con DMO en el rango osteopénico, la categorías con el mayor número de fracturas, ya que el 40% de los pacientes fracturados tenían un TBS que correspondía al tercilo inferior.[11] A su vez, el estudio Manitoba encuentra que los pacientes osteoporóticos en el tercilo inferior de los valores de TBS tienen un riesgo de fracturas seis veces mayor que los agrupados en el tercilo superior.[10] A pesar de estas particularidades del TBS, su asociación a la DMO no mejora sustancialmente el área bajo las curvas ROC que vinculan la sensibilidad con la especificidad, más estrictamente con los falsos positivos.[10 -13] Una recomendación importante de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica es que el TBS no debe emplearse aisladamente como única medida para decidir el tratamiento farmacológico. Por el momento, tampoco hay eviden-

cia de la eficacia de estos tratamientos en prevenir una fractura en pacientes cuyo riesgo fuera estimado empleando una combinación de criterios en los que el TBS fue el determinante. En cuanto al efecto sobre los resultados intermedios, los fármacos antirresortivos aumentan la DMO con mínimo efecto sobre el TBS, mientras que el teriparatida aumenta significativamente ambos.[12-13]

Recibido: agosto 2017.
Aceptado: septiembre 2017.

Referencias

1. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004; 34:195-202.
2. Genant HK, Engelke K, Prevrahl S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology* 2008; 47:9- 16.
3. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, et al. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *Magn Reson Imaging* 2008; 27:854-9.
4. Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D. Trabecular bone score (TBS) the new parameter of 2D texture analysis for the evaluation of 3D micro architecture status. ECR 2011/C-1961.
5. Fyhrie DP, Christiansen BA. Bone material properties and skeletal fragility. *Calci Tissue Int* 2015; 97: 213-228.
6. Hans D, Barthe N, Boutroy S, et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior Dual-Energy X-Ray absorptiometry acquisition, and 3-Dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitometry* 2011; 14:302-12.
7. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, et al. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2455-60.
8. Maquer G, Lu Y, Dall'Ara E, et al. The initial slope of the variogram, foundation of the trabecular bone score, is not or is poorly associated with vertebral strength. *J Bone Min Res* 2016; 31:341-6.
9. Galich AM, Maffei L, Premrou V, et al. Evaluación de *score* de hueso trabecular (TBS) en pacientes menopáusicas con y sin fracturas. *Actual Osteol* 2017; 13(1):9-16.
10. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Min Res* 2011; 26:2762-9.
11. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 77-85.
12. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach to osteoporosis evaluation in clinical practice: a consensus report of a European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) working group. *Bone* 2015; 78:216-24.
13. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular Bone Score: where are we now? *Joint Bone Spine* 2015; 82:320-5.
14. Silva CS, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture risk prediction by Non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions. Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitometry* 2015; 18:3098-330.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 96-103.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

EVALUACIÓN DE SCORE DE HUESO TRABECULAR (TBS) EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON FRACTURAS Y SIN ELLAS

Ana María Galich,[1*] Laura Maffei,[2] Valeria Premrou,[2] Adriana Frigeri,[3] Eduardo Vega.[4]

[1] *Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.* [2] *Consultorios Asociados Laura Maffei.* [3] *Centro SERES.* [4] *CESAN. Buenos Aires. Argentina*

Resumen

El *score* de hueso trabecular (TBS, *Trabecular Bone Score*) es una medición de la textura de los grises derivada de la evaluación del raquis por DXA y proporciona un índice de la microarquitectura ósea. Se ha demostrado que los valores bajos presentan capacidad para predecir fracturas. Nuestro objetivo fue evaluar si existían diferencias entre los valores de TBS de pacientes con fracturas frente a no fracturadas. Materiales y métodos: se revisaron 159 historias clínicas de mujeres menopáusicas que consultaron para evaluación de su salud ósea. Se consideraron los antecedentes autorreferidos de fracturas (Fx), la DMO de raquis, cuello femoral y fémur total y TBS. Resultados: treinta pacientes (18,9%) presentaron fracturas y en ellas se observó menor TBS (con Fx: 1,295±83 vs. sin Fx: 1,366±84, p<0,0001), menor índice de masa corporal (IMC) (con Fx: 23,7±1,9 vs. sin Fx: 25,7±4,2, p=0,02), sin diferencias en la edad (p=0,39), ni en valores de DMO (L1-L4 p=0,11, cuello femoral p=0,20 y fémur total p= 0,12). Muchas de las fracturas ocurrieron en pacientes sin osteoporosis por DXA. Conclusiones: el TBS aumentaría la capacidad de DXA para identificar a mujeres argentinas en riesgo de padecer fracturas sin tener osteoporosis densitométrica. Este es el primer trabajo realizado en la Argentina con medición de TBS.

Palabras clave: TBS (*Trabecular bone score*), microarquitectura ósea, DXA (densitometría de doble haz de rayos X), osteoporosis, riesgo de fractura.

Abstract

TRABECULAR BONE SCORE EVALUATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OR WITHOUT FRACTURES

Trabecular Bone Score (TBS) is a measure of the grey scale derived from DXA lumbar image and provides information about microarchitecture. It has been shown that low TBS values can predict fractures. Our objective was to evaluate if there are any differences between the TBS values in patients with fractures vs. non-fractures. Materials and methods: We reviewed 159 medical records of menopausal women who consulted for evaluation of their bone health. Self-reported fractures (Fx), spine BMD, femoral neck and total femur and TBS were evaluated. Results: thirty patients (18.9%) presented fractures and they showed lower TBS (with Fx: 1,295±0,083 vs. without Fx: 1,366±0,084, p<0.0001), lower body mass index (BMI) (with Fx: 23.7±1.9 vs. without Fx 25.7±4.2, p=0.02),

Dirección postal: Perón 4190- CABA, Argentina.
**E-mail: ana.galich@hospitalitaliano.org.ar*

without differences in ages (p=0.39) or in BMD values (L1-L4 p=0.11, femoral neck p=0.20 and total femur p=0.12). Some fractures occurred in patients without osteoporosis, as determined by DXA. Conclusions: TBS would increase the ability of DXA to identify Argentine women at risk for fractures without densitometric osteoporosis. This is the first work done in Argentina with TBS measurement.

Key words: *TBS (trabecular bone score), bone microarchitecture, DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry), osteoporosis, fracture risk.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad ósea que se caracteriza por el compromiso de la resistencia esquelética y que predispone a la aparición de fracturas por fragilidad.[1] La resistencia ósea está integrada por la densidad mineral (DMO), expresada en gramos por unidad de área o volumen, y la calidad ósea. En esta última participan la arquitectura, el remodelado, la acumulación del daño y la mineralización. La densidad mineral representa el 70% de la resistencia. La evaluación de la DMO por doble haz de rayos X (DXA) se usa habitualmente para el diagnóstico y para predecir el riesgo de fractura.[1] Se conoce que existe una fuerte relación entre la DMO baja y la incidencia de fracturas. Sin embargo, muchos individuos tienen fracturas con DXA levemente disminuida o aun normal, lo que indica la importancia de los otros factores que influyen en la resistencia, entre ellos la microarquitectura.[2] Actualmente la DXA permite estimar la microarquitectura a partir de la transformación de las imágenes 2D en 3D, mediante un cambio matemático, como ocurre con el *Trabecular bone score* (TBS).[3,4]

El TBS es un equivalente de la microarquitectura ósea. No es una medición directa de esta sino un parámetro de textura que evalúa la escala de los grises en las imágenes de la columna obtenida por DXA.[5, 6]

Nuestro objetivo fue evaluar los valores de TBS de un grupo de mujeres argentinas menopáusicas e investigar la posible existencia de diferencias entre el TBS de las mujeres con fracturas por fragilidad y el de aquellas sin fracturas.

Materiales y métodos

Se realizó el estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes menopáusicas que consultaron para evaluación de la masa ósea, entre los meses de marzo y junio de 2016. Se incluyeron 159 registros de historias clínicas en las que constaba la medición de la densidad mineral ósea (DMO) del raquis y de la cadera simultáneamente.

La DMO (g/cm^2) se determinó mediante DXA (Prodigy GE Lunar®, software 16 SP1) en el raquis lumbar (L1-L4), el cuello femoral (CF) y la cadera total (CT). El coeficiente de variación fue <1,0%. Los controles de calidad se realizaron siguiendo los protocolos habituales. Se usó el mismo equipo para el estudio de toda la población. Se evaluó el TBS usando TBS iNsight software versión 3.0, Med-Imaps®, obtenido luego del análisis de raquis y usando la misma región de interés que para DXA.

Se empleó el criterio de la Organización Mundial de la Salud para definir osteoporosis (T-*score* inferior o igual a -2,5 en raquis, cuello femoral o fémur total), osteopenia = T-*score* entre -1,0 y -2,5 y densidad mineral ósea normal con valores superiores a -1,0.

Se registraron los datos antropométricos (peso: kg y talla: m) y se calculó el índice de masa corporal (IMC kg/m^2). El antecedente de fracturas por fragilidad se determinó mediante el interrogatorio.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media±SD. En función de la distribución de los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov), la comparación entre los grupos se realizó con

la prueba de Mann-Whitney o t de Student. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman. Se consideró significativo con una p<0,05. Se usó la curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa de la prueba y el desempeño del TBS.

Resultados

La edad media de las 159 pacientes evaluadas fue 64,7±8,9 años, el IMC 25,3±4,1 kg/m^2, la DMO L1-L4:0,993±0,136 g/cm^2 (T-*score*: -1,56±1,13), el TBS 1,353±88, la DMO CF 0,797±0,097 g/cm^2 (T-*score* -1,54±0,80), la DMO CT 0,812±0,101 g/cm^2 (T-*score*: -1,55±0,84) (Tabla 1).

El 18,9% de las pacientes (n=30) refirió fracturas (Fx) y, en algunos casos, más de una. Estas fueron localizadas en: muñeca (n=11), costillas (n=4), vértebras (n=5), tobillo (n=6), tibia (n=2), húmero (n=2), codo (n=2) y otras (n=2). No se registraron fracturas de cadera.

De las 159 pacientes evaluadas, 32 (20,1%) tenían T-*score* en L1-L4 inferior a -2,5 y 19 (11,9%) en cadera total.

No hubo diferencias en la edad cuando se compararon las pacientes con fracturas vs. sin fracturas (con Fx: 65,96±10,65 años vs. sin Fx: 64,41±8,42 años, p=0,39).

El grupo con fracturas presentó un menor IMC (con Fx: 23,7±1,9 kg/m^2 vs. sin Fx: 25,7±4,2 kg/m^2, p=0,02).

No hubo diferencias en la DMO de L1-L4 (sin Fx: 1,002±0,141 g/cm^2 vs. con Fx: 0,957±0,106 g/cm^2, p=0,11), de CF (sin Fx = 0,801±0,101 g/cm^2 vs. con Fx = 0,776±0,07 g/cm^2, p= 0,20) ni de CT (sin Fx = 0,818±0,105 g/cm^2 vs. con Fx: 0,785±0,077 g/m^2, p=0,12), ni en sus correspondientes T-*score*: en L1-L4 (sin Fx: -1,50±1,17 vs. con Fx: -1,86±0,88, p=0,12), en CF (sin Fx: -1,50±0,85 vs. con Fx: -1,70±0,58, p=0,12) ni en CT (sin Fx: -1,51±0,88 vs. con Fx: -1,74±0,58, p=0,18) (Tabla 2).

Tabla 1. Características de la población general (n=159) con DMO en distintas regiones y Score de hueso trabecular (TBS)

Características	Resultados (media±SD)
Edad (años)	64,7 ± 8,9
IMC (kg/m^2)	25,3 ± 4,1
L1-L4 (g/cm^2)	0,993 ± 0,136
T-*score* raquis	-1,56 ± 1,13
TBS	1,355 ± 0,088
Cuello femoral (g/cm^2)	0,797 ± 0,097
T-*score*	-1,54 ± 0,80
Fémur total (g/cm^2)	0,812 ± 0,101
T-*score*	-1,55 ± 0,84
Fracturas % (n)	18,9 (30)

Tabla 2. Densitometría Ósea (DMO) y Score de hueso trabecular (TBS) en la población según la presencia (n=30) o no de fracturas (n=129) expresados como media ±DS

Características	Fracturadas (n=30)	No fracturadas (n=129)	Valor p
Edad (años)	65,96 ± 10,65	64,41 ± 8,42	0,3915
IMC(kg/m^2)*	23,7 ± 1,9	25,7 ± 4,2	0,02
L1-L4 (g/cm^2)	0,957 ± 0,106	1,002 ± 0,141	0,11
T-*score* L1-L4	-1,86 ± 0,88	-1,50 ± 1,17	0,12
TBS	1,295 ± 0,083	1,366 ± 0,084	<0,0001
C. femoral (g/cm^2)	0,776 ± 0,070	0,801 ± 0,101	0,20
T-*score* CF	-1,70 ± 0,58	-1,50 ± 0,85	0,12
Fémur total (g/cm^2)	0,785 ± 0,077	0,818 ± 0,105	0,12
T-*score* FT	-1,74 ± 0,58	-1,51 ± 0,88	0,18

*IMC= Indice de Masa Corporal

El TBS fue más alto en las que no sufrieron fracturas (sin Fx: 1,366±84 vs. con Fx: 1,295±83, p<0,0001) (Figuras 1 y 2).

Se observó correlación débil entre el TBS y la DMO L1-L4 (r=0,26; p=0,0007), de CF (r=0,17; p=0,03) y CT (r=0,21; p=0,006). No se observó correlación del TBS con el IMC (r=0,12; p=0,14).

La curva ROC para discriminación de fracturas según el valor del TBS tuvo un área bajo la curva = 0,7252 (95% IC 0,6191-0,831). Con el punto de corte establecido en 1,255, deriva en alta especificidad (0,92) (Figura 3).

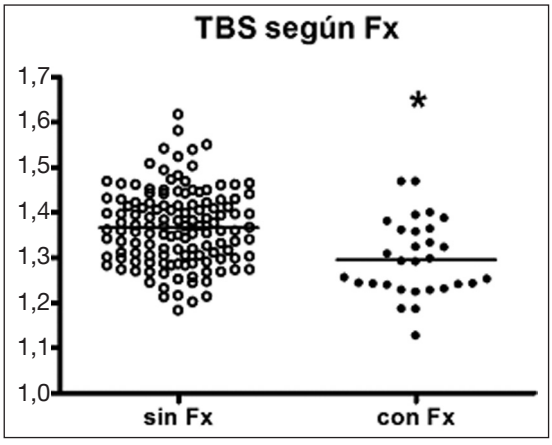


Figura 1. Valores individuales del Score de hueso trabecular –TBS– en pacientes sin fracturas (sin Fx) (1,366±0,084) y con fracturas (con Fx) (1,295±0,083) p<0,0001.

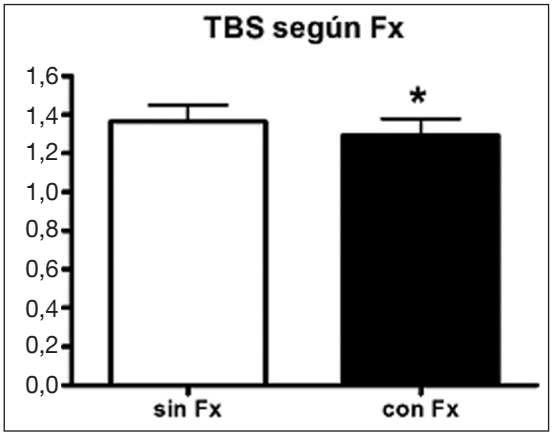


Figura 2. Score de hueso trabecular –TBS– en pacientes sin fracturas (1,366±0,084) y con fracturas (1,295±0,083) expresados como media ± DS (p<0,0001).

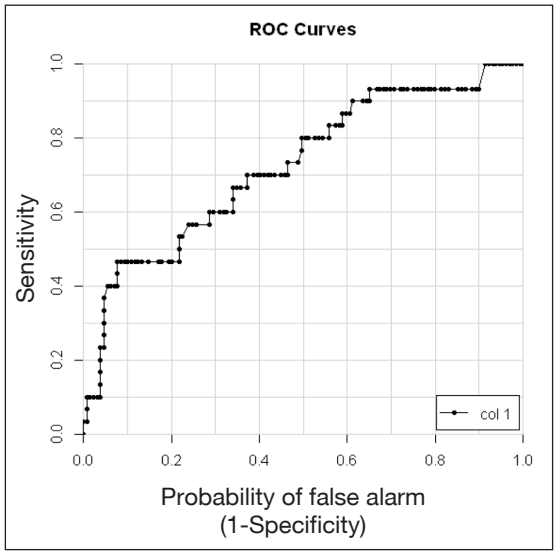


Figura 3. Curva ROC. Poder discriminatorio de fracturas del TBS para toda la población evaluada (159 mujeres menopáusicas). Área bajo la curva = 0,7252 (95% IC: 0,6194-0,831). Punto de corte = 1,255.Sensibiidad = 0,47 - Especificidad = 0,92.

Discusión

Hemos observado valores significativamente más bajos de TBS en las pacientes menopáusicas con fracturas por fragilidad. Varios estudios han demostrado que los individuos con fracturas mayores presentan un *score* (puntaje) de TBS más bajo que los no fracturados.[3,5] Por ello se ha postulado que el TBS podría ser usado para identificar correctamente a pacientes en riesgo no detectado por DXA y quienes presentarían deterioro de la microarquitectura.

La microarquitectura puede evaluarse por técnicas invasivas y muy específicas, como la histomorfometría ósea. Para ello es necesario realizar una biopsia de cresta ilíaca abarcando ambas corticales. Los resultados obtenidos en el sitio biopsiado se extrapolan a las vértebras y cadera.

También pueden usarse las técnicas no invasivas como la tomografía computarizada (TC) periférica de alta resolución (HRpQCT), la tomografía computarizada cuantitativa y la resonancia nuclear magnética (RNM), que informan sobre la microarquitectura pero no están

rutinariamente disponibles y cuyo uso clínico masivo está limitado por el alto costo.[6]

Recientemente se han mejorado el *software* y el *hardware* de los equipos DXA proporcionándoles más exactitud y precisión en las mediciones de la DMO. Además, permiten medir algunos datos de la anatomía ósea considerados factores de riesgo para fracturas independientes de la DMO, como la longitud de eje de la cadera, el área de sección cruzada, el momento de inercia, entre otros. Todos estos datos integran el "análisis de resistencia de la cadera". También por DXA es posible diagnosticar fracturas vertebrales mediante la VFA (valoración de alturas vertebrales o morfometría) usando para ello la clasificación de Genant.[7,8] En la actualidad, el desarrollo del TBS a partir de la DXA agrega una información adicional sobre la microarquitectura, permitiendo mejorar la detección de los pacientes en riesgo.[6,9]

La información del TBS es fácilmente obtenida a partir de la DXA. Puede realizarse en forma simultánea, en diferido e incluso evaluar a pacientes estudiados mucho tiempo antes y sin necesidad de ser revaluados, diferencia importante con la TC o la RNM.[3]

El fundamento de la medición del TBS se basa en que una microestructura trabecular densa, proyectada en un plano, genera una imagen que contiene un gran número de pixeles de poca amplitud. Inversamente, la proyección de una estructura porosa genera una imagen con pocos pixeles pero de gran amplitud. El variograma obtenido de esas imágenes permite estimar la estructura 3D. Los valores altos del TBS se asocian a mejor estructura ósea, mientras que es peor si los valores son bajos. De manera sencilla puede compararse con una vista aérea de un bosque. No se pueden discernir los elementos individuales del bosque (árboles) pero la vista aérea permite identificar las zonas con ausencia de elementos. De la misma manera, la DXA no puede reconocer cada una de las trabéculas óseas pero las áreas donde están ausentes pueden ser fácilmente percibidas. Los parámetros trabeculares no se miden directamente por DXA, solo se estima la calidad ósea.[3,4]

Los valores de normalidad propuestos para TBS, ≥1350, determinarían buena estructura ósea. Los TBS entre 1200 y 1350 fueron considerados indicadores de microestructura parcialmente degradada, en tanto los inferiores a 1200 se refieren a estructura definidamente degradada.[3] La International Society for Clinical Densitometry (ISCD) ha publicado en 2015 las guías para el uso clínico de TBS.[9]

Recientemente, la revisión de los pacientes, mayores de 20 años, del estudio NHANES 2005-2008 permitió observar que las mujeres blancas, a cualquier edad, tenían valores del TBS más elevados que otras razas.[10] Por lo tanto, también para el TBS, existirían patrones demográficos diferentes. Desconocemos si estos datos pueden ajustarse a nuestra población porque no se dispone de valores de referencia para la Argentina.

En cuanto a la correlación con otros métodos que evalúan la microarquitectura, Hans et al. –en un estudio de 30 vértebras lumbares de cadáveres humanos evaluadas con microtomografía de alta resolución y DXA con medición de TBS– ha encontrado una excelente correlación entre ambos métodos. Fue muy significativa para la conectividad trabecular ($r=0,821$, $p<0,0001$), el número de trabéculas ($r=0,751$, $p<0,0001$) y la separación trabecular ($r=-0,643$, $p<0,0001$). Este autor consideró que valores bajos del TBS indicarían microarquitectura débil o degradada, asociada a una baja conectividad y a una alta separación trabecular. En tanto los valores elevados reflejarían una microarquitectura fuerte, alta conectividad, pequeños espacios intertrabeculares y un mayor número de trabéculas.[11,12] Se destaca que *in vivo* las correlaciones entre estos parámetros pueden estar influidas por la heterogeneidad de los tejidos blandos y por la médula ósea, entre otros factores.

Varios estudios *in vivo* han examinado la correlación entre TBS, la densidad volumétri-

ca y los parámetros de microarquitectura en 3D y obtuvieron resultados variables. Un estudio en mujeres posmenopáusicas portadoras de hiperparatiroidismo primario mostró moderada correlación entre TBS lumbar y parámetros de microtomografía de alta resolución en tibia y radio.[13]

Las pacientes de nuestro estudio constituyen un grupo de mujeres posmenopáusicas jóvenes y atribuimos a ello la ausencia de fracturas de cadera, dado que estas ocurren en la Argentina a los 80 años aproximadamente.[14,15] En las pacientes estudiadas, el TBS fue estadísticamente diferente en las fracturadas frente a las no fracturadas y con un poder de discriminación superior a la DXA. El análisis de la curva ROC, método estadístico para determinar la exactitud de la prueba, con el punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad en 1,255 y con el área bajo la curva (AUC) de 0,7252 (95% IC: 0,6194-0,831), nos permitió establecer que el TBS tiene una capacidad aceptable para discriminar a los pacientes con deterioro de la microarquitectura.

Se ha descripto que el TBS presenta cambios relacionados con la edad. En un estudio de mujeres francesas se observó que los valores declinan a medida que la edad avanza; ese descenso es del 15% a partir de los 45 años y se hace más lento a partir de los 65.[5] La edad promedio de las mujeres de nuestra evaluación fue 65 años y los valores de TBS hallados en ellas fueron más altos que los referidos en la literatura como umbral para fractura, aproximadamente 1200. Probablemente nuestras pacientes, todas de raza blanca, tengan valores basales superiores, similar a lo recientemente publicado por Looker.[10] Es muy difícil comprender por qué los valores varían en los distintos estudios. Podría estar relacionado con los equipos y las distintas versiones de *software* usados para generar el TBS. Recientemente Kreuger ha observado que existe una pequeña diferencia en el TBS entre los equipos iDXA® y Prodigy®, probablemente relacionada con la alta resolución y mejor calidad de imágenes de iDXA.[16] Esto traería dificultad en las determinaciones seriadas y las limitaría a un mismo instrumento. Sería también importante tenerlo en consideración cuando se están tratando de establecer valores de referencia para una población.

Las fracturas por fragilidad, en nuestro estudio, fueron evaluadas a partir del interrogatorio. Es conocido que solamente un tercio de las fracturas vertebrales son clínicamente sintomáticas. Su presencia predice nuevas fracturas y, si aparecen luego de los 50 años, el individuo quintuplica el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales y duplica el riesgo de fractura de cadera.[17] En el actual estudio, retrospectivo, no hemos evaluado radiografías en todas las pacientes ni morfometría por DXA, por lo cual probablemente podría existir un mayor número de fracturas no registradas. En los portadores de fracturas vertebrales sin osteoporosis por DXA, Nassar y col. han demostrado que el TBS agrega información adicional a la DXA, relacionada con el índice de deformación vertebral.[18] Otros estudios longitudinales también demostraron que el TBS predice riesgo de fractura tanto en mujeres como en varones mayores de 40 años.[18]

Recientemente se ha indicado que el TBS incrementa la capacidad predictiva de fracturas cuando se combina con FRAX.[20,21] También ha demostrado su utilidad en la evaluación de causas secundarias de osteoporosis, como hiperparatiroidismo, corticoideoterapia crónica y diabetes.[11,22,23] En nuestro estudio no hemos considerado los datos bioquímicos y, por lo tanto, no discriminamos las causas de osteoporosis secundarias ni su relación con TBS ni FRAX. Tampoco hemos cuantificado la gravedad de las fracturas vertebrales y su relación con TBS debido al escaso número de estas.

La importancia del TBS ha sido puesta de manifiesto en la última Posición de Consenso de ISCD (International Society of Clinical Densitometry) de 2015.[9] En ella se estableció

que el TBS se asocia con riesgo de fractura vertebral, de cadera y fracturas mayores en mujeres menopáusicas y que, en varones de más de 50 años, se relaciona con las fracturas mayores y de cadera. También se recomendó no usarlo como único elemento para indicar terapéuticas ni para monitorizar a los pacientes tratados con bisfosfonatos. Nosotros, en este trabajo, no hemos considerado el tratamiento, ni aun en las pacientes con fracturas.

Una limitante de nuestro estudio es que la muestra no es representativa de la población general, porque las pacientes consultaron motivadas por su estado de salud ósea. Tampoco hemos considerado la presencia o no de fracturas morfométricas por radiografías. No obstante, observamos que, en este grupo de mujeres posmenopáusicas argentinas que referían fracturas previas, existía menor TBS sin diferencias en la DMO respecto de las no fracturadas.

En conclusión, el TBS asociado a la DMO podría incrementar la predicción del riesgo de fractura en nuestra población, especialmente en un riesgo intermedio como osteopenia, dado que el valor del TBS fue inferior en las pacientes con fractura por fragilidad.

Este es el primer estudio en la Argentina que demuestra la utilidad clínica del TBS en un grupo reducido de mujeres menopáusicas. Debido a que no contamos con valores de referencia para nuestra población, es necesario establecer, en mayor número de sujetos, el umbral teórico para predecir riesgo de fracturas y esto sería de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Recibido: abril 2017.
Aceptado: julio 2017.

Referencias

1. Consensus Conference. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
2. Siris ES, Chen TY, Abbott TA, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Interventions for Prevents Fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-12.
3. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 518-30.
4. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposal of use: Medimaps Groups, 2012.Available al. http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf. Accessed November 2, 2016.
5. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P,Cortet B. Trabecular Bone Score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteopor Int* 2012; 23: 1489-501.
6. Puche RC. El tejido óseo esponjoso y su evaluación por medio de imágenes. *Actual Osteol* 2013; 3: 277-87.
7. Genant H, Wu CY, van Kuijl C, Nevit MC. Vertebral fracture assessment using semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
8. Chou SH, Vokes ST. Vertebral Morphometry. *J Clin Densitomet* 2016; 19: 48-53.
9. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: The 2015 ISCD official positions part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* 2015; 18: 309-30.
10. Looker AC, Isfahani NS, Fan B, Shepherd JA. Trabecular Bone Scores and lumbar spine bone mineral density of US adults: comparison of relationships with demographic and body size variables. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2467-75.
11. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone Microarchitecture Assessed by TBS Predicts osteoporotic Fracture Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2762-9.
12. Hans D, Barthe N, Boutry S, Pothuaud L, Win-

zenrieth R, Krieg MA. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J Clin Densitom* 2011; 14: 302-12.

13. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular Bone Score (TBS)- A novel Method to Evaluated Bone Microarchitectural Texture in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1963-70.
14. Beratarrechea A, Diehl M, Saimovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech L. Mortalidad a largo plazo y predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actual Osteol* 2011; 7: 9-18.
15. Ercolano MA, Drnovsek M, Gauna A. Fractura de cadera en hospitales públicos de la Argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012; 49: 3-11.
16. Krueger D, Libber J, Binkley N. Spine Trabecular Bone Score Precision, a Comparation between GE Lunar standard and high resolution densitometers. *J Clin Densitom* 2015; 18: 226-32.
17. Adams J. Opportunistic identification of Vertebral fractures. *J Clin Densitom* 2016; 19: 54-62.
18. Nassar K, Paternotte S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C, Briot K. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fracture in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range. *Osteoporos Int* 2014; 25: 243-9.
19. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score. A new DXA-Derived measurement for Fracture risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017; 46: 153-80.
20. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2271-7.
21. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 940-8.
22. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score on older women. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1773-80.
23. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 602-9.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 104-115.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

DESARROLLO DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEONECROSIS DE MAXILAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO CRÓNICO CON AMINOBISFOSFONATOS

Mario Ricardo Davison,[1] Leonardo Lyardet,[1] Mariana Preliasco,[1] Graciela Yaful,[2] Perla Torres,[2] Francisco Durán,[3] Gretel Gisela Pellegrini,[3] Walther Zabala,[4] Susana Noemí Zeni.[3]*

[1] *Facultad de Odontología y* [2] *Facultad de Veterinaria. Universidad Nacional de Río Negro.* [3] *Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. INIGEM (CONICET-UBA).* [4] *Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de Cuyo.*

Resumen

La osteonecrosis de maxilar asociada a aminobisfosfonatos (BRONJ) constituye un efecto secundario del tratamiento crónico con los más potentes. Un modelo experimental permitiría determinar la patogenia de dicha alteración. La oveja presenta características orales y del metabolismo óseo similar al humano y permite realizar manipulaciones bucales. Se evaluaron cambios clínicos, remodelación ósea y masa ósea maxilar en ovejas hembras adultas tratadas con zolendronato (ZOL), durante 22 meses y utilizando dosis equivalente al tratamiento de neoplasias. Seis ovariectomizadas (OVX) recibieron ZOL; 5 OVX y 4 SHAM (control) recibieron solución fisiológica. Al inicio, 4 y 22 meses se evaluó calcemia, fosfatemia, *crosslaps* (CTX) y fosfatasa alcalina ósea. Al final, se evaluó contenido mineral óseo de la hemimandíbula superior (CMO: mg/cm^2). Al final del estudio, CTX disminuyó significativamente en ZOL ($p<0,05$) sin diferencias entre SHAM y OVX. En maxilar, los contenidos de Ca y P (g/g tejido) y CMO (g/cm^2) disminuyeron en OVX vs. SHAM ($p<0,05$) y solo Ca y CMO respecto de ZOL ($p<0,05$). ZOL incrementó el contenido de Ca y CMO, mientras que el de P permaneció significativamente disminuido respecto de SHAM. La sobrevida en SHAM y OVX fue del 100% y en ZOL 77% (2 muertes); 2 ovejas del grupo ZOL presentaron necrosis de maxilar. Conclusiones: fue posible obtener desarrollo de BRONJ por tratamiento crónico con ZOL, el cual redujo notablemente la resorción y, según la relación Ca/P, posiblemente haya afectado la mineralización ósea.
Palabras clave: osteonecrosis de maxilar asociada a bisfosfonatos, ovejas, ácido zoledrónico, remodelación ósea, crosslaps.

Abstract

EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEONECROSIS OF THE JAW ASSOCIATED TO CHRONIC TREATMENT WITH AMINOBISPHOSPHONATES

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a complication of chronic treatment with the most powerful aminobisphosphonates (BPs). An experimental animal model would allow to determine the pathogenesis of this complication. Ewes ex-

* *E-mail: snzeni@hotmail.com*

hibit similar oral cavity characteristics and bone metabolism as humans, and they are suitable for oral cavity interventions. We examined herein the clinical manifestations, bone remodeling status, and maxillary bone mass in adult female ewes treated with zoledronate (ZOL) for 22 months. Six ovariectomized (OVX) ewes received ZOL; and 5 OVX and 4 SHAM animals received saline solution. At the start of the experiment, and at the 4 and 22 month-time points serum Ca, P, crosslaps (CTX), and bone alkaline phosphatase were measured. Bone mineral content (BMC) of the superior hemimandible was measured at the end of the experiment. At this time point, CTX was significantly decreased only in the ZOL group (p<0.05). Ca and P content (g/g tissue) and BMC in the mandible were significantly decreased in the OVX group compared to SHAM animals (p<0.05) and only Ca content and BMC were decreased when compared to ZOL (p<0.05). ZOL treatment increased the Ca content and BMC, whereas the P content remained low compared to the SHAM group (p<0.05). All ewes from the SHAM and OVX groups and 77% of the animals from the ZOL group survived until the end of the experiment, whereas two ewes of ZOL group exhibited BRONJ. Conclusion: under our experimental conditions, it was possible to induce BRONJ by the chronic ZOL administration, which in turn induced a high reduction in bone resorption as well as possibly impaired bone mineralization, based on the Ca/P ratio in the mandible.
Key words: *bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw, sheep, zoledronic acid, bone remodeling, crosslaps*.

Introducción

Los bisfosfonatos (BP), análogos del pirofosfato, constituyen los principales agentes anticatabólicos utilizados en el tratamiento de las patologías óseas caracterizadas por una excesiva resorción osteoclástica. En este sentido se utilizan como terapia en osteoporosis posmenopáusica y enfermedad de Paget, y en el tratamiento de neoplasias tales como hipercalcemias tumorales o asociadas a metástasis óseas. Por su estructura presentan una gran avidez por la fase mineral de hidroxiapatita, a la que se unen en los sitios metabólicamente activos, suprimiendo la actividad osteoclástica.[1] La potencia farmacológica de los BP varía enormemente; en la actualidad, el ácido zoledrónico (ZOL) es el que presenta mayor potencia relativa, por lo cual, una vez incorporado al hueso, puede persistir en él hasta 10 años.[2] El uso crónico de dichos fármacos, especialmente los más potentes, ha dado lugar a efectos colaterales negativos como la osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento crónico con BP (de sus siglas en inglés: BRONJ). Su frecuente localización podría deberse al estrés fisiológico al que se encuentra sometida dicha área ya que el maxilar, respecto del resto de los huesos del organismo, es una región particularmente susceptible de acumular BP. Este efecto se debe al hecho de que la remodelación ósea en maxilar es aproximadamente 10 veces más rápida que la que se produce en los huesos largos del esqueleto.[3] Por otra parte, la fuerza masticatoria somete a los huesos maxilares a frecuentes microtraumatismos, lo cual estimula la remodelación.[4] Asimismo, las manipulaciones dentales producen un microambiente único en el sentido de que se expone hueso al medio externo en presencia de una microflora oral que podría contribuir al desarrollo de infecciones. Los BP también afectan

el funcionamiento de las células epiteliales y de aquellas implicadas en la respuesta inmunitaria (p. ej., macrófagos y otras células del sistema inmunitario).[5] Si bien el mecanismo patológico no está aún dilucidado, se postula que la pronunciada disminución de la remodelación ósea y la acción antiangiogénica de dichas drogas, junto a las manipulaciones dentales y el efecto sobre la respuesta inmunitaria, serían factores de riesgo que contribuirían al desarrollo de BRONJ.[6]

El estudio de la etiología de BRONJ en los seres humanos es complicado debido a la existencia de factores confundidores que usualmente son irrelevantes en modelos animales. Estos últimos proporcionan un material experimental uniforme y, si bien existen modelos de BRONJ, en la mayoría, si no en todos ellos, los animales no solo fueron expuestos a BP sino también a otros fármacos como glucocorticoides, lo cual puede adicionar factores de riesgo para dicha patología.[7-9]

La oveja es un animal mediano, dócil, fácil de mantener y manejar y relativamente barato comparado con otros animales del mismo tamaño. Dichos animales son aceptados como modelo experimental en el estudio de múltiples aspectos relacionados con la investigación del metabolismo óseo, por el hecho de presentar similitudes con el ser humano en cuanto a peso, tamaño y características mecánicas del esqueleto. Además es posible obtener una cantidad suficiente de muestras biológicas como sangre y orina y pueden realizarse múltiples extracciones de biopsias de cresta ilíaca.[10] Otros factores hacen también efectivo su uso en el estudio de patologías orales. En este sentido, la oveja presenta molares y premolares y desarrolla periodontitis por bacterias orales patógenas similares a las del ser humano, y el maxilar es lo suficientemente grande como para permitir procedimientos quirúrgicos.[11,12]

La hipótesis del presente estudio utilizando ZOL como monoterapia fue que los cambios orales que pudieran producirse se deberían exclusivamente al efecto del tratamiento con el BP. En el presente estudio experimental se replicaron en ovejas hembras varios de los factores de riesgo asociados a los reportes clínicos de BRONJ: pérdida de masa ósea por caída en los niveles estrogénicos, administración intravenosa de un BP con elevada potencia relativa por un largo período de tiempo y manipulación oral por extracción dentaria. El objetivo fue evaluar la posibilidad de desarrollar BRONJ debido a la acumulación de BP en forma espontánea o por manipulaciones orales (extracción dental), tratando de dilucidar alguno de los mecanismos implicados en el desarrollo de la patología ósea, que preocupa a odontólogos y profesionales de la salud en general.

Materiales y métodos

Fármacos

El ácido zoledrónico (ZOL) fue gentilmente provisto por Gador Argentina (S.A.). Las dosis suministradas fueron equivalentes a las que se utilizan en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con mieloma.[13] Una dosis mensual de 4 mg ZOL (equivalente a 66 µg/kg para un peso corporal de 60 kg) fue administrada en ayunas por inyección en la vena yugular. No se utilizaron supresores del sistema inmunitario ni ninguna otra droga que pudiera afectar el desarrollo de BRONJ.

La lidocaína al 2% se utilizó como suplemento de anestesia local para realizar la extracción dental solo en el caso de que fuera necesario.

Para realizar los procedimientos quirúrgicos se indujo anestesia general mediante inyección intramuscular de ketamina y xylacina (100 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente) (Holliday Scout S.A., Buenos Aires, Argentina), siguiendo el protocolo estandarizado para este tipo de intervención.[14] Asimismo, en el proceso posoperatorio se utilizaron antibióticos en forma subcutánea (ampicilina, 12,5 mg/kg) y, cuando fue necesario, un analgésico para controlar el dolor

Animales

Se utilizaron 15 ovejas hembras adultas sanas de raza Corriedale, de la zona del Valle Medio, Río Negro, con una edad comprendida entre 3 y 5 años y un peso aproximado de 30 a 45 kg. Se ubicaron en la Chacra Experimental de la Universidad Nacional de Río Negro y se mantuvieron bajo condiciones extensivas. El agua y la alimentación fue suministrada "ad libitum", utilizando una dieta a base de pasturas coasociadas de alfalfa, gramíneas y agropiro para cubrir todos los requerimientos nutricionales de dichos animales.

En el presente estudio se observaron los lineamientos estándares aceptados, siguiendo las normas para el cuidado y uso de animales de experimentación en concordancia con las Guías Éticas Internacionales. Los animales fueron mantenidos, examinados y luego sacrificados por veterinarios autorizados para el manejo de animales por el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), los que se encuentran regulados bajo estrictas normas sanitarias ambientales.

Diseño experimental

Con el objeto de disminuir los niveles estrogénicos y provocar osteopenia, 11 animales fueron sometidos a una ovariectomía (OVX) bilateral bajo anestesia general con monitorización cardíaca y respiratoria. Una vez que los ovarios fueron localizados, se los removió. Al resto de los animales (n=4) se les practicó una operación simulada (SHAM) y se los utilizó como control; los oviductos fueron ligados para prevenir embarazos accidentales durante el estudio. Para acceder al tracto reproductivo, el equipo de veterinarios practicó a cada animal una laparotomía en el flanco izquierdo.

Al segundo día poscirugía, los animales fueron divididos en grupos y tratados de acuerdo con el esquema siguiente:

1. OVX: animales OVX que recibieron solución fisiológica (SF) (n=5)

2. ZOL: animales OVX que recibieron ácido zoledrónico (n=6)

3. SHAM: animales controles SHAM que recibieron SF (n=4).

En ayunas y antes de la infusión de ZOL o SF se extrajo sangre de la vena yugular en forma mensual durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego a intervalos de 3 meses. A los 12 meses a todos los animales se les realizó la exodoncia del 1.er molar superior bajo anestesia general.

El estudio continuó hasta los 22 meses cuando todos los animales fueron sacrificados por los veterinarios autorizados por el SENASA, siguiendo las guías de buenas prácticas experimentales. Al sacrificio se extrajeron los maxilares y las tibias a las cuales se les practicó Rx en el sitio de extracción del diente y, a ambas, densitometría ósea.

Metodología empleada

Evaluación clínica, peso corporal, estado dental y examen periodontal

La evaluación clínica fue llevada a cabo cada 3 días por el equipo de veterinarios, mientras que el peso corporal fue controlado semanalmente. En dicha evaluación se tomaron en cuenta el estado general y los cambios clínicos producidos en la mucosa oral, así como la posible pérdida de piezas dentarias.

Los secuestros óseos y el desarrollo de osteonecrosis fueron confirmados por odontólogos y patólogos veterinarios de la Universidad. Las evaluaciones odontológicas se realizaron macroscópicamente en forma trimestral hasta la exodoncia del primer molar y luego mensualmente hasta la finalización del estudio. Se adaptó la clasificación de Ruggiero y col. para determinar la presencia y estadio de BRONJ en los animales de experimentación utilizados en este estudio: estadio 0: falta de exposición de hueso necrótico pero presencia al final del estudio de cambios radiográficos tales como procesos apicales y secuestros óseos; estadio 1: hueso expuesto o necrótico o fístulas que lleguen al hueso sin signos de infección; estadio 2: hueso expuesto

o necrótico o fístulas que lleguen al hueso asociadas a infección evidente y eritema en la región de hueso expuesto con o sin drenaje purulento o signos de infección, y estadio 3: hueso expuesto o necrótico o fístulas que lleguen al hueso asociadas a infección evidente y eritema en la región de hueso expuesto con signos de infección y más de 1 de los siguientes hallazgos: hueso expuesto o necrótico con una extensión más allá de la región del hueso alveolar, fístula extraoral, osteólisis que se extiende al borde inferior del maxilar o piso de seno.[15]

Densitometría ósea

La densitometría de los maxilares se determinó "ex vivo" al final de la experiencia utilizando un densitómetro Lunar DPX Alfa, radiación Lunar Corp.®, Madison, WI, Estados Unidos), provisto de un software para pequeños animales. Se evaluó el contenido mineral óseo (g/cm^2).

Todas los maxilares fueron analizadas utilizando el mismo tipo de exploración. La precisión del software fue evaluada por la medición de un mismo maxilar cinco veces con reposición entre dos exploraciones en el mismo día. El coeficiente de variación del contenido mineral óseo (CMO) (g/cm^2) fue del 3%.

Histología de cresta ilíaca

A los 4 meses y al final de la experiencia se realizó una biopsia de cresta ilíaca bajo condiciones estandarizadas. Cada biopsia ósea fue extraída con un sacabocado conformando una forma cilíndrica de 8 mm de diámetro. La biopsia se llevó a cabo a 1,5 cm del borde de la cresta ilíaca y a 2,5 cm del borde lateral de dicha cresta ilíaca. El material extraído fue procesado de acuerdo con los estándares actuales para lo cual fue fijado en formol *buffer* y descalcificado en EDTA 10% para su posterior inclusión en parafina. En cortes coloreados con hematoxilina-eosina y en un área determinada de hueso esponjoso se evaluó el volumen óseo (VO/VT) (%) como porcentaje de tejido óseo en relación con el volumen total.

Determinaciones bioquímicas

En suero se evaluó calcemia por espectrofotometría de absorción atómica, a 423 mm, empleando cloruro de lantano (concentración de 6500 ppm) como supresor de interferencias. El equipo utilizado para la medición fue un espectrofotómetro de absorción atómica GBC 902 de doble haz con llama de aire-acetileno. El coeficiente de variación (CV) intraensayo fue de 0,9% y el interensayo de 1,2%. La fosfatemia se evaluó por colorometría UV a 420 nm utilizando un ensayo comercial (BioSystems, Argentina), evaluando el desarrollo de color con un espectrofotómetro UV visible Metrolab 2100®. El CV intrasensayo fue de 1,3% y el CV interensayo de 2,9%. La fosfatasa alcalina ósea (FAO) se midió mediante un ensayo comercial (Fosfatasas Alcalinas, Wiener optimizado) previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo, por espectrofotometría a 520 nm. La reactividad cruzada con la isoforma fosfatasa alcalina hepática fue inferior al 5%. Los CV intraensayo e interensayo fueron de 4-8% y 6-8%, respectivamente.

El telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (βCTX) fue determinado mediante un inmunoensayo de competición proteica (Crosslaps, Nordic Bioscience Diagnostics A/S®). Dicho método es específico para el octapéptido del telopéptido C terminal de la cadena α1 del colágeno tipo I (glu-lis-ala-his-asp-gli-gli-arg = péptido CTX). La absorbancia se midió mediante un lector de microplacas (Microplate reader Metrolab 980®) a 450 nm. El límite de detección fue de 2,0 ng/ml. El CV intraensayo fue de 5,6 al 9,2% y el CV interensayo entre 10,5 y 14,8%.[16]

Estudios radiográficos

Al final del estudio se realizó una radiografía panorámica de la hemimandíbula izquierda de cada uno de los animales utilizando un equipo odontológico de Rx.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media ± error estándar (desvío estándar) o mediana, máximos o mínimos según la distribución de las muestras. La normalidad y la homogeneidad de las varianzas fueron evaluadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la de Levene, respectivamente. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante ANOVA de un factor utilizando la prueba "ad hoc" de comparaciones múltiples para demostrar diferencias significativas entre los grupos. Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS® (SPSS para Windows, 8.ª versión), considerando que dos muestras son diferentes cuando el valor de p fue <0,05.

Resultados

Examen clínico y análisis antropométricos

En los animales SHAM y OVX, la sobrevida fue del 100% mientras que en el grupo tratado con ZOL fue del 77% (4/6). La muerte de las dos ovejas ocurrió durante el último mes de la experiencia, en un caso por insuficiencia renal y en el otro por diarrea. El estado cianótico de las mucosas se incrementó en el siguiente orden: SHAM < OVX < ZOL (Tabla 1). En todos los animales de los grupos SHAM y OVX, la cicatrización en el sitio de extracción dentaria fue normal y luego de la intervención no se observó ulceración, hueso expuesto ni signos inflamatorios en el sitio de extracción o en otra región del maxilar. Contrariamente, en todos los animales del grupo ZOL existió un retraso en la cicatrización en el sitio de extracción dentaria; asimismo, signos inflamatorios y hueso necrótico por infección con especies de *Actinomyces* se observaron en 2/6 ovejas del grupo ZOL (33%) (véase Tabla 1). Respecto de los signos inflamatorios, es importante mencionar que solo pudieron evidenciarse luego del cuarto mes de realizadas las manipulaciones odontológicas. Asimismo, la presencia de hueso expuesto se observa en la figura 1. Por otra parte, la comparación de Rx panorámica realizada al final del estudio con la fotografía correspondiente mostró resultados compatibles (Figuras 1 y 2 C). En este sentido, si bien radiográficamente

Tabla 1. Signos clínicos y datos antropométricos

	SHAM	OVX	ZOL
Peso corporal inicial (kg)	33±2	34±4	35±2
Peso corporal final (kg)	30±6	31±5	33±4
Peso de maxilar (g)	161,4±8,6	142,8±1,2**	185,1±9,7*,**
Mucosa cianótica (al año)	-	-/+	++
Sobrevida	100%	100%	77%
Necrosis de mandíbula	NO	NO	SÍ (2/6)

(*): p<0,05 comparado con el grupo OVX+Vh (**): p<0,05 comparado con el grupo SHAM.

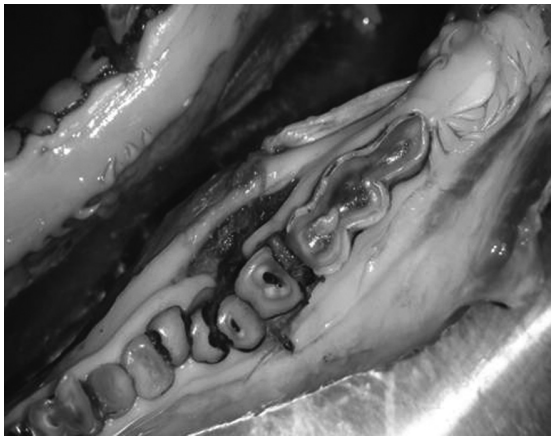


Figura 1. Foto del maxilar de las ovejas en la cual se observa la presencia de hueso expuesto e infección por *Actinomices spp.*

no se pueden evaluar las corticales lingual y vestibular, se observa un comportamiento normal tanto en los animales SHAM como OVX, mientras que el análisis correspondiente a los animales con BRONJ mostraron un proceso apical que envuelve a los 3 molares inferiores, con disrupción de las corticales alveolares.

No se observaron diferencias en el peso corporal (PC) entre los tres grupos estudiados, tanto al inicio como al final del estudio. Al final del estudio, el peso del maxilar fue significativamente menor en el grupo OVX (142,8±1,2) ($p<0,05$), sin diferencias entre los grupos SHAM y ZOL (161,4±8,6 y 180,1±9,7) (véase Tabla 1).

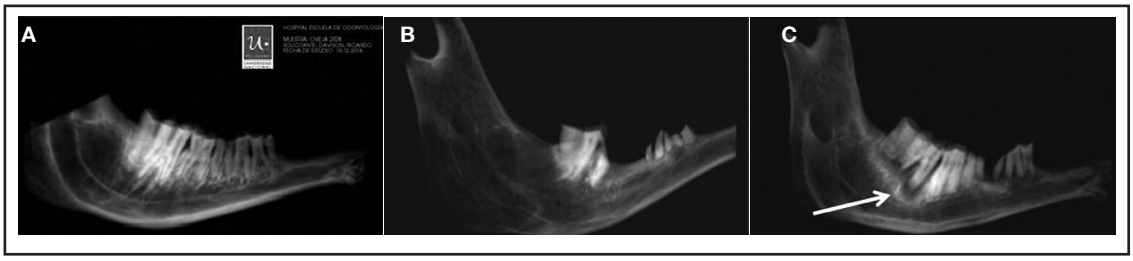
Análisis bioquímicos

Todos los grupos presentaron similares valores bioquímicos al inicio del estudio, mientras que algunas diferencias significativas fueron observadas al 4.º mes de tratamiento y al final del estudio (Tabla 2). En los tres grupos, los niveles de Ca sérico (sCa) disminuyeron significativamente comparados con los niveles basales ($p<0,05$), sin diferencias entre los 3 grupos al final de la experiencia. Los niveles de fosfatemia (P) se incrementaron significativamente en el grupo OVX al 4.º mes de tratamiento, comparados tanto con los niveles basales como con los otros 2 grupos estudiados ($p<0,05$). El P no mostró diferencias entre los grupos SHAM y ZOL al 4.º mes ni entre los tres grupos estudiados al final del estudio. En los tres grupos, los niveles de FAO mostraron una tendencia a ser menores al final del estudio, sin observarse diferencias significativas entre los distintos grupos (Tabla 2). Los niveles de CTX se incrementaron en los animales OVX al 4.º mes comparados tanto con los niveles basales como respecto de los otros dos grupos ($p<0,05$); asimismo, los niveles de CTX del grupo OVX mostraron una reducción significativa al final del estudio comparados con el 4.º mes, aunque permanecieron significativamente mayores que los niveles basales ($p<0,05$). Los niveles CTX disminuyeron significativamente en forma progresiva en el grupo de animales ZOL ($p<0,05$). Al final de la experiencia, los niveles de CTX fueron significativamente menores en el grupo ZOL frente a los de los grupos SHAM y OVX ($p<0,05$), los que no mostraron diferencias entre ellos.

Tabla 2. Determinaciones bioquímicas durante el estudio

	Basal	Al 4.o mes	Al final
Calcio sérico (mg/dl)			
SHAM	9,7 ± 0,1	9,5 ± 0,2	9,2 ± 0,3*
OVX	9,1 ± 0,3	9,4 ± 0,2	8,9 ± 0,4*
ZOL	9,2 ± 0,4	9,1 ± 0,3	8,9 ± 0,3*
Fosfato sérico (mg/dl)			
SHAM	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,2	4,3 ± 0,4
OVX	4,6 ± 0,3	5,6 ± 0,3*,**,***	4,0 ± 0,4#
ZOL	4,7 ± 0,5	4,9 ± 0,2	4,0 ± 0,2
Fosfatasa alcalina ósea (mg/dL)			
SHAM	66,0 ± 4,2	64,7 ± 9,2	51,5 ± 3,1#
OVX	65,0 ± 4,7	69,3 ± 5,1	58,3 ± 0,6#
ZOL	62,3 ± 3,6	58,4 ± 2,9	50,8 ± 3,4#

(*): $p<0,05$ comparado con los niveles basales; (**): $p<0,05$ comparado con el grupo control; (***): $p<0,05$ comparado con el grupo ZOL (#): $p<0,05$ final vs. 4.o mes de tratamiento.



Figuras 2 A, B y C. Radiografías panorámicas correspondientes al maxilar inferior izquierdo de ovejas pertenecientes a los grupos SHAM (A), OVX (B) y tratada con ZOL (C). La flecha en la figura 2C señala el proceso apical.

Análisis en maxilar

Al 4.º mes de estudio, los porcentajes de Ca y P (g/100 g de tejido) fueron similares en OVX y ZOL, los que a su vez fueron significativamente menores que en el grupo control ($p<0,05$). Al final del estudio, el contenido Ca y P (g/100 g de hueso) del maxilar del grupo OVX fue significativamente menor ($p<0,05$) respecto del grupo control y solo el contenido de Ca respecto del grupo ZOL. El contenido de Ca fue significativamente mayor y el de P significativamente menor en el grupo ZOL respecto del control (Figura 3). La relación Ca/P en maxilar no mostró diferencias a los 4 meses; sin embargo, al final de la experiencia la relación fue similar en los grupos OVX y control (1,49±0,28 y 1,41±0,34, respectivamente), los cuales resultaron significativamente menores que en el grupo ZOL (1,65±0,35) ($p<0,05$).

El CMO (mg/cm^2) en la hemimandíbula del grupo OVX fue significativamente menor, mientras que el del grupo ZOL fue significativamente mayor que el observado en los animales SHAM ($p<0,05$) (Figura 4).

Los valores de VO/VT% a los 4 meses no presentaron diferencias entre los grupos estudiados. Al final de la experiencia el VO/VT% de los grupos SHAM y OVX fue significativamente menor que en el grupo ZOL (48±5 y 47±9 vs. 57±7, respectivamente; $p<0,05$).

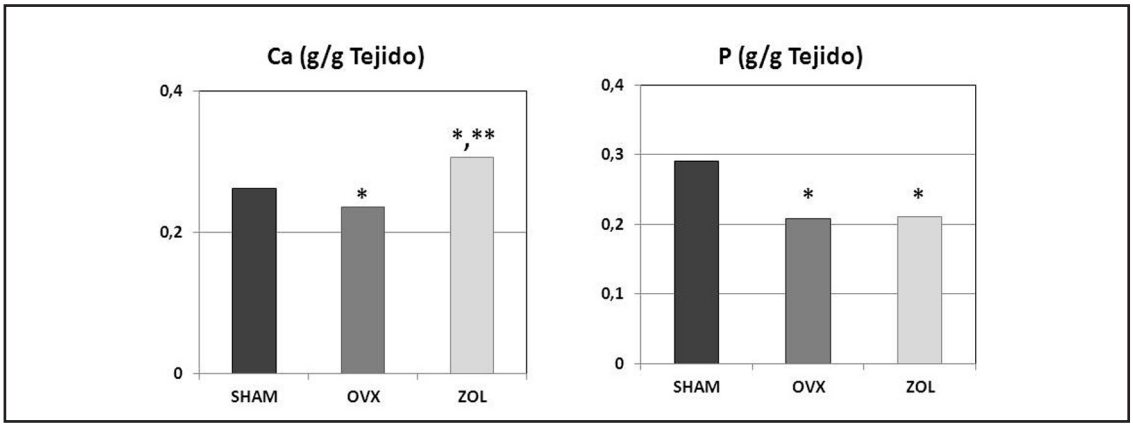


Figura 3. Contenido de Ca y P en maxilar al final del estudio.

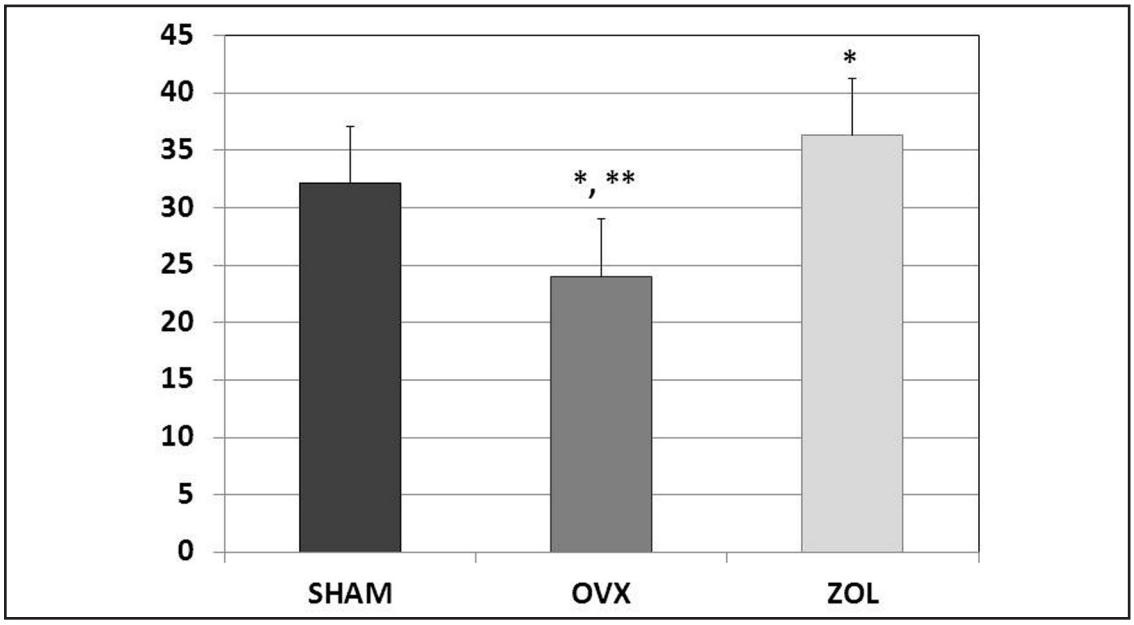


Figura 4. Contenido mineral óseo en la hemimandíbula izquierda por DXA "ex vivo". mg/cm^2.

Discusión

El tratamiento con BP para osteoporosis y otras patologías óseas es actualmente el de elección. Sin embargo, en los últimos años se han desencadenado efectos secundarios, entre los que se encuentra BRONJ, por el tratamiento crónico con BP, especialmente los más potentes. A pesar de las numerosas publicaciones que asocian los BP con la ONJ, el papel exacto de dichos fármacos en la patofisiología de tal condición aún permanece sin clarificar.[17]

La mayoría de los casos de BRONJ fueron inicialmente documentados en pacientes que recibían altas dosis de BP por vía endovenosa para el tratamiento/prevención de neoplasias.[18] Si bien la incidencia es hasta el momento escasa, se debe recordar que los BP son los fármacos antirresortivos que con mayor frecuencia se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis. En consecuencia, dicha incidencia posiblemente aumente en el futuro, a medida que transcurra el tiempo, ya que uno de los factores implicados en el desarrollo de tales efectos negativos está relacionado con la duración del tratamiento con BP. En este sentido, se ha documentado que existe un número creciente de casos de BRONJ en pacientes tratados con BP por osteoporosis.[7,19]

Los modelos animales son útiles para entender varios aspectos del mecanismo patológico de BRONJ, así como para establecer estrategias de prevención y tratamiento. Los modelos deberían indefectiblemente mimetizar la presentación clínica de dicho efecto secundario. La mayoría de las investigaciones en este campo han sido realizadas en ratas. Aunque dichos roedores son menos costosos y más fáciles de mantener, tienen varias desventajas. Una de ellas es que comúnmente existen cofactores adicionales en el desarrollo de BRONJ, que incluyen traumatismos dentales y enfermedad periodontal. En este sentido, la rata es demasiado pequeña como para llevar a cabo intervenciones orales, y los animales adultos, además, desarrollan cementosis, el hueso cortical no contiene sistema harversiano y no presentan recambio intracortical, el cual desempeñaría un papel importante en el desarrollo de BRONJ. La oveja es un animal mediano que presenta varias ventajas: genéticamente está más cercano al ser humano que

los roedores; la tasa metabólica es similar a la del hombre, presenta remodelación haversiana y, como la mujer, la oveja tiene menarca y ciclos ovulatorios frecuentes y regulares.[20] El metabolismo óseo de la oveja OVX se asemeja al de la mujer durante los primeros años de la menopausia y los productos de la actividad osteoblástica y osteoclástica (p. ej., osteocalcina, CTX) están claramente definidos. Respecto de la cavidad oral, la pérdida de hueso que se produce por OVX se acompaña de pérdida de hueso oral; además, las ovejas desarrollan periodontitis y, especialmente, son lo suficientemente grandes como para realizarles intervenciones odontológicas.[7,10-12]

En la literatura se pueden encontrar varios modelos de BRONJ tanto en animales pequeños (roedores) como en animales medianos (perros, cerdos mini y ovejas); sin embargo, en todos ellos –a excepción de uno que no lo especifica fehacientemente–[21] se coadministraron otros fármacos que adicionalmente podrían haber contribuido a aumentar la incidencia de BRONJ. El presente modelo experimental evaluó específicamente el papel del ZOL como monodroga, en los cambios asociados en la cavidad oral que pudieran producirse, al utilizar un esquema clínico similar al usado en pacientes oncológicos.[13] Si bien no todos los animales desarrollaron BRONJ, pudo determinase su presencia en dos de los animales tratados por largo tiempo con ZOL. El hecho de que ciertos animales desarrollaran BRONJ y otros no podría ser explicado por la susceptibilidad o resistencia individual al desarrollo de dicha patología o por diferencias genéticas en la homeostasis ósea en las diferentes ovejas, tal cual lo observado en los seres humanos. Es importante señalar que se observó BRONJ en maxilar, sitio de la cavidad oral donde no se efectuaron manipulaciones dentales previamente debido a que la extracción dentaria fue realizada en el maxilar superior. Por otra parte, la ausencia de dicha patología en los otros dos grupos que no recibieron BP sugiere un papel directo del tratamiento con BP sobre la necrosis observada en la cavidad oral.

La patofisiología exacta del desarrollo de BRONJ aparenta ser multifactorial.[22] La disminución del recambio óseo sería el mecanismo principal a través del cual los BP ejercen su efecto biológico. Esto determina que la supresión de la remodelación intracortical sería uno de los factores principales implicados en el desarrollo de BRONJ. Además del efecto de los BP sobre el *turnover* óseo, se debe recordar que el hueso alveolar presenta una mínima cobertura de mucosa para separar la cavidad oral de las bacterias allí presentes. Por lo cual, la extracción dentaria, la profundidad de caries, el traumatismo y la enfermedad periodontal son capaces de permitir que los patógenos alcancen la superficie del hueso y causen infecciones, tales como las comúnmente observadas en BRONJ.[23] Todos estos factores de riesgo podrían contribuir al desarrollo de BRONJ. En el presente estudio, los cambios observados en la cavidad oral durante el período experimental sugieren cierto grado de toxicidad. El examen local revela un retraso en la epitelización completa del sito de extracción dental en aquellos animales tratados con ZOL comparados con los otros dos grupos; sin embargo, no se observaron diferencias al final del estudio debido a la larga duración de la experiencia. Además, el epitelio gingival mostró un alto grado de inflamación al compararlo con los otros grupos que permanecieron al final del estudio, y más importante aún fue el hecho de que se observaron signos de hueso expuesto en 2 de los 6 animales tratados con ZOL, similar a BRONJ. Asimismo, dicha alteración presentaba infección con *Actinomyces*. La patología aquí estudiada se desarrolló en maxilar sin observarse signos de necrosis en otra región del esqueleto. El porqué del desarrollo de BRONJ en el maxilar podría ser explicado por varias razones. Dicho sitio y el hueso alveolar presentan una velocidad de recambio óseo varias veces superior al del resto

del esqueleto, lo cual implica una recaptación aumentada de BP.[8] La aceleración de la remodelación podría, a su vez, aumentar la concentración en el epitelio oral a una suficiente como para generar efectos tóxicos.

La supresión del recambio en los animales tratados con ZOL ha sido confirmada en el presente estudio. El CTX es considerado en la actualidad como el biomarcador más específico y sensible para evaluar cambios en la resorción osteoclástica.[24] En concordancia con este hallazgo, tanto el contenido mineral como la biopsia de cresta ilíaca en el grupo ZOL evidenciaron niveles varias veces superiores al observado tanto en animales OVX no tratados como en los controles SHAM. Esta mayor masa ósea se acompañó de una posible alteración en el proceso de mineralización, ya que la relación Ca/P del grupo ZOL fue superior al de los otros dos grupos.

Conclusiones

Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, dentro del contexto de su diseño se observaron cambios sistémicos y orales del metabolismo óseo por el tratamiento con ZOL en un esquema de dosis similar al que rutinariamente se realiza a los pacientes con cáncer. A pesar de que algunos aspectos del desarrollo de BRONJ deberían ser confirmados, los resultados de este estudio muestran la factibilidad de utilizar un modelo experimental en animales medianos para evaluar la patogenia de BRONJ asociada al tratamiento con bisfosfonatos.

Agradecimientos

Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas por la técnica de laboratorio Julia Somoza y las densitometrías por el técnico de Bioterio Ricardo Orzuza. Este estudio es parte de la tesis de doctorado del odontólogo Mario R. Davison (Universidad Nacional de Cuyo). El estudio ha sido parcialmente subsidiado por el CONICET y por el PICTO 2010-0181.

Conflicto de intereses: los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Recibido: agosto 2016.
Aceptado: abril 2017.

Referencias

1. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19:733-59.
2. Cheng A, Daly CG, Logan RM, Stein B, Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J* 2009; 54 (Suppl 1):S51-61.
3. Wen D, Qing L, Harrison G, Golub E, Akintoye SO. Anatomic site variability in rat skeletal uptake and desorption of fluorescently labeled bisphosphonate. *Oral Dis* 2011; 17(4):427-32.
4. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, et al. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288:1243-9.
5. Pazaianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 232-40.
6. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7(4):491-512.
7. Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5):987-94.
8. Senel FC, Kadioglu Duman M, Muci E, et al. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109(3):385-91.
9. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The progno-

sis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc* 2009; 37:39-42.

10. Newton BI, Cooper RC, Gilbert JA, Johnson RB, Zardiackas LD. The Ovariectomized Sheep as a Model for Human Bone Loss. *J Comp Path* 2004; 130:323-6.
11. Reinwald S, Burr D Review of non-primate, large animal models for osteoporosis research. *J Bone Miner Res* 2008; 23(9):1353-68.
12. Johnson RB, Gilbert JA, Cooper RC, et al. Effect of estrogen deficiency on skeletal and alveolar bone density in sheep. *J Periodontol* 2002; 73(4):383-91.
13. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(30):4895-900.
14. Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, et al. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17:28-37.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-56. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(9):1879. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(7):1440.
16. Zeni S, Wittich A, Di Gregorio S y col. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2001; 35:3-36.
17. Treister NS, Sook-Bin Woo. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 7th ed, Chapter 107. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2009. pp. 505-9.
18. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
19. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the Jaw: More Research Needed. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1503-5.
20. Thorndike EA, Turner AS. In search of an animal model for postmenopausal diseases. *Front Biosci* 1998; 3:c17-26.
21. Voss PJ, Stoddart M, Ziebart T, et al. Zoledronate induces osteonecrosis of the jaw in sheep. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(7):1133-8.
22. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86: 1013-21.
23. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1):3-23.
24. Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, Wilson JM, Baumgartner RN. Critical differences in the serial measurement of three biochemical markers of bone turnover in the sera of pre - and postmenopausal women. *Clin Biochem* 2001; 34:639-44.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 116-124.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

PRELIMINARY STUDY ON THE BIOCOMPATIBILITY AND OSTEOCONDUCTIVE PROPERTIES OF A NEW BOVINE BONE GRAFT

Gretel G. Pellegrini,[1, 2, 3*] Macarena M.S. Gonzalez-Chaves,[1, 2] Ricardo Orzuza,[1] Susana N. Zeni.[1, 2]

[1] *Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina.* [2] *Laboratorio de Osteopatías Metabólicas, INIGEM, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.* [3] *Departamento de Anatomía y Biología Celular, Escuela de Medicina, Universidad de Indiana, Indianapolis, Estados Unidos.*

Abstract

To prevent post-extraction resorption and preserve the integrity of the alveolar ridges, the placement of bone grafts at the time of extraction is recommended. Bovine bone grafts are biocompatibile and osteoconductive, allowing new bone apposition by osteoprogenitor cells. Although there are trademarks recognized internationally regarding bovine bone grafts, they are expensive and even difficult to acquire. Therefore, domestic industry development of high quality biomaterials will reduce the public health high costs in the dental field. Here, we evaluated and compared the effects of an Argentinean manufactured bovine bone graft (Synergy Bone Matrix) with a bovine bone graft recognized for its osteoconductive effects (Bio-Oss), on bone healing in an experimental model in rats. We created critical sized bone defects in rat tibiae and filled them with either one of the bovine bone grafts or control. Clinical responses, X-ray findings, bone mineral density, and histological parameters were evaluated. No abscess, encapsulation, suppuration or inflammation of lymphatic nodes were observed. Radiographically, all implants were amalgamated to the surrounding bony margins, suggesting proper healing. On the other hand, control tibiae exhibited no signs of recovery and remained either unfilled or showed fibrous tissue formation. No statistical differences were observed in BMC and BMD between tibiae filled with Synergy Bone Matrix or Bio-Oss. Histological analysis revealed particles of both bone grafts surrounded by laminar bone tissue indicating osteoconductivity, without any inflammatory sign. This preliminary study suggests that Synergy Bone Matrix, as well as Bio-Oss, present similar properties of biocompatibility and osteoconductivity.

Key words: bovine bone graft, bone formation, critical bone defect, osteoconduction.

Resumen

ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LAS PROPIEDADES DE BIOCOMPATIBILIDAD Y OSTEOCONDUCTIVIDAD DE UN NUEVO INJERTO DE HUESO BOVINO

Para prevenir la resorción post-exodoncia y preservar la integridad de los rebordes alveolares, se recomienda la colocación de injertos

** Dirección postal: Av. Córdoba 2351, 8 piso, Laboratorio Osteopatías Metabólicas, INIGEM (C1120AAR) CABA, Argentina.*
E-mail: Correo electrónico: gpellegr@iupui.edu

óseos en el momento de la extracción. Los injertos de hueso bovino son biocompatibles y osteoconductivos, permitiendo nueva aposición ósea por células osteoprogenitoras. Existen marcas internacionales de injertos de hueso bovino, pero resultan caros e incluso difíciles de adquirir. Por ello, la elaboración de biomateriales de alta calidad, nacionales, reduciría los altos costos de salud pública en odontología. En este estudio, se evaluaron y compararon los efectos de un injerto de hueso bovino fabricado en Argentina (Synergy Bone Matrix) versus un injerto de hueso bovino reconocido por sus efectos osteoconductivos (Bio-Oss), en el proceso de cicatrización ósea en un modelo experimental en ratas. Para ello, creamos un defecto óseo crítico en tibia de rata el cual se rellenó con uno de los injertos de hueso bovino o control. Se evaluó: respuesta clínica y radiográfica, densidad mineral ósea e histología. No se observaron abscesos, encapsulación, supuración o inflamación de los ganglios linfáticos. Radiográficamente, todos los implantes se integraron a los márgenes óseos circundantes, sugiriendo una cicatrización adecuada. Por el contrario, las tibias control no mostraron signos de recuperación con formación de tejido fibroso. No se observaron diferencias estadísticas en las BMC y BMD entre las tibias Synergy Bone Matrix o Bio-Oss. La histología reveló partículas de ambos injertos óseos rodeadas por tejido óseo laminar indicando osteoconductividad sin signos inflamatorios. Este estudio preliminar sugiere que Synergy Bone Matrix presenta propiedades similares de biocompatibilidad y osteoconductividad que Bio-Oss.

Palabras clave: *relleno óseo bovino, formación ósea, defecto crítico óseo, osteoconducción.*

Introduction

Bone healing in post-extraction alveolus begins with the formation of a clot, culminating with the alveolus filled with bone and connective tissue covered by epithelium.[1] Full restoration of the original volume of the bone crest after tissue remodeling would be the ideal scenario following the placement of a dental implant, but unfortunately this does not usually happen. Moreover, without a further treatment, resorption of the bone crest is frequently an inevitable process, leading to significant dimensional changes.[2] These changes represent an average vertical bone loss of 1.5 to 2 mm, while the average horizontal bone loss is between 40 and 50% during the first 6 to 12 months of healing.[3] Most of these dimensional changes mainly occur in the first 3 months.[3] However these changes may continue over the time, leading to an additional volumetric bone loss of 11% during the subsequent 5 years.[4] In order to minimize or prevent post-extraction bone resorption and preserve the integrity of the alveolar ridges, the placement of bone filling materials in the socket at the time of extraction is recommended.[1]

In the last few decades, there has been a growing interest in the development and production of new biomedical materials capable to induce the regeneration of bone, on different bone lesions.[5] While autologous fillers have excellent biological properties, such as osteogenic and osteoinductive potential, they also have a number of drawbacks. In this regard, added operative time for graft harvest, donor site morbidity, graft resorption, molding challenges, and limited availability, especially in the pediatric population,[6] have led researchers to think what would be the ideal bone substitute.

Several studies have shown that organic or inorganic matrix derived from bovine bone is biocompatible.[7,8] This source material is desirable because it is readily available and inex-

pensive. On the other hand, this biomaterial requires proper preparation to avoid risks such as transmission of zoonoses.[8] The effectiveness of different bone processing techniques has made possible the use of these materials, of various species, for medical applications[9,10]. Bovine materials are biocompatibile and osteoconductive. These important biological properties allow apposition of newly formed bone by osteoprogenitor cells and the partial remodeling by osteoclast and osteoblast of the host.[5] In addition, the large interconnecting pore volume and its composition encourage the formation and ingrowth of new bone at the implantation sites.

Although on the global the global market, there are recognized bovine bone grafts trademarks, they are very expensive and even difficult to acquire. Therefore, the development of different biomaterials for bone grafting, produced by domestic manufactures, with comparable characteristics and biological effects than those renowned internationally is necessary. The development by the domestic industry of high quality bone grafting materials will reduce the high costs in public health arising from the application of these biomaterials in the dental field.

The aim of the present preliminary study was to evaluate and to compare the effects of an Argentinean manufactured bovine bone graft with a commercial bovine bone graft recognized by its osteoconductive effects, on bone healing process in an experimental model in rats.

Materials and Methods

Animals and experimental design

A total of 12 young male adult Wistar rats (175±10 gr) were housed at room temperature (21±1°C), 55±10% humidity, under 12-hours light/dark cycles. They were fed a standard rodent diet (Ganave SA, Argentina) and deionized water "ad libitum". Body weight was recorded 3 times per week. The rats were maintained in keeping with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.[11]

Drugs

Patented national and commercial bovine bone grafts (Synergy Bone Matrix, Odontit Implant Systems and Bio-Oss, GeistlichSwitzerland) were kindly provided by Odontit Implant Systems, Argentina.

Anesthesia: Ketamine Hydrochloride [0.1 mg/100 g body weight (BW)] and Acepromazine Maleate (0.1 mg/100 g BW) (Holliday-Scott S A, Buenos Aires, Argentina)

Surgical procedure

Rats were anesthetized by intraperitoneal injection. Hind legs were shaved and medial aspect of both tibiae was exposed. A bone defect (1.6 mm × 2 mm) was made in both tibiae with a fissure bur (Figure 1 A, B, C and D).[12]

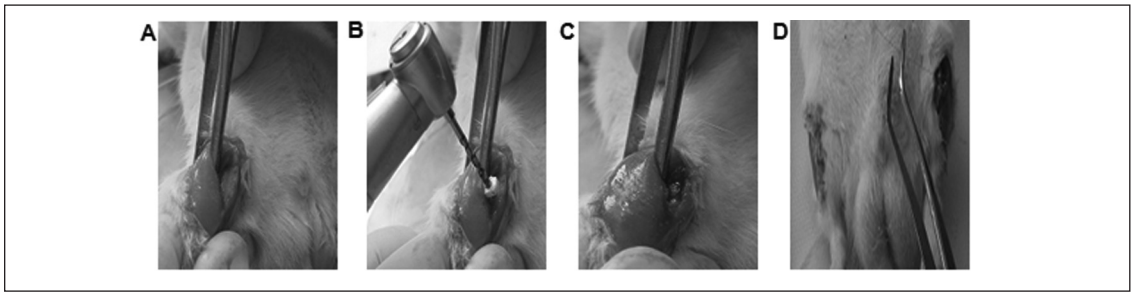


Figure 1. Surgical procedure. **A.** Tissue divulsion and exposure of proximal tibia **B.** Bone defect (1,6 mm × 2 mm) made in rat tibia with a fissure bur. **C.** Bone defect filled with the corresponding bone substitute. **D.** Final suture.

Bone defects were then filled with

Group 1: The right tibia of each rat (n=6) was filled with the bovine bone substitute Synergy Bone Matrix (Lot Nº: E11121216) while the left tibia was unfilled and used as control.

Group 2: The right tibia of each rat (n=6) was filled with the bovine bone substitute Synergy Bone Matrix (Lot Nº: E11121216) while the left tibia was filled with the bovine bone substitute Bio-Oss (Bio-Oss, Lot Nº 100238).

The remodeling phase in the rat takes about 21 days; therefore, a healing period of 4 weeks was used to assess the late healing response. Animals were sacrificed after 24 days.

Clinical evaluation

Animals were clinically evaluated daily throughout the experience. Biological response was evaluated by documenting the macroscopic findings as a function of time, based on ISO 10993-6:2007. Each implant site and the whole animal were examined daily, in order to find clinical alterations of the normal structure. The evaluation included: inspection and palpation of the surgical site in order to assess for signs of inflammation, infection and sensitivity; assessment of the regional draining lymph nodes; the recorded of the nature and extent of any tissue reaction observed such as haematoma, oedema, encapsulation and/or additional gross findings.

X-ray analysis

Radiographs of both tibiae were taken with standard dental X-ray equipment at the beginning, at 2 weeks and at the end of the experiment (4 weeks).

DXA measurements

Total skeleton bone mineral density and bone mineral content (BMD and BMC, respectively) was measured "in vivo" under light anesthesia at the end of the experiment (day 24) using a total body scanner with software designed specifically for small animals (DPX Alpha 8034, Small Animal Softer, Lunar Radiation Corp. Madison WI) following a previously described technique.[13]

All rats were scanned under light anesthesia using an identical scan procedure. The precision of the software in determining total body BMD was assessed by measuring one rat five times after repositioning between scans, both on the same and on different days, as previously described.[13] The coefficient of variation (CV) was 0.9% for total skeleton BMD. A specific region of interest (ROI), was manually traced at the site of the critical size bone defect for the first animal evaluated. Once established the ROI for the first animal, we used the same ROI to evaluate the BMD at the site of the bone defect in all the animals. The BMD CV of the studied area was: 3.5% for the proximal tibia. All the analyses were carried out by the same technician in order to minimize inter-observer variation.

Histological analysis

At the end of the experimental period, tibiae were removed and decalcified in EDTA, pH 7.2, and embedded in paraffin. Sections were obtained at the level of the bone defect and stained with hematoxylin-eosin to qualitatively evaluate the presence of new bone formation.

Statistical methods

Results were expressed as mean ± standard error (SE). Data were analyzed using parametric or non-parametric tests according to data distribution and "a posteriori" tests. Statistical analyses were performed using SPSS for Windows 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). A value of p below 0.05 ($p < 0.05$) was considered significant.

Results

Clinical evaluation

Normal and immediate recovery was observed in all animals. Sensory status remained normal and changes in body weight

or other abnormalities were not observed. In addition, no abscess, encapsulation, suppuration or inflammation of lymphatic nodes was observed.

Both groups of animals presented normal behavior habits, locomotion and feeding from surgery until the end of the study. They did not present any sign of inflammation, infection and sensitivity at the implant site.

Radiographic evaluation

By X-ray, a critical-size bone defect was observed in the left tibia of group 1 rats (control) (Figure 2). A radiopaque area compatible with the bone grafts was observed in the right tibiae of group 1 and 2 (Synergy Bone Matrix) and the left tibiae of group 2 (Bio-Oss) (Figure 2). A subsequent resorption of both bone substitutes and its replacement with bone tissue in final radiographs (4 weeks) was observed.

Radiological analysis of tibia showed that the two groups exhibited gradual replacement of bone graft with radiopaque tissue both, at 2 and 4 weeks. After 2 weeks, tissues within the defects were not completely mineralized. Later on, at 4 weeks, the defects treated with the bone grafting materials, were nearly completely filled with mineralized tissue. All implants seemed well integrated to the surrounding bony margins and no differences were observed in X-ray images of Synergy Bone Matrix and Bio-Oss. These findings suggested proper healing. Conversely, the untreated tibiae (control) exhibited no signs of recovery and remained unfilled, at the same time points.

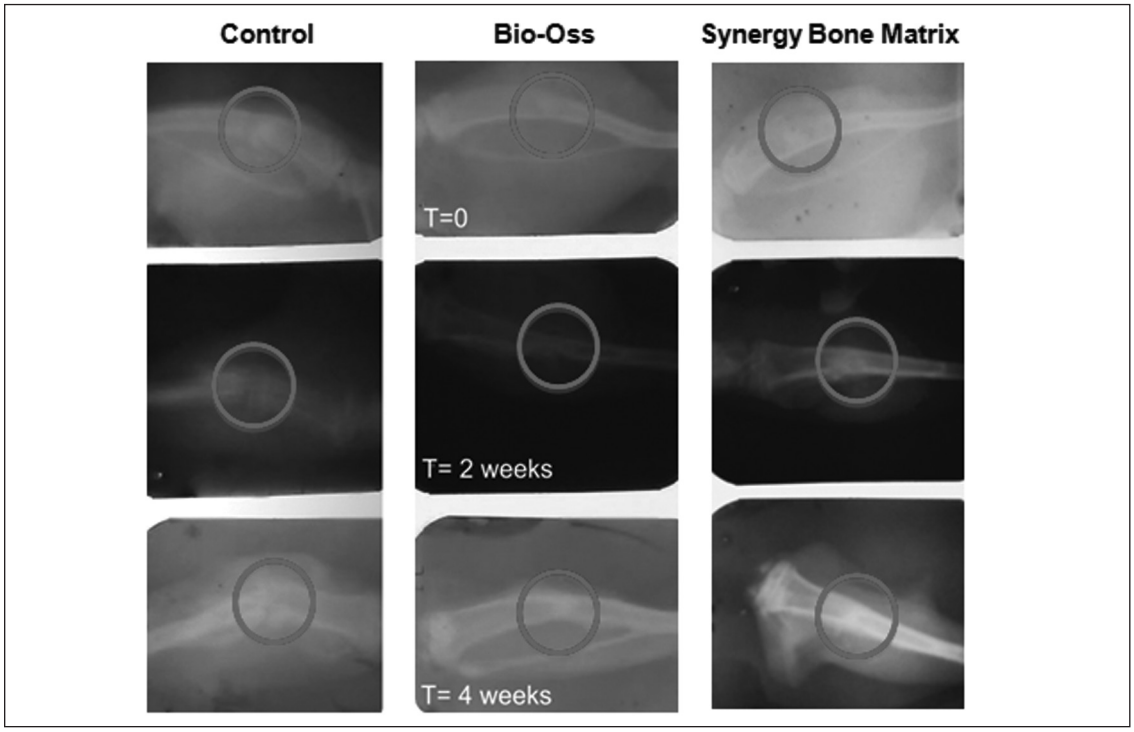


Figure 2. X-Ray images. **Control.** T= 0: a radiolucent circumscribed homogeneous round area was observed T= 2 weeks: a radiolucent area compatible with a bone defect. T= 4 weeks: Left tibia exhibited a fracture in the area where the bone defect was created. A radiopaque zone surrounding that area, compatible with fibrous tissue was observed. **Bio-Oss and Synergy Bone Matrix.** T= 0: a radiolucent area surrounded by a minimum thickness radiopaque cortical was observed. T= 2 weeks: a slightly diffuse radiopaque structure found compatible with bone graft structure was observed. T= 4 weeks: a less heterogeneous diffuse zone with osseointegration of bone graft material was observed, giving a radiological image compatible with alleged bone mineralization.

Bone mineral density evaluation

No significant statistical differences in BMC and BMD between tibiae filled with Synergy Bone Matrix and Bio-Oss were observed (Table 1). The BMC and BMD of the control group were significantly lower than the experimental groups (Table 1).

Histological observation

Cross-sections of tibiae showed remaining particles of each bovine bone graft, where the critical-sized bone defect was made. Multiple particles of Synergy Bone Matrix and Bio-Oss, of different shapes and sizes, surrounded by laminar bone tissue were observed in the medullary space. This finding indicates that both bone substitutes were osteoconductive. Proper bone healing was observed in the tibiae of both groups. No signs of inflammation were observed; this result suggests biological acceptability (Figure 3 A, B and C).

Table 1

Group	T= 4 weeks	
	BMC	BMD
Control	0.0354 ± 0.0188 g	0.1821 ± 0.0182 g/cm^2
Bio-Oss	0.0638 ± 0.0194 g	0.2007 ± 0.0120 g/cm^{2*}
Synergy Bone Matrix	0.0589 ± 0.0160 g	0.2002 ± 0.0167 g/cm^{2*}

* p<0.05 vs control

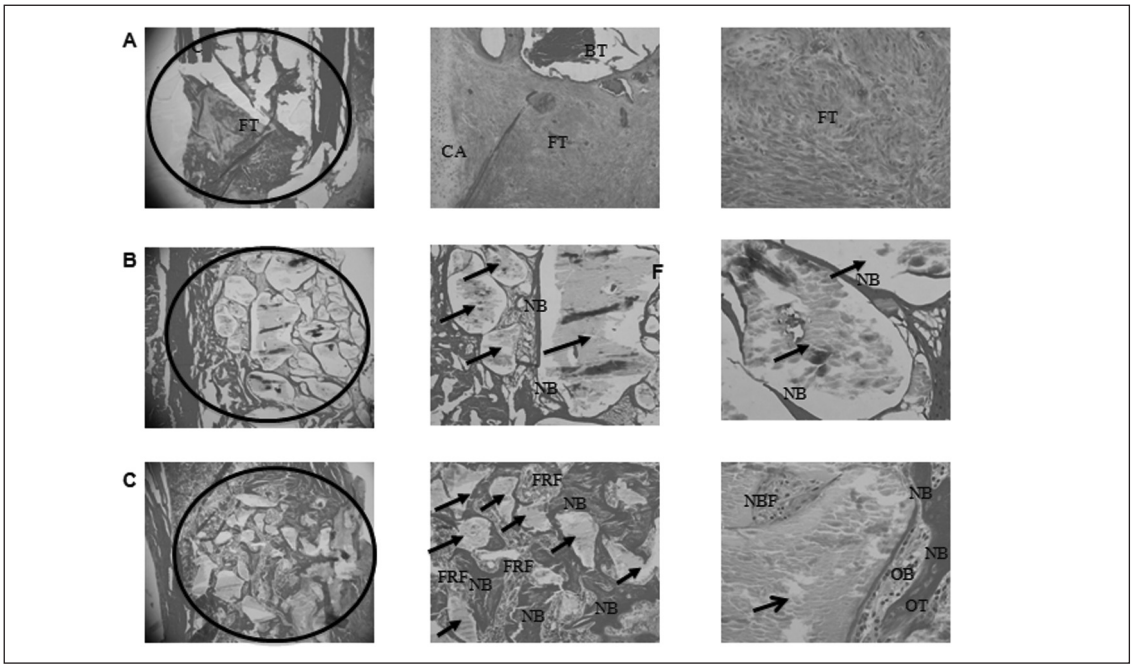


Figure 3. Histological evaluation. Photomicrography of the critical-sized bone defects at 4x, 10x and 40x magnification with Hematoxylin-Eosin staining. **A:** Control group. Circle indicates bone defect area. FT: fibrous tissue. BT: remaining bone trabecula. CA: cartilage. **B:** Critical-sized bone defect filled with Bio-Oss. Circle indicates bone defect area. Black arrows indicate Bio-Oss particles. NB: Newly formed bone trabeculae surrounding the particles. **C:** Critical-sized bone defect filled with Synergy Bone Matrix. Circle indicates bone defect area. Black arrows indicate Synergy Bone Matrix particles.
NB: new bone trabeculae surrounding the particles. FRF: reparative fibrous NBF: new bone formation foci. OB: osteoblasts. OT: osteocytes.

At 4 weeks post-implantation the histological analysis showed that blood vessels with small angiogenesis and re-vascularization foci had formed in the area implanted with either, Synergy Bone Matrix or Bio-Oss. Hematoxilin-eosin staining showed that mature Haversian systems forming a thin interface with the bone forming tissue, new bone formation represented by bone growth and surfaces covered by osteoblasts and fibroblast-like cells were observed surrounding the implanted bone grafts, which implied active osteogenesis. Although further studies are needed, this preliminary studied suggests that the bovine bone graft Synergy Bone Matrix presented similar properties of biocompatibility without inflammatory signs to that of the commercial material Bio-Oss. Moreover, Synergy Bone Matrix also exhibited similar osteoconductive properties to Bio-Oss, allowing a normal bone formation surrounding the particles.

Discussion

The present preliminary report provides evidence for the biocompatibility and osteoconductive properties of Synergy Bone Matrix, a bovine bone graft developed by the domestic industry.

Bone graft implantation is the major treatment modality for bone defect repair and reconstruction.[14] In experimental models, the bone defect above a critical size requires a scaffold to guide bone repair. According to literature, deproteinized bovine bone mineral is osteoconductive and provides excellent biocompatibility because it has similar physicochemical characteristics to that of the mineral component of the original bone.[15] These two important biological properties allow apposition of new bone formed by osteoprogenitor cells located in the host tissue. It is noteworthy that bovine bone inorganic-phase not only promotes the deposition of calcium and phosphate ions, but also it is partially remodeled by osteoclasts and osteoblasts of the host[5]. In addition, the large interconnecting pore volume and its composition encourage the formation and ingrowth of new bone at the implantation sites.

Bio-Oss is a recognized commercial bone defect filling material with osteoconductive properties. Under our experimental conditions, Synergy Bone Matrix, showed similar osteoconductive properties. Radiological finding showed that while untreated bone defects (control) remained unfilled, the bone defects filled with Bio-Oss or Synergy Bone Matrix exhibit gradual replacement of the bone graft with radiopaque tissue both, at the two studied times. Moreover all implants seemed well integrated to the surrounding bony margins.

At the end of the study, the defects treated with the bone grafting materials, were nearly completely filled with mineralized tissue. In addition, histological findings showed neovascularization in the area implanted with either, Synergy Bone Matrix or Bio-Oss. This finding suggests that both bone grafts provided an optimal microenvironment for bone ingrowth. Typically, bone formation starts by bone-forming cells secreting bone matrix (i.e. collagen) into the defect area, followed by mineralization to envelope the implanted graft material.[16] In the present report, collagen fibers had been replaced by mature bone filling the bone defect region confirming active osteogenesis 24 days post-implantation of the graft.

These findings indicate that the bone regeneration process induced by Synergy Bone Matrix and Bio-Oss presented similar characteristics and suggests the possible use of this material to increase bone volume in bones of high turnover as alveolar bone of the jaws. The use of bone grafts is important to preserve the alveolar bone ridge height and volume indispensable for dental implant placement. Despite the highly successful outcomes for the implant-supported overdentures, it seems that a majority of edentulous individuals have

not pursued implant-based rehabilitation. Among the reasons cited for this discrepancy between highly successful therapy and its acceptance is the cost of the treatment.[17] The presence of a biomaterial with similar characteristics than internationally recognized commercial brands, but developed by the domestic industry, will be an important tool to reduce the high cost of these interventions.

Conclusions

Although further studies are needed, this preliminary study suggests that the bovine bone graft Synergy Bone Matrix presented properties of biocompatibility without inflammatory signs similar to those of the commercial available material Bio-Oss. Moreover, Synergy Bone Matrix also exhibited similar osteoconductive properties to Bio-Oss, allowing bone formation surrounding its particles.

Acknowledgments

The authors thank Dr. María Beatriz Guglielmotti for her technical advice. The present study was partially financed by Odontit Implant Systems, Universidad de Buenos Aires and Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Recibido: mayo 2016.
Aceptado: enero 2017.

References

1. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27:309-18.
2. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014; 8:56-65.
3. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L., Karring T. Cicatrización ósea y tejidos blandos Tras la extracción de un solo diente: un estudio clínico y radiográfico Estudio prospectivo de 12 meses. *Int J Periodoncia Dent*. 2003, 23(4):313-23.
4. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol.* 1996; 67(4):390-5.
5. Accorsi-Mendoça T, Zambuzzi WF, Monteiro Bramante C, et al. Biological monitoring of xenomaterial for grafting: an evaluation in critical-sized calvarial defects. *J Mater Sci: Mater Med* 2011; 22:997-1004.
6. Rogers GF, Greene AK. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications. *J Craniofac Surg* 2012; 23:323-7.
7. Molly L, Vandromme H, Quirynen M, Schepers E, Adams JL, Van Steenberghe D. Bone formation following implantation of bone biomaterials into extractions sites. *J Periodontal* 2008; 79:1108-15.
8. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy though bone grafts derives from bovine bone. *Biomaterials* 2001; 22:1599-1606.
9. Anderson A, Mucalo MR, Johnson GS, Lorier MA. The processing and characterization of animal-derived bone to yield materials with biomedical applications. Part III: material and mechanical properties of fresh and processed bovine cancellous bone. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11:743-9.
10. Johnson GS, Mucalo MR, Lorier MA. The processing and characterization of animal-derived bone to yield materials with biomedical applications. Part I: modifiable porous implants from bovine condyle cancellous bone and characterization of bone materials as a function of processing. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11:427-41.
11. Institute of Laboratory Animal Resources Comisión on Life Sciences (ILARCLS). Guide for the care and use of laboratory animals. Natio-

nal Research Council. Washington, D.C: *National Academy Press* 1996.
12. Sugimori E, Shintani S, Ishikawa K, Hamakawa H. Effects of apatite foam combined with platelet-rich plasma on regeneration of bone defects. *Dental Material Journa*l 2006; 25:591-6.
13. Zeni SN, Di Gregorio S, Gomez Acotto C and Mautalen C. Olpadronate prevent the bone loss induced by cyclosporine in the rat. *Calc Tissue Int* 2002; 70:48-53.
14. Petite H, Viateau V, Bensaid W, Meunier A, De Pollak C, Bourguignon M, et al. Tissue engineered bone regeneration. *Nat Biotechnol* 2000; 18:959-63.
15. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as a hard tissue prosthetics. *Clin Orthop* 1981; 157:259-78.
16. Nudelman F, Pieterse K, George A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater* 2010; 9:1004-9.
17. Lyndon F, Cooper LF. The Current and Future Treatment of Edentulism. *J of Prosthodontics* 2011; 18:116-22.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 125-133.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

PREVALENCIA DE CAUSAS SECUNDARIAS DE BAJA MASA ÓSEA EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Vanina Soledad Farías,* María Belén Zanchetta.*

IDIM (Instituto de Investigaciones Metabólicas) CABA, Argentina.

Resumen

La osteoporosis es un trastorno común en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, también puede afectar a hombres y mujeres jóvenes premenopáusicas.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas que consultaron en una Institución especializada en Osteología.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal, descriptivo y observacional.

Se analizaron las historias clínicas de 88 pacientes que consultaron por baja masa ósea durante un período de 19 meses, con la finalidad de encontrar posibles causas secundarias. A su vez, se definió como pacientes con diagnóstico de baja masa ósea idiopática aquellas en las cuales no se encontró ninguna causa secundaria de pérdida ósea. Resultados: de las 88 mujeres evaluadas, el 48,9% presentaba al menos una causa secundaria para baja masa ósea (amenorrea secundaria, hipercalciuria, tratamiento con glucorticoides, hipovitaminosis D y enfermedad celíaca) y el 51,1% fueron consideradas idiopáticas.

Conclusiones: es esencial evaluar exhaustivamente a las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea a fin de descartar posibles causas secundarias y tomar las medidas preventivas necesarias para mejorar esa condición.

Palabras clave: osteoporosis secundaria, baja masa ósea, osteoporosis premenopáusica, mujer premenopáusica.

Abstract

PREVALENCE OF SECONDARY CAUSES OF LOW BONE MASS IN A POPULATION OF PRE-MENOPAUSAL WOMEN

Objective: osteoporosis is a common disorder in postmenopausal women, however it can also affect men and premenopausal young women.

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of secondary causes of low bone mass in premenopausal women that consulted physicians in an institution specialized in osteology for a period of 19 months.

Material and methods: this is a retrospective, transversal, descriptive and observational study.

The clinical history of 88 patients who consulted a physician due to low bone mass for a period of 19 months in an institution specialized in osteology. Were analyzed the patient's clinical history in order to find secondary causes. We define as suffering Low Bone Mass those patients who did not have secondary causes.

Dirección postal: Libertad 836, 1° piso, CABA (1012)
**E-mail: dravaninafarias@hotmail.com; mbzanchetta@idim.com.ar*

Results: of the 88 women tested, 48,9% had one or more secondary causes or risks factors for low bone mass (secondary amenorrea, hypercalciuria, treatment with glucocorticoids, hypovitamiosis D and celiac disease) and 51,1% patients were considered idiopathic.

Conclusions: we conclude that it is essential to exhaustively search for secondary causes of low bone mass in premenopausal women, due to the high prevalence of secondary osteoporosis in this population.

Key words: *low bone mass, secondary osteoporosis, premenopausal women.*

Introducción

La osteoporosis es un trastorno común y ampliamente estudiado cuando nos referimos a mujeres después de la menopausia. Sin embargo, aunque también puede afectar a hombres y mujeres jóvenes premenopáusicas, las publicaciones sobre el tema son escasas.[1,2]

Se ha estimado una incidencia de baja masa ósea en la población joven de 4,1 por 100 000 personas/año, con una relación hombre/mujer de 1,2/1,0 y, si asumimos una distribución gaussiana de la densidad mineral ósea en la población general, se espera que aproximadamente el 0,5% de las mujeres jóvenes sanas entre 30 y 40 años presenten un *Z-score* igual a -2,5 o menor.[2, 3]

Existen varios factores que se han relacionado con una disminución de la masa ósea en la mujer premenopáusica adulta: en líneas generales se los puede dividir en dos grandes grupos: por un lado, la imposibilidad de haber alcanzado un adecuado pico de masa ósea y, por el otro, la pérdida ósea posterior a este.[1]

Dado que más del 80% del pico de masa ósea se alcanza antes de los 14 o a los dos años luego de la menarca, la exposición a factores deletéreos o la presencia de enfermedades que puedan afectar el metabolismo óseo durante este período podrían modificar en gran medida la masa ósea alcanzada en la vida adulta. En tal sentido, en relación con la fisiopatogenia de la osteoporosis del adulto, muchos autores coinciden en que el pico de masa ósea influye en mayor medida que la pérdida ósea posterior a él.[2]

Varias publicaciones reflejan la presencia de causas secundarias asociadas al desarrollo de baja masa ósea en la población joven, y se estima que su prevalencia oscila entre un 50 y un 90% según las series.[4]

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas que consultaron en una Institución especializada en Osteología.

Materiales y métodos

Población

Se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal, descriptivo y observacional.

A partir del 01 de junio de 2013, todas las historias clínicas en la institución pasaron a ser electrónicas en las caules se debe consignar un motivo de consulta. Se realizó una búsqueda en la base digital de historias clínicas, desde dicha fecha hasta el 29 de enero de 2015 (19 meses).

En una primera etapa, los criterios de búsqueda fueron: sexo femenino, edad 50 años o menor y uno o más de los siguientes motivos de consulta: baja masa ósea premenopáusica, evaluación ósea, fractura vertebral, osteopenia, osteoporosis, fractura de muñeca y/o fractura de estrés. Esta primera búsqueda arrojó 979 resultados.

En una segunda etapa se analizó cada historia clínica para confirmar la elegibilidad de la paciente. El criterio de selección fue un valor de *Z-score* $\leq$ -2 en la densitometría ósea (DMO) de la columna lumbar o la cadera (según lo establecido en las guías de *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) y las guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis)[5] y/o la presencia de fractura por fragilidad.

De esta manera se excluyeron 863 (165 por ser historias clínicas repetidas, 352 por ser mujeres posmenopáusicas, 28 mujeres perimenopáusicas, 270 tuvieron una evaluación ósea normal y 76 por otras causas), quedando seleccionadas un total de 88 pacientes.

Posteriormente, en una tercera etapa, se analizaron los siguientes parámetros de las historias clínicas electrónicas de las 88 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de elegibilidad:

1) Edad, peso, talla, hábitos, antecedentes personales y ginecológicos, medicaciones y/o enfermedades previas que pudieran afectar la masa ósea, deficiencia de vitamina D (VD) definida con un valor de corte igual a 20 ng/ml o menor, factores de riesgo para baja masa ósea tales como: bajo peso (índice de masa corporal (IMC) < 20 kg/m^2, tabaquismo (consumo de más de 20 cigarrillos/día), enolismo (consumo de más de tres medidas diarias), antecedentes familiares de fractura por fragilidad u osteoporosis en familiares de primero o segundo grado y fracturas previas por fragilidad.

2) Valores de DMO, radiografías de columna lumbar y cadera.

La DMO fue evaluada por absorciometría dual de rayos X en equipo Lunar®.

3) Datos bioquímicos: en sangre: creatininemia (VN: 0,6-1,10 mg/dl), fosfatasa alcalina total (VN: 90-180 U/L) y su fracción ósea, calcemia (VN: 8,5-10,5 mg/dl) y calcio iónico (VN: 4,5-5,3 mg/dl), fosfatemia (VN: 2,6-4,7 mg/dl), C-telopéptidos del colágeno (CTX) (VN: 75-550 pg/ml), osteocalcina (VN: 14-42 ng/ml), 25OHVD (mayor de 20 ng/ml), hormona paratiroidea intacta (PTHi) (VN: 10-65 pg/ml), anticuerpos para descartar enfermedad celíaca, hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), y en orina de 24 horas: calciuria (VN: 70-250 mg/dl) y natriuria (menor de 200 mg/ml).

Las clasificaciones en relación con el déficit de vitamina D han variado en los últimos años; la más aceptada en la actualidad es la que considera como niveles de deficiencia aquellos valores de 25 OHD menores de 20 ng/ml;[5] sin embargo, muchos expertos opinan que los niveles óptimosde 25 OHD deberían ser mayores de 30 ng/ml, sobre todo en lo referente a las acciones no clásicas sobre la salud general.[6] En nuestro trabajo decidimos utilizar el valor de corte más bajo (20 ng/ml), a fin de evitar la sobrevaloración de este factor de riesgo.

No todos los estudios fueron realizados en el mismo centro, dado que algunas de las pacientes incluidas aportaban estudios previos realizados en distintos laboratorios, lo que implica que las metodologías utilizadas para su determinación son variables.

Luego de este análisis exhaustivo se dividió a la población de estudio según la causa identificada como responsable de la baja masa ósea. Por otro lado, se definió como baja masa ósea idiopática aquellas pacientes en las cuales no se encontró ninguna causa secundaria de pérdida ósea. La evaluación de las causas secundarias se realizó en función de la orientación clínica y el criterio médico del profesional actuante.

Los resultados de las características basales de la población se expresaron como valores de media y desvío estándar ($X^{\pm}DS$), los antecedentes familiares de fracturas u osteoporosis o ambas, y antecedentes personales de fracturas y las causas secundarias encontradas se expresaron en porcentajes.

Resultados

La muestra quedó constituida por 88 pacientes de sexo femenino con una edad promedio de 38 años, peso de 61 kg, talla de 159 cm y un índice de masa corporal (IMC): 21,6 kg/m^2. (Tabla 1).

Los valores de DMO en la evaluación inicial fueron: en la columna lumbar, un Z-*score* promedio de - 2,0; en cuello femoral -1,48 y en la cadera total -1,63. Si consideramos los porcentajes encontrados en cada región, podemos decir que el 59,09% (n: 52) presentaron Z-*score* < -2 en la columna lumbar, el 29,54%

Tabla 1. Características de la población estudiada: mujeres premenopáusicas con baja masa ósea y /o con fracturas por fragilidad (n: 88)

Características	Media	Rango / DS
EDAD (años)	38	12-49 años
PESO (kg)	61	±2,45
TALLA (cm)	159	±1,50
IMC (kg/m^2)#	21,6	±0,87

IMC: Índice de masa corporal.

(n: 26) en el cuello femoral y un 18,18% (n: 16) en la cadera total (Tabla 2). [Vale aclarar que los valores de media en cadera no son iguales a Z *score*-2 o menores, dado que para ser incluidas en el estudio debían tener al menos una región con esos valores (columna o cadera) y/o presencia de fracturas por fragilidad, por lo cual muchas pacientes tenían alterada solo una región, y al realizar el análisis estadístico se obtuvieron dichos valores de media].

Tabla 2. Valores de densidad mineral ósea en la población de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea o fracturas por fragilidad. (Media ±DS)

DMO#	gr/cm^2	DS	T-*score*	DS	Z-*score*	DS	% Z-*score* <-2 (n)
Columna lumbar	0,893	±0,023	-2,10	±0,20	-2,00	±0,16	59,09% (52)
Cuello femoral	0,755	±0,023	-1,86	±0,18	-1,45	±0,16	29,54% (26)
Cadera total	0,767	±0,21	-1,85	±0,19	-1,63	±0,16	18,18% (16)

DMO: densidad mineral ósea.

En cuanto a los antecedentes familiares, el 7,95% de las pacientes tenían antecedentes familiares de fracturas por fragilidad y un antecedentes familiares de osteoporosis detectados por densitometría ósea (Tabla 3).

Todas las pacientes presentaron valores de calcemia y fosfatemia normales, 2 pacientes presentaron valores de PTH aumentados, un 5,68% presentaba valores de 25OHVD menores de 20 ng/ml y un 13,6% presentó hipercalciuria (Tabla 4).

Tabla 3. Antecedentes familiares de fractura y/u osteoporosis por Densidad Mineral Ósea, antecedentes personales de fractura en mujeres premenopáusicas con baja masa ósea o fracturas por fragilidad

Características	% (n)
Antecedentes familiares de fracturas	7,95% (n:7)
Antecedentes familiares de osteoporosis (según densidad mineral ósea).	26,10% (n:23)
Antecedentes personales de fracturas	15,90% (n:14)

Tabla 4. Valores bioquímicos basales promedio del metabolismo mineral y marcadores de remodelado óseo, en la población de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea o fracturas por fragilidad

Calcemia (8,5-10,5 mg/dl) (n: 64)	Calcio iónico (4,5-5,3 mg/dl) (n: 9)	Fosfatemia (2,7-4,5 mg/dl) (n: 57)	Creatininemia (0,6-1,10 mg/dl) (n: 15)	Calciuria (70-250 mg/dl) (n: 54)
9,45 (8,5-10,2)	4,83 (4,22-5,2)	3,72 (2,8-4,5)	0,76 (0,57-1,24)	163 (28-415)
PTH (10-65 pg./ml) (n: 49)	**x=25OHD (>20 ng/ml) (n: 61)**	**Osteocalcina (14-42 ng/ml) (n: 44)**	**CTX** (75-550 pg./ml) (n: 55)**	**FAL*** (90-180 UI/l) (n: 40)**
46,60 (16,6-169)	27,44 (7,6-64)	19,71 (2,1-43,6)	378,00 (9,8-888)	107,00 (20-282)

*VD = 25OHD, **CTX= C-telopéptidos, ***FAL= Fosfatasa alcalina.

Causas secundarias y factores de riesgo para baja masa ósea

De las 88 mujeres evaluadas, el 48,9% presentaba al menos una causa secundaria para baja masa ósea. En el 51,1% de las pacientes no se encontraron causas claras y fueron consideradas idiopáticas (Figura 1).

Asimismo, en el 18,2% de las pacientes se encontraron factores de riesgo para baja masa ósea (tabaquismo n: 5 y bajo peso n: 11).

Las causas secundarias encontradas fueron: amenorrea secundaria en el 20,5%, hipercalciuria en el 13,6%, uso crónico de corticoides en el 10,2%, otros fármacos asociados a baja masa ósea en el 13,6% (inmunosupresores n: 4, antiepilépticos n: 4, quimioterápicos n: 1, heparina bajo peso: n: 3), celiaquía en el 5,68%, déficit VD en el 5,68%, y otras causas 18,9%. Este grupo engloba diferentes patologías encontradas en un número menor de pacientes [anorexia nerviosa n: 4, síndrome de Cushing n: 3, hiperparatiroidismo n: 2, *bypass* gástrico n: 1, artritis reumatoide n: 1, otras enfermedades autoinmunitarias n: 4 (2 pacientes presentaron esclerosis múltiple, 1 hepatitis autoinmunitaria y otra desmielinización autoinmunitaria)] (Figura 2).

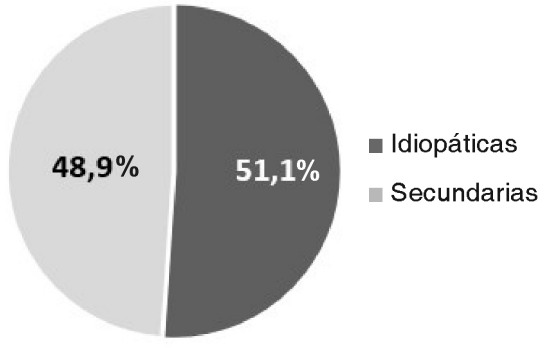


Figura 1. Porcentaje de mujeres premenopáusicas con osteoporosis secundaria e idiopáticas.

Subpoblación: pacientes con fracturas

Catorce pacientes habían sufrido fracturas por fragilidad (15,9%): en primer lugar fracturas vertebrales (n: 9), seguidas por fracturas de radio (n: 3) y de tibia (n: 2). Diez de las pacientes fueron consideradas como baja masa ósea idiopática, luego de descartar causas secundarias.

Las causas secundarias encontradas en este subgrupo de población fueron: amenorrea (n: 3), déficit VD (n: 2), celiaquía (n: 1), hipercalciuria (n: 1), anorexia (n: 1), síndrome de Cushing (n: 1), uso de corticoides (n: 1), otras drogas asociadas a baja masa ósea (n: 2) (Tabla 5).

Asimismo, en relación con la densidad ósea encontrada en este subgrupo de población, el 100% de las pacientes con causas

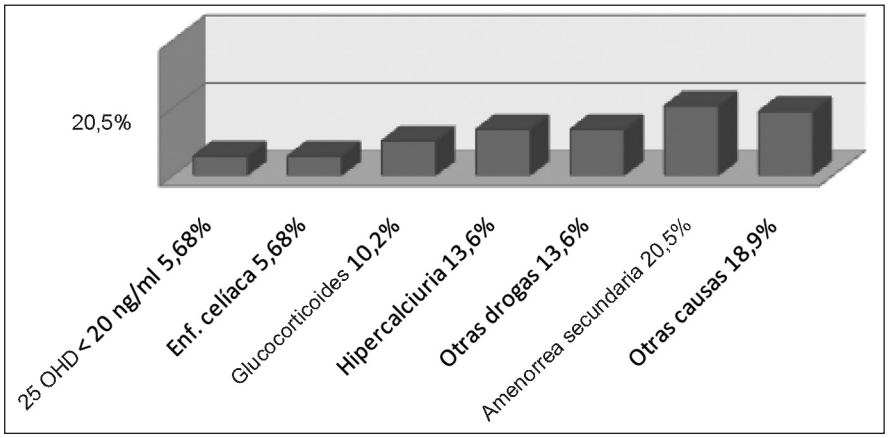


Figura 2. Distribución porcentual de las causas secundarias encontradas en la población estudiada de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea y/o fracturas por fragilidad

Tabla 5. Fracturas por fragilidad – A: Causas secundarias / B: Idiopáticas.:

A: Causas secundarias:

Paciente	Tipo de fractura	Causa Secundaria	(DMO) Z *Score* < -2.0
1	Dorsal 8	Déficit de VD	SI
2	Tibia	Antiepilépticos	SI
3	Lumbar 1	Anorexia Nerviosa	SI
4	Dorsal 6/7/11	Síndrome de Cushing	SI

B: Idiopáticas:

Paciente	Tipo de fractura	Idiopática	(DMO) Z *Score* < -2.0[#]
1	Supracondílea de húmero y muñeca.	SI	SI
2	D12 y L1*,**	SI	NO
3	Tobillo	SI	SI
4	D11-D12*	SI	SI
6	Radio	SI	NO
7	D7*	SI	SI
8	D4/D7/D10/L1*,**	SI	NO
9	D12	SI	SI
10	D8, D10, D11, D12,L1aL3 *^**	SI	SI

[#] Densidad mineral ósea: Z score < -2 en al menos una región (columna y/o cadera).
% Total de pacientes con Z Score <-2: 70%
* D: vértebra dorsal, ** L: vértebra lumbar

secundarias presentaban Z-*score* < -2 en alguna de las regiones evaluadas y el 70% de las pacientes con baja masa ósea idiopática presentaban un valor de Z- *score* < -2 en alguna región estudiada.

Discusión

La osteoporosis es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. Se estima que, en la actualidad, más de doscientos millones de personas en el mundo la padecen y se calcula que entre un 30 y un 50% de las mujeres posmenopáusicas la presentarán.[7]

Si bien la osteoporosis posmenopáusica es una patología ampliamente estudiada, la situación es muy diferente cuando nos referimos a las mujeres antes de la menopausia.[1, 2]

Algunos reportes indican que la baja densidad ósea afecta aproximadamente a un 15% de las mujeres sanas entre los 30 y 40 años.[3]

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de causas secundarias en una población de mujeres premenopáusicas que consultaron por baja masa ósea en una Institución especializada en osteología dentro de un período de 19 meses.

Existen varios factores que influyen en la adquisición del pico de masa ósea y su evolución a lo largo de la vida. Así, los factores genéticos junto con los factores ambientales, como la actividad física, la dieta, y los factores hormonales son los principales determinantes en su adquisición.[2]

La prevalencia de causas secundarias en las mujeres con baja masa ósea premenopáusica varía según las series. En un estudio publicado por Londono y cols. en 2013, se evaluaron los factores de riesgo y prevalencia de baja masa ósea en una población de mujeres premenopáusicas de Colombia. Se encontró que un 18,5% de las mujeres con baja masa ósea eran analfabetas, la mayoría eran amas de casa, lo que describe la asociación de baja masa ósea con las clases más pobres de Colombia. Asimismo, los principales factores de riesgo y causas secundarias encontrados fueron una historia de malnutrición o bajo peso en la infancia e hipoestrogenismo.[8]

En otro estudio llevado a cabo en un centro especializado en osteología de la ciudad de Buenos Aires por Bagur y cols., se analizaron las características de una población de mujeres premenopáusicas que consultaron para evaluar su masa ósea. Se encontró que el 44% de las mujeres evaluadas presentaron DMO disminuida. El 56% presentaba causas secundarias y un 44% fueron consideradas idiopáticas. Las principales causas secundarias encontradas fueron: deficiencia de VD, anorexia nerviosa, embarazo, enfermedad celíaca e hipercalciuria.[1]

En nuestro estudio, casi la mitad de las pacientes evaluadas (48,9%) presentaba al menos una causa secundaria de baja masa ósea. El porcentaje de causas secundarias encontradas en nuestra serie es menor en relación al estudio realizado por otros autores argentinos. Las principales causas secundarias halladas fueron: enfermedad celíaca, hipercalciuria, uso de corticoides y otros fármacos asociados a baja masa ósea, déficit de VD y amenorrea secundaria.

Por otro lado, en un estudio de una población de Olmstead County Minnesota, el 90% de hombres y mujeres de 20 a 44 años con fracturas osteoporóticas tenían al menos una causa secundaria. Sin embargo, en otras series de casos de mujeres jóvenes, solo un 50% presentaban causas secundarias. Esta última serie es la que más se relaciona con los datos encontrados en nuestra población.[4]

La asociación de osteoporosis y fracturas es ampliamente conocida en la posmenopausia; sin embargo, su asociación en la premenopausia es controvertida. En nuestra población, un 15,9% de las mujeres evaluadas tenían antecedentes de fracturas por fragilidad. En el *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF) se encontró que las mujeres con historia de fracturas en la premenopausia tenían un 35% más de probabilidades de fracturas

durante los primeros años de la posmenopausia, cuando se las comparaba con las mujeres que no se habían fracturado.[4]

En cuanto a la presencia de historia familiar de osteoporosis, en un estudio publicado por Peris y cols. en 2008, donde se evaluaron 28 pacientes con baja masa ósea premenopáusica, se encontró historia familiar de osteoporosis en la mitad de la población, lo que sugiere cierta predisposición genética. En nuestra serie, solo el 26,1% tenía antecedentes familiares de osteoporosis, destacándose que el 7,95% tenía familiares con fracturas por fragilidad.[9]

En dicho estudio, también se evaluaron factores de riesgo para baja masa ósea. Se encontró bajo peso con un índice de masa corporal menor de 20 kg/m^2 en el 30% de la población y tabaquismo en el 39%. En nuestra población encontramos presencia de factores de riesgo en el 18,18% de la población estudiada; los más prevalentes fueron los mismos encontrados en el estudio de Peris, aunque en un porcentaje menor, ya que se encontró bajo peso solo en el 12,5% y tabaquismo en el 5,68%.[9]

Se han descripto varios mecanismos para intentar explicar la fisiopatogenia de la baja ósea premenopáusica. Estos involucran una disfunción tanto en la formación como en la resorción ósea. En un estudio publicado por Cohen y cols. en 2012 se encontró que los valores de PTH y de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP5b) fueron más elevados en mujeres con baja masa ósea premenopáusica con fracturas o sin ellas que en el grupo control, sugiriendo un incremento del remodelado óseo.[10]

En otro estudio publicado por el mismo autor en 2011 se evaluó la microarquitectura ósea a través de biopsia ósea transilíaca en mujeres con baja masa ósea idiopática, con fracturas o sin ellas, comparadas con controles sanas. No se encontraron diferencias entre los distintos parámetros evaluados entre ambas poblaciones con baja masa ósea. Sin embargo, los parámetros de histomorfometría ósea que reflejan el compartimento trabecular como la separación de las trabéculas, así como la porosidad cortical y los parámetros que reflejan la síntesis de osteoide por los osteoblastos, fueron significativamente más bajos en las pacientes con baja masa ósea frente a los controles, lo que podría reflejar un déficit en la formación y estar vinculado con la patogénesis de la osteoporosis idiopática.[11]

En dicho estudio se analizaron los valores de IGF1 y su correlación con parámetros de formación ósea. Se encontró que las mujeres en los tertiles más bajos de la tasa de formación ósea, presentaban valores más altos de IGF1, comparados con los dos tertiles más altos, sugiriendo una resistencia a dicho factor de crecimiento, lo que se diferencia de lo publicado en un estudio realizado por los mismos autores en hombres con osteoporosis idiopática, quienes presentaban disfunción del osteoblasto asociada a valores bajos de IGF1.[11]

Nuestro estudio presenta varias limitaciones: por un lado, al ser un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes autorreferidas o derivadas por otro profesional para evaluación de su masa ósea debido a la presencia de algún factor de riesgo y/o causa secundaria de baja masa ósea, su prevalencia podría estar sobreestimada. Por otro lado, no todos los estudios bioquímicos y de imágenes fueron realizados en el mismo centro, dado que varias de las pacientes incluidas consultaron con estudios ya realizados en distintos centros, lo cual podría implicar cierta variabilidad en los resultados.

Más allá de las limitaciones referidas, y dada la alta prevalencia de causas secundarias encontradas en nuestra población y en coincidencia con lo descripto en la literatura, podemos concluir que –si bien son necesarios estudios prospectivos a fin de evaluar la real

incidencia de fracturas en mujeres con baja masa ósea en la premenopausia, así como también ampliar el conocimiento de su fisiopatogenia– consideramos esencial evaluar exhaustivamente a las mujeres premenopáusicas que consultan por baja masa ósea para descartar causas secundarias y realizar las acciones preventivas necesarias para mejorar la calidad ósea y disminuir el riesgo de fracturas futuras.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo 2016.
Aceptado: julio 2017.

Referencias

1. Bagur A, Mastaglia S, Oliveri B, et al. Baja masa ósea idiopática y osteoporosis secundaria en mujeres premenopáusicas. *Actual Osteol* 2015; 11:12-8.
2. Peris Bernal P. Osteoporosis en individuos jóvenes. *Reumatol Clin* 2010; 6:217-23.
3. Khan A. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician* 2006; 52:743-7.
4. Rosen CJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. *American Society for Bone and Mineral Research*. 8th ed. USA: 2013; 63:514-20.
5. Ross A, Manson J, Abrams S, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
6. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
7. 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.
8. Londono J, Valencia P, Santos AM, et al. Risk factors and prevalence of osteoporosis in premenopausal women from poor economic backgrounds in Colombia. *Int J Womens Health* 2013; 5:425-30.
9. Peris P, Ruiz-Esquide V, Monegal A, et al, Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Clinical characteristics and bone remodelling abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:986-91.
10. Cohen A, Dempster LP, Mc Mahon SC, et al. Premenopausal women with idiopatic low trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23:171-82.
11. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abnormal Bone Microarchitecture and Evidence of Osteoblast Dysfunction in Premenopausal Women with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3095105.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 136-156.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

GUÍAS ARGENTINAS PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS 2015*

León Schurman,[1] Ana M. Galich,[2] Claudio González,[3] Diana González,[4] Osvaldo D. Messina,[5] Claudia Sedlinsky,[1,6] Claudia R. Uña,[5] Ariel Sánchez.[7]

[1] *Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Universidad Nacional de La Plata.* [2] *Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires.* [3] *Departamento de Farmacología (II Cátedra), Universidad de Buenos Aires.* [4] *Mautalén Salud e Investigación, Buenos Aires.* [5] *Servicio de Reumatología, Hospital Argerich, Buenos Aires.* [6] *Unidad Asistencial César Milstein, Buenos Aires.* [7] *Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.*

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad en constante crecimiento y que afecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial. Nuestras recomendaciones son guías para el diagnóstico, la prevención y tratamiento, pero no normas para las decisiones clínicas en casos individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones en la práctica clínica cotidiana, incorporando factores personales que trascienden los límites de estas guías y hacen al saber y al arte de la práctica médica. Como todo conocimiento científico, deben ser actualizadas periódicamente a medida que se adquieran nuevas, mejores y más efectivas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: osteoporosis, guías, prevención, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

ARGENTINE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS, 2015

Osteoporosis is an evolving disease which affects over 200 million people worldwide. Our recommendations are guidelines for its diagnosis, prevention and treatment, but they do not constitute standards for clinical decisions in individual cases. The physician must adapt them to individual special situations, incorporating personal factors that transcend the limits of these guidelines and are dependent on the knowledge and art of the practice of Medicine. These guidelines should be reviewed and updated periodically as new, better and more effective diagnostic and therapeutic tools become available.

Key words: *osteoporosis, guidelines, prevention, diagnosis, treatment.*

* *E-mail: asanvir@gmail.com*

#*Artículo publicado en Medicina (B Aires) 2017; 77:46-60. Se reproduce en Actualizaciones en Osteología por cortesía de la publicación original.*

Con el objeto de revisar y ampliar las Guías elaboradas en el año 2012[1] la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis han incorporado a las mismas los últimos adelantos en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Todos los aspectos del cuidado de la osteoporosis y de sus complicaciones fueron revisados y descriptos con sus niveles de evidencia, expresando asimismo una serie de recomendaciones. Las recomendaciones fueron clasificadas según las Guías de Prácticas Clínicas para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en Canadá, 2002.[2]

Diagnóstico

Radiografía

Es útil para detectar fracturas vertebrales, debiendo ser indicada con este objetivo; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de osteoporosis (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas[3] (Grado A). Clínicamente puede sospecharse la existencia de fractura vertebral cuando exista una pérdida documentada de 3 cm en la estatura o de 4-6 cm desde la talla recordada en la juventud, por lo que en estas situaciones puede estar justificada la realización de una radiografía de columna.

La presencia de fracturas vertebrales permite realizar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas) y es un factor de riesgo para nuevas fracturas[4] (Grado A). La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la DMO a nivel lumbar.

Se deben solicitar radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil con foco en D7 y L3 o morfometría vertebral por absorciometría dual de rayos X (DXA) si la evidencia clínica, tal como disminución de 3 cm o más en la talla, aumento de la cifosis dorsal, antecedente de dolor dorsal o lumbar luego de traumatismo de baja energía, es sugestiva de fractura vertebral (Grado D).

La Posición Oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) del año 2013 recomienda realizar imágenes de columna lateral con radiografía estándar o con VFA (*Vertebral Fracture Assessment)* cuando el T-*score* es <-1.0 en presencia de uno de los siguientes factores[5]:

- Mujeres de 70 o más años de edad y hombres de 80 o más años
- Pérdida de talla histórica > 4 cm
- Fractura vertebral previa reportada pero no documentada
- Tratamiento con glucocorticoides con dosis ≥ 5 mg de prednisona o equivalente por día por ≥ 3 meses. (Grado D)

La radiografía debe ser examinada por un observador entrenado, a fin de diferenciarlas deformidades vertebrales mínimas debidas a fracturas de aquellas causadas por otras etiologías, e informadas siguiendo un método de clasificación conocido, como el semicuantitativo de Genant.[6]

Densitometría mineral ósea

En la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994. La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza.[7] A continuación se detalla la nomenclatura aceptada internacionalmente para DXA (absorciometría dual de rayos X):

Nomenclatura

- DXA (en lugar de DEXA)
- T-*score* (en lugar de T *score*, t-*score*, o t *score*)
- Z-*score* (en lugar de Z *score*, z-*score*, o z *score*)

En la clasificación se considera el T-*score,* que es el número de desvíos estándar por arriba o por debajo de la media de DMO nor-

mal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los valores de densidad mineral ósea, según el Comité de Expertos de la OMS.[7]

Normal hasta - 1.0.
Osteopenia: < - 1.0 hasta - 2.5
Osteoporosis: < - 2.5
Osteoporosis grave: < - 2.5 más la presencia de fractura

En la Tabla 2 se detallan las indicaciones y criterios para solicitar DMO consensuados en el Informe de la ISCD en 2007.[8]

Tabla 2. Indicaciones para la solicitud de una densitometría ósea

Mujeres de edad igual o mayor a 65 años
Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para fractura
Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo
Hombres de edad igual o mayor a 70 años
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fractura
Adultos con antecedentes de fractura por fragilidad
Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea
En cualquier persona tratada o en la que se considere la posibilidad de tratamiento farmacológico, para monitorear la eficacia del tratamiento
En cualquier persona no tratada si la evidencia de pérdida ósea va a determinar un tratamiento
Las mujeres que interrumpan un tratamiento con estrógenos.

DXA central para diagnóstico

Como se comentó la OMS plantea como estándar de referencia para el diagnóstico de osteoporosis un T-*score* menor a -2.5.[7] El estándar de referencia para calcular ese T-*score* es la mujer blanca entre 20 y 29 años de la base de datos NHANES III *(National Health and Nutrition Examination Survey III).* Si bien en la Argentina hay datos de referencia nacionales para las marcas más difundidas de equipos densitométricos (Lunar, Hologic y Norland), se usa con frecuencia la base de referencia de población caucásica estadounidense.

El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años si el T-*score* es menor a -2.5 en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral. En algunas circunstancias puede utilizarse el radio 33%.

Nota: Otras regiones de interés en la cadera, incluyendo el área de Ward y el trocánter, no deberían usarse para diagnóstico.[8] La aplicación de estas recomendaciones puede variar de acuerdo a requerimientos locales.

Sitios esqueléticos a medir

- Medir en todos los pacientes la cadera y la columna anteroposterior.[8,9]

- Medir antebrazo en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo (Grado C).

Columna

- Usar L1-L4 para la medición de la DMO.

- Usar todas las vértebras evaluables y excluir solamente las afectadas por artefactos o cambios estructurales locales. Si no se pueden utilizar cuatro vértebras, usar tres o dos.

- No utilizar la clasificación diagnóstica densitométrica en base a una sola vértebra lumbar.

- Si solo una vértebra es evaluable el diagnóstico debería basarse en otra área válida.

- Las vértebras anatómicamente anormales podrían excluirse del análisis si son claramente anormales y no evaluables con la resolución del sistema; o hay más de 1.0 T-*score* de diferencia entre la vértebra en cuestión y las adyacentes.

- Cuando se excluyen vértebras, la DMO de las restantes se utiliza para calcular el T-*score*.

- La columna lateral no debería usarse para diagnóstico (Grado C).

Cadera

- Utilizar el cuello femoral o el fémur proximal total (el que sea menor).

- La DMO puede medirse en cualquier cadera.

- Los datos para determinar si el T-*score* promedio de la cadera bilateral puede usarse para diagnóstico son insuficientes.

- Se puede usar la DMO promedio de la cadera (cuello femoral + trocánter /2) para monitorear el efecto del tratamiento, pero es preferible el valor de la cadera total.[5] (Grado C).

Cadera uni o bilateral

Numerosos estudios han demostrado diferencias pequeñas pero significativas en las densidades minerales óseas de ambos fémures proximales en sujetos individuales. En algunos casos las diferencias pueden llegar a 1/2 y hasta 1 desvío estándar, lo que haría cambiar la categoría diagnóstica e influiría en la decisión terapéutica (Grado C). Se recomienda incluir ambos fémures proximales en la evaluación inicial (Grado D). Tanto para el seguimiento como para el diagnóstico, se debe usar el fémur con menor valor.[10] Se recomienda la medición de ambas caderas en sujetos con escoliosis.

Antebrazo

- Usar el radio 33% del antebrazo no dominante para diagnóstico. No se recomienda el uso de otras regiones de interés del antebrazo (Grado C).

Informe de la DMO en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años

- Se prefieren los T-*scores.*

- Es aplicable la clasificación densitométrica de la OMS.

Contenido del informe de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años

- Se prefieren los Z-*scores,* no los T-*scores.* Esto es particularmente importante en los niños. Un Z-*score* menor o igual a -2.0 se define como “por debajo del rango esperado para la edad” y un Z-*score* > a -2.0 como “dentro del rango esperado para la edad”. No puede diagnosticarse osteoporosis en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años solamente en base a la DMO.[8] Se debe informar “baja masa ósea para la edad y el sexo” en estos casos.

DXA central para seguimiento

Esta comisión revisora recomienda la realización de densitometría para la evaluación de la eficacia terapéutica y la identificación de los pacientes no respondedores (Grado A). El intervalo del seguimiento debe establecerse sobre la base del estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Con el objetivo de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable:

1) En pacientes sin tratamiento: más de 2 años

2) En el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis al primer año; en controles sucesivos, intervalo de 2 años

3) En circunstancias excepcionales (por ejemplo, tratamiento con corticoides, trasplante): 6-12 meses (Grado D)

Los sectores del esqueleto periférico no son apropiados para el seguimiento ni para el diagnóstico.[8] Cada centro de densitometría debería determinar su error de precisión y calcular el cambio mínimo significativo.

Datos clínicos importantes

1. Medir talla anualmente y evaluar la presencia de fracturas vertebrales (Grado A)

2. Evaluar la historia de caídas en el año previo. Si las hubo, se debe realizar evaluación multifactorial del riesgo incluyendo la capacidad para levantarse de la silla sin usar los brazos[11] (Grado A)

Laboratorio

Estudios iniciales

Hemograma completo

Calcio corregido (por albúmina o por proteínas séricas totales)

Fosfatemia

Creatininemia

Calciuria

Hepatograma

Creatinina urinaria

Fosfatasa alcalina sérica

Proteinograma electroforético (en pacientes con fracturas vertebrales)

25-hidroxivitamina D; medir basal y luego de 3 meses de adecuada suplementación. (Grado D)

Anticuerpos antigliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa en caso de sospecha de enfermedad celíaca

Otras determinaciones bioquímicas suelen ser necesarias para confirmar o descartar causas de osteoporosis secundaria (por ejemplo, cortisol sérico, TSH sérica, PTH sérica, etc.).

El aumento de los marcadores de remodelamiento óseo ha sido asociado con duplicación del riesgo de fracturas; esto es independiente de la DMO. Sin embargo, la utilidad de su medición para estimar el riesgo individual de fractura no es clara (Tabla 3). Los marcadores no deben ser considerados para diagnóstico de osteoporosis de acuerdo con la evidencia actual, pero sí para evaluar el recambio óseo en un paciente con osteoporosis; son útiles junto a los factores de riesgo para detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura (Grado B) y fundamentalmente para evaluar precozmente la respuesta al tratamiento instituido[3] (Grado B). Es importante tener en cuenta los valores de referencia de los mismos, su variación con la edad, y el ritmo circadiano.

Tabla 3. Marcadores de formación y resorción óseas

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Osteocalcina	Piridinolina
Fosfatasa alcalina ósea	Desoxipiridinolina
Propéptidos carboxilo o aminoterminal del procolágeno tipo I	Telopéptidos carboxilo o aminoterminal del colágeno tipo I (CTX sérico o urinario, NTX urinario)

Un tema controvertido es el cambio que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento; éste debería ser superior al valor de la diferencia crítica del marcador utilizado y se ha sugerido que debería considerarse buena respuesta al tratamiento si alcanza los valores de la población sana de mujeres premenopáusicas.[3] Se recomienda efectuar los controles bioquímicos siempre en el mismo laboratorio.

En conclusión, la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica (Grado B). Se recomienda realizar estudios adicionales para descartar causas secundarias de osteoporosis en base a la evaluación clínica, (Grado D), y también medir 25-hidroxivitamina D (25OHD) en personas que van a recibir tratamiento farmacológico para osteoporosis, en personas con fracturas recurrentes o con pérdida ósea a pesar del tratamiento, en aquéllos con condiciones que afecten la absorción o acción de la vitamina D y sistemáticamente en los mayores de 65 años (Grado D).

Evaluación del riesgo de fractura a 10 años

El FRAX™ es un algoritmo (calculador), diseñado para cuantificar el riesgo de fractura en los próximos diez años aplicable en poblaciones de distintos países, de ambos sexos, sin distinción de razas. A partir de un metaanálisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX®: sexo, edad, peso y

talla (para el cálculo del IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria y DMO de cuello femoral (opcional) expresado en T-*score* o Z-*score* con referencia a la población femenina de la encuesta NHANES III, aplicable también a los hombres. Seleccionando la opción que incorpora la DMO, el algoritmo deja de tener en cuenta el IMC y las otras causas de osteoporosis porque ya no contribuyen en la predicción del riesgo de fractura. Está ajustado para varios países, entre ellos la Argentina[12] (Grado D). Proporciona dos valores de riesgo: para fracturas osteoporóticas mayores y para fractura de cadera por separado, siendo utilizado en algunos países para estratificar el riesgo de los pacientes y en base a ello pedir o no la DMO; y que según las guías NOF *(National Osteoporosis Foundation* de los Estados Unidos) lo utilizan para determinar la necesidad de un tratamiento en aquellas mujeres posmenopáusicas u hombres mayores de 50 años con valores de osteopenia en DMO, cuando el riesgo de fractura osteoporótica mayor es ≥20% y el de cadera ≥3%.

TBS *(Trabecular Bone Score)*

El TBS es un índice de textura en escala de grises que evalúa la microarquitectura ósea a partir de imágenes densitométricas obtenidas por DXA en columna lumbar. Se efectúa a través de un software integrado al densitómetro, que permitiría estimar riesgo de fractura. El TBS puede ser aplicado sobre una densitometría de columna lumbar de reciente adquisición o previamente adquirida.[13,14]

Los valores altos de TBS reflejan una microarquitectura densa, que hay buena conectividad y que están disminuidos los espacios intertrabeculares, mientras que valores de TBS bajos implican una arquitectura ósea de mala calidad, baja conectividad y amplios espacios intertrabeculares.[15] El TBS permite predecir fracturas independientemente de la DMO. (Grado C). Los pacientes en el tercilo más bajo de TBS presentan un riesgo de fractura más alto, independientemente del valor de DMO. La combinación de DMO y TBS mejora la valoración del riesgo de fractura sobre todo en aquellos pacientes con T-*score* en rango de osteopenia. También se ha demostrado que el TBS es un predictor significativo de fracturas independiente del cálculo de riesgo de fractura estimado por FRAX (Grado B).

El TBS se asocia con el riesgo de fractura por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus de tipo 2[16,17] (Grado C). El TBS no debe ser usado como única herramienta para determinar recomendaciones de tratamiento en la práctica clínica (Grado C).

Medidas generales de prevención de osteoporosis y fracturas

La prevención debe iniciarse con un estilo de vida adecuado desde la adolescencia y mantenido durante la adultez. Todas las recomendaciones enunciadas son útiles en ese período y se basan en revertir los factores de riesgo que sean modificables, no tanto para la osteoporosis sino fundamentalmente para disminuir el riesgo de fracturas en edades más avanzadas. Se puede actuar sobre los hábitos de vida, de los cuales los más importantes se enumeran a continuación:

Ingesta de calcio

Se sugiere una dieta con un contenido adecuado de calcio. A partir de los 50 años la misma debe contener aproximadamente 1200 mg de calcio por día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos, preferiblemente los que están fortificados con calcio, ya que contienen 40-100% más de calcio que los productos no fortificados. En caso de intolerancia a los productos lácteos se pueden utilizarlas leches deslactosadas, o se pueden dar suplementos farmacéuticos de calcio, que deben ser indicados por el médico para evaluar la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de sal de calcio a utilizar[18] (Grado D).

Otros nutrientes

Es importante asegurar un buen aporte proteico (1 gramo de proteínas/kg/día) y de otros nutrientes (vitaminas y minerales) (Grado B).

Los pacientes con fractura de cadera que reciben suplementos proteicos presentan una hospitalización más breve y una mejor recuperación funcional.[19]

Actividad física

El ejercicio, a través de la actividad muscular, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética, para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura –aproximadamente el 5% de las caídas–. No importa qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos de acuerdo a las condiciones físicas.

Los ejercicios activos utilizando carga y contra resistencia (30 minutos por día) aumentan modestamente la DMO axial (1-3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico (Grado B).

Exposición al sol/vitamina D

La vitamina D se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas, se encuentra en muy pocos alimentos y su función es favorecer la absorción de calcio en el intestino. Para alcanzar buenos niveles de vitamina D la exposición solar en época estival debe ser corta, entre 15 y 20 minutos, y siempre fuera de los horarios de máxima radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben ser en horas de mediodía. Esta exposición debe repetirse 2 o 3 veces por semana. Las pantallas y protectores solares disminuyen o bloquean la síntesis de vitamina D. En algunos casos es aconsejable una suplementación con vitamina D, sobre todo en las personas mayores de 65 años que permanecen adentro de su casa la mayor parte del tiempo o en residentes de hogares para la tercera edad o a personas con enfermedades cutáneas[20-22] (Grado B).

La medición de los niveles séricos de 25OHD es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D[23] (Grado B). Su monitoreo en pacientes con osteoporosis debe realizarse a los tres meses de una adecuada suplementación (800-2000 UI/día). (Grado B). Se considera como nivel sérico "óptimo" de 25OHD al mayor de 30 ng/ml.[24] Los suplementos con vitamina D y calcio aumentan la DMO en mujeres.[25-27] Dosis de 800 UI/día de vitamina D en combinación con 1000 mg diarios de calcio reducen el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes de edad avanzada[22] (Grado B).

Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han demostrado su acción protectora sobre la fuerza muscular, el equilibrio y el riesgo de caída.[23,28,29] También se ha señalado el aumento de la supervivencia en los pacientes suplementados con vitamina D.[30] Cuando se administran los suplementos en forma diaria, las vitaminas D_2 y D_3 tienen una potencia equivalente.[31] Si dicha administración es intermitente (mensual, bimestral o trimestral), como la vitamina D_3 tiene mayor vida media que la vitamina D_2 se recomienda su elección[32] (Grado B).

Prevención de caídas

Las caídas aumentan el riesgo de fracturas y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos añosos.[33] Suelen asociarse a causas modificables o corregibles, como las que a continuación se detallan:

a) Sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes que puedan enlentecer los reflejos o afectar la coordinación neuromuscular.

b) Trastornos de la visión.

c) Obstáculos en la casa como alfombras, cables sueltos, falta de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, mala iluminación, etc.

d) Animales domésticos.

Un efectivo régimen de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas (Grado B).

La medicación que reciben habitualmente debe ser evaluada todos los años para identificar aquéllas que pudieran resultar perjudiciales en la prevención de caídas[34-36] (Grado B). Se recomienda realizar ejercicios bajo supervisión, por lo menos 2 veces por semana[37] (Grado D).

Recomendaciones del Comité de Expertos para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas

Consideraciones generales

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Si bien se han identificado numerosos factores de riesgo además de la osteoporosis –y de la DMO–, como el sexo, la edad, antecedentes personales de fracturas (vertebrales y no vertebrales) y antecedentes de fractura de cadera en familiares cercanos, la acción de estos agentes está dirigida a la osteoporosis mejorando la masa y también la estructura ósea.[38,39] Los lineamientos de estilo de vida, ingesta adecuada de calcio, niveles aceptables de vitamina D y actividad física aplicables a la población en general constituyen una recomendación estándar paralelamente a la eventual intervención farmacológica para la prevención de fracturas óseas en pacientes con alto riesgo de sufrirlas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis. Utilizando el calculador FRAX ya mencionado, en su versión ajustada para nuestro país, es posible estimar el riesgo combinado de fracturas osteoporóticas (cadera, vertebral clínica, húmero y muñeca) a 10 años. Si éste es 20% o más para fracturas osteoporóticas mayores, y/o 3% o más para fractura de cadera, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico.

Esquema de tratamiento inicial recomendado por esta Comisión de Expertos

1. No se debe iniciar tratamiento sin que el paciente tenga niveles adecuados de vitamina D (valores de 25OHD >30 ng/ml) (Grado B).

2. Se debe recomendar una ingesta de calcio superior a 1 g diario por vía alimentaria o a través de suplementos farmacológicos (Grado D).

3. El tratamiento inicial es siempre con una sola droga que se administra en general por vía oral, salvo casos excepcionales en que se puede utilizar la vía parenteral (Grado A).

4. Agentes de inicio: los bifosfonatos por vía oral de administración semanal deben ser ingeridos con un vaso de agua media hora antes del desayuno y los de administración mensual una hora antes del desayuno, no debiendo el paciente acostarse luego de su ingesta. Si de antemano se conoce que el paciente no tiene buena tolerancia digestiva o no cumple correctamente con los tratamientos orales, se puede indicar la vía endovenosa (Grado A). En pacientes con osteoporosis grave y fracturas el fármaco de primera elección puede ser la teriparatida.

5. El seguimiento de los pacientes debe hacerse evaluando los parámetros bioquímicos de recambio óseo con intervalo de 3 a 6 meses, la ocurrencia de fracturas clínicas y radiológicas con examen radiológico anual de columna dorsal y lumbar en perfil y la DMO con intervalos no menores a 1 año para asegurar que los eventuales cambios densitométricos superen el mínimo cambio significativo (Grado B).

6. Si no hay mejoría (definida como normalización de los parámetros bioquímicos, ausencia de fracturas e incremento de la DMO), el médico generalista deberá derivar el enfermo al especialista.

Pacientes que reciben corticoides

Los corticoides son la causa más importante de osteoporosis y fracturas osteoporóticas iatrogénicas.[40-43] Es útil medir la talla del paciente y obtener una radiografía del raquis al comienzo del tratamiento para documentar fracturas vertebrales, el tipo de fractura más frecuente en estos pacientes (Grado B).

La medición de la DMO tiene poca sensibilidad para identificar a los pacientes en riesgo, aunque el seguimiento de sus cambios es útil para determinar la efectividad del tratamiento instituido para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides. También sirve para monitorear el impacto óseo de la corticoterapia, si se optó por una conducta expectante. En este último caso se recomienda repetir la DMO a los 6 meses de iniciado el uso de los corticoides, y considerar tratamiento en caso de registrarse un descenso mayor al cambio mínimo significativo.

De las consideraciones que anteceden se recomienda iniciar tratamiento a quienes se prevé un tratamiento con corticoides por más de 3 meses a dosis mayores de 7.5 mg de prednisona diarios o equivalente.[48] Todos los pacientes deben recibir suplementación de calcio (1200 mg/día) y vitamina D (800-1200 UI/día).

Los bifosfonatos son el tratamiento de primera línea para prevenir las fracturas osteoporóticas por corticoides.[114] El alendronato y el risedronato reducen el RR en un 40%.[44,45] Una alternativa a los bifosfonatos la constituye la teriparatida, que en un ensayo aleatorizado comparativo con alendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 90%.[46] La Figura 1 resume estas recomendaciones.

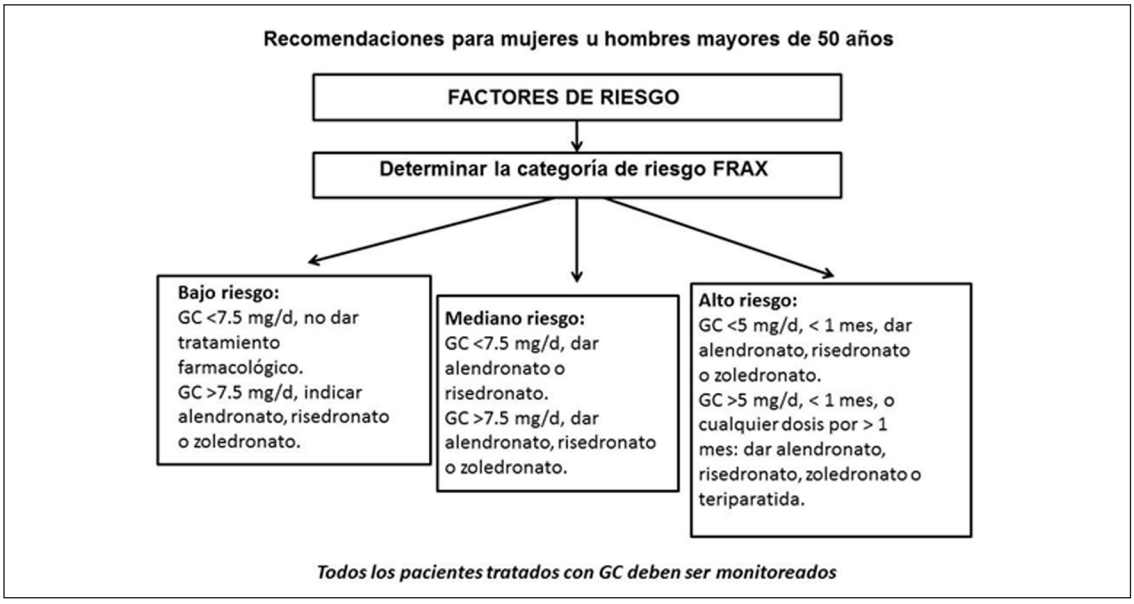


Figura 1. El algoritmo resume las opciones terapéuticas para mujeres u hombres mayores de 50 años con osteoporosis, según su nivel de riesgo futuro de fracturas.

Las drogas aprobadas en la Argentina para su uso en el tratamiento de la osteoporosis figuran en el Apéndice, donde se explican sus efectos beneficiosos y también sus principales efectos colaterales (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Clasificación de los fármacos aprobados por las autoridades regulatorias nacionales para la prevención de fracturas osteoporóticas, según sus efectos sobre el remodelado óseo.

Anticatabólicos (reducen el remodelado): bifosfonatos, tratamiento hormonal de reemplazo (THR), raloxifeno, calcitonina, denosumab.
Anabólicos (aumentan el remodelamiento pero con un saldo positivo a favor de la formación): teriparatida.
De acción mixta (desacoplan el proceso de remodelación reduciendo la resorción y aumentando la formación): ranelato de estroncio.

Tabla 5. Terapéutica de la osteoporosis. Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fracturas: medicamentos aprobados en la Argentina (en números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas).

Droga	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	TPTD	Dmab
DMO columna	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑
DMO femoral	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑
Marcadores óseos	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇑⇓	⇑	⇓⇓
Fracturas vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	66
Fracturas femorales	27	⇔	⇔	50	40-60	⇔	41	36*	⇔	40
Fracturas no vertebrales	⇔	47**	⇔	48	27	60***	25	16	53	20

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato. IBN: ibandronato. TPTD: teriparatida. Dmab: denosumab.
⇑ incremento. ⇓ disminución. ⇔ sin variación significativa.
(*) En mayores de 74 años y con T-score en cuello femoral < -3.0; estudio TROPOS.
(**) En casos con graves fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE.
(***) En pacientes con T-score en cuello femoral < -3.0; estudio BONE.

APÉNDICE

Efecto antifracturario de los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 4)

Bifosfonatos

Recientemente un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Metabolismo Mineral y Óseo (ASBMR) ha realizado una revisión sobre el manejo de la osteoporosis en pacientes tratados durante largos años con bifosfonatos. Las recomendaciones se basaron en la evaluación de los estudios FLEX *(Fracture Intervention Trial Long-term Extension)* con alendronato y *HORIZON-extension* con zoledrónico.[47] Sugieren, luego de 5 años de tratamiento con bifosfonatos v.o. o 3 años con e.v., reevaluar el riesgo de los pacientes. En las mujeres de alto riesgo, por ejemplo con edad avanzada, bajo T-*score* en cadera, alto riesgo clínico de fractura, o fracturas osteoporóticas mayores o fracturas bajo tratamiento, se deberá continuar hasta 10 años (bifosfonatos v.o.) o 6 años (e.v.), con evaluación periódica (Grado C).

Para los casos de bajo riesgo, es decir aquellos que luego de 5 años de alendronato o 3 de zoledrónico tengan T-*score* en cadera superior a-2.5, se deberá considerar la discontinuación de la droga y retomarla luego de 2-3 años. Se recomiendan vacaciones más cortas para risedronato por su vida media biológica menor. La ASBMR recomienda mantener las vacaciones mientras la DMO se mantenga estable y reiniciar el tratamiento si el T-*score* es inferior a -2.5 o aparecen nuevos factores de riesgo. Algunos expertos consideran que podría retomarse el tratamiento si los marcadores exceden la mitad inferior del rango premenopáusico (Grado C).

En resumen, si luego de 5 años de bifosfonatos orales o 3 de zoledrónico el riesgo es bajo, suspender la medicación por 2-3 años. Menor tiempo para risedronato. Retomar la terapéutica luego de este período o antes si hay cambios desfavorables en densitometría y/o marcadores. Si el riesgo es alto (añosos, bajo T-*score,* riesgo clínico alto, aparición de nuevas enfermedades o tratamientos con efectos óseos adversos) continuar el tratamiento (Grado C).

Terapia hormonal de reemplazo

El tratamiento combinado de estrógenos (E) + progesterona (E conjugados + acetato de medroxiprogesterona) reduce las fracturas clínicas vertebrales en 35% y las de cadera un 33%. El tratamiento con E solos (en mujeres histerectomizadas) reduce las fracturas vertebrales clínicas en 36% y las de cadera en 35%.[48,49]

Teriparatida

Indicaciones de la TPTD

Indicación como primer fármaco:

Hombres o mujeres con alto riesgo de fracturas osteoporóticas, incluyendo antecedentes de fracturas vertebrales clínicas o radiológicas, otras fracturas por fragilidad asociadas a valores densitométricos dentro de rango de osteoporosis, o muy baja DMO (T-*score* < -3) sin antecedentes de fracturas en particular en pacientes mayores de 65 años (Grado B). También podría utilizarse en aquellos que hayan recibido agentes antirresortivos con una respuesta subóptima (fracturas por fragilidad o pérdida ósea importante durante el tratamiento), o aquellos sin mejoría de la osteoporosis a pesar del tratamiento (Grado B).

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio debe ingerirse diluido en medio vaso de agua, alejado 2 horas de las comidas; puede ser tomado antes de acostarse por la noche (Grado A). Disminuye las fracturas vertebrales (41%), no vertebrales (16%) y de cadera (36%) luego de 3 años de tratamiento.[50,51] Una extensión y combinación de los ensayos de investigación clínica primarios a 5 años evidenció que el efecto antifracturario se mantuvo durante ese lapso.[52]

En un grupo de enfermos correspondiente al brazo de tratamiento activo que continuó con la medicación por tres años más (8 años en total) en un diseño de estudio abierto, la incidencia de fracturas fue similar a lo observado en ese grupo durante el ensayo de investigación clínica original.[53]

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El raloxifeno es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente.[54] La eficacia del raloxifeno en la prevención de fracturas no vertebrales se ha demostrado en análisis *post hoc,* para pacientes con fracturas vertebrales prevalentes severas, con disminución del 47% en el riesgo relativo.[55]

Calcitonina

Una dosis de 200 U/día por vía nasal demostró ser eficaz para reducir en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales, no observándose dicho efecto en otro tipo de fracturas.[56] No fueron efectivas dosis menores o mayores.

Denosumab o inhibidor del RANK ligando

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado, que inhibe al ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL), uniéndose al mismo con muy alta afinidad y especificidad.[57] El estudio pivotal de Dmab (fase III) es el FREEDOM, que incluyó 7808 mujeres postmenopáusicas saludables, con osteoporosis (DMO T-*sco-*

re < -2,5 en columna lumbar o cadera total), e incluyó como punto final las fracturas.[58] Recibieron Dmab 60 mg cada 6 meses vía s.c. y se compararon con un grupo testigo. A los 3 años de tratamiento, se objetivó un descenso del 68% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, 40% para fractura de cadera y 20% para fractura no vertebral;[58,59] lográndose un incremento de 9,2% en la DMO lumbar y de 6% en cadera total.[58]

La extensión del estudio FREEDOM incluyó 4500 mujeres en tratamiento con Dmab seguidas a 10 años. Aquellas que ya habían recibido Dmab durante los 3 años del estudio inicial, continuaron ganando DMO durante los años 4º y 5º del tratamiento,[60] manteniéndose la misma incidencia anual de fracturas que en los 3 primeros años. Aquellas participantes que continuaron por 6 años, lograron un aumento de la DMO del 13.3% en columna lumbar y 6.1% en cadera total.[61] La reducción de los marcadores de recambio óseo se mantuvo a largo plazo. No se desarrollaron anticuerpos neutralizantes ni resistencia al tratamiento.

Recientemente, Miller y col. compararon en un estudio aleatorizado, doble ciego a 12 meses, la eficacia y seguridad del Dmab contra ácido zoledrónico en 643 mujeres postmenopáusicas tratadas previamente con bifosfonatos. Se objetivó un incremento en la DMO lumbar mayor con Dmab (3.2 vs. 1.1%, p <0.0001); lo mismo se vio en otros sitios esqueléticos. Hubo un mayor descenso del CTX sérico con Dmab (-78% vs. -68% al mes; -50% vs.-4% al año). Los eventos adversos fueron similares. No hubo casos de osteonecrosis de mandíbula, hipocalcemia ni retardo en la consolidación de fracturas. Hubo 3 eventos de fractura femoral atípica (2 en el grupo Dmab y 1 en el grupo zoledrónico).[62] Un estudio en mujeres postmenopáusicas comparó alendronato/Dmab vs. placebo a nivel del hueso cortical, utilizando HR-pQCT. El Dmab logró reducir el remodelado óseo en forma más rápida y completa, disminuyendo la porosidad cortical hasta 2 veces más que el alendronato.[63]

Efecto de los agentes farmacológicos utilizados para la prevención de fracturas óseas sobre la DMO y los marcadores de remodelación ósea

Todos aumentan la DMO en un 2-5% y 4-10% (promedio) en la cadera y en el raquis, respectivamente, durante el tiempo estudiado (3 a 5 años) pero con una gran variabilidad individual. El monitoreo de la DMO durante el tratamiento puede orientar cualitativamente sobre la respuesta y adherencia al tratamiento, pero debido a evidencias de que existen diferencias de la relación de la DMO y el riesgo de fractura para los distintos fármacos y que la relación entre la reducción del riego de fractura y los cambios de la DMO no es lineal –excepto para el ranelato de estroncio–, el monitoreo de la DMO no siempre refleja el cambio de riesgo de fractura durante el tratamiento.[64-66]

Los marcadores de remodelación ósea se mueven en consonancia con la clasificación que le corresponde a la medicación utilizada. Todos descienden con los antirresortivos, todos aumentan con teriparatida, mientras que el ranelato de estroncio promueve un divorcio entre los marcadores de resorción (telopéptidos séricos, *crosslaps* N-terminales urinarios) que descienden y los de formación (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, propéptidos del colágeno), que aumentan.

La magnitud de la respuesta de los marcadores en la dirección esperada según el tratamiento dentro de los 3-6 meses tiene cierto valor predictivo del aumento de la DMO en grandes poblaciones, pero debido a la gran variabilidad biológica y analítica de los marcadores los cambios deben ser grandes para que superen el cambio mínimo significativo y tengan significación clínica.

Tratamientos combinados

Se trata de la asociación de un fármaco osteoformador (como la teriparatida) con un antirresortivo (como un bifosfonato o el Dmab). Los tratamientos combinados pueden

ser simultáneos o sucesivos. Hace mucho tiempo que se conoce que luego de 24 meses de TPTD se debe indicar un bifosfonato para la conservación de la ganancia en la densidad mineral obtenida con el osteoformador, y que si el bifosfonato no se indica, esa ganancia y el beneficio obtenido en ese período se pierde progresivamente luego de 24 a 36 meses en promedio (éste es un ejemplo de tratamiento combinado sucesivo).[67,68]

Recientemente se publicaron resultados del estudio DATA[69] y su extensión[70] utilizando en forma simultánea Dmab y TPTD y de otro estudio donde se indicaron ácido zoledrónico y TPTD;[71] en ambos la asociación demostró un aumento mayor en la DMO axial y de fémur que con cada agente en forma individual.[69-71] En un estudio posterior se publicaron los resultados obtenidos cuando se prosiguió el tratamiento con Dmab en los pacientes que originalmente habían recibido TPTD y viceversa, demostrando que el primer grupo conservaba y aumentaba la DMO mientras que aquéllos que originalmente habían recibido Dmab y luego TPTD disminuyeron la DMO durante los primeros 12 meses de teriparatida.[72] En todos estos estudios se brindan solo los valores de DMO, pero no hay datos de efecto antifracturario hasta el momento.

Seguridad: efectos adversos de los fármacos utilizados en la prevención de fracturas y tratamiento de la osteoporosis

Terapia Hormonal de Reemplazo

Cáncer de mama: si bien los datos de la literatura son contradictorios, las evidencias de los más recientes estudios de cohorte y metaanálisis de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no indican un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos (E) por 5 años.[73,74] El riesgo es más elevado en mujeres tratadas con una combinación de E + progesterona (P) variando el RR entre 1.24 y 1.8 según los estudios.[75-78]

Accidente cerebrovascular: la THR aumenta el riesgo de ACV isquémico (RR: 1.31) estimándose un riesgo atribuible de 4.5 casos adicionales por 1000 mujeres tratadas en 5 años.[79-81]

Tromboembolismo venoso: el estudio WHI encuentra un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso de un 32% para E solo y algo mayor para el tratamiento combinado de E+P. El uso de E transdérmicos no aumenta este riesgo.[82]

En vista de estos potenciales efectos adversos se recomienda administrar THR en el período posmenopáusico temprano, por no más de 5 años, a mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama ni antecedentes tromboembólicos y que manifiesten síntomas menopáusicos relacionados al déficit de estrógenos.

Raloxifeno

Aumento del riesgo de ACV fatal (RR: 1.49) y tromboembolismo (RR: 1.44).[83]

Bifosfonatos

Intolerancia gastrointestinal: referida como epigastralgia, gastritis, reflujo esofágico, esofagitis y duodenitis (10-20%). Es una de las principales causas de interrupción del tratamiento.

Inflamación ocular: inflamación ocular inespecífica tal como uveítis, iritis y conjuntivitis, siendo su incidencia del orden del 0.046-1%.[84] Se debe evitar (o administrar los bifosfonatos con cautela) en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades oculares inflamatorias o uveítis.

Reacción de fase aguda: se produce 24-72 horas después de la primera administración de cualquier bifosfonato intravenoso.[85] Alrededor de 20-40% de los pacientes que reciben un bifosfonato vía i.v. por primera vez experimentan una reacción de fase aguda que se manifiesta como un síndrome seudogripal caracterizado por mialgias, febrículas y artralgia, el cual es autolimitado. Comúnmente se

resuelve dentro de los tres días posteriores a la administración del bifosfonato, disminuyendo en las aplicaciones sucesivas. La administración de paracetamol v.o. (500 mg cada 6 horas) desde antes de la inyección y durante 48 horas posteriores previene o atenúa los síntomas de esta reacción.

Deterioro de la función renal: se recomienda evitar el uso crónico de bifosfonatos de administración oral con un filtrado glomerular < 30 ml/minuto debido a la falta de datos sobre seguridad clínica en pacientes en estadio 4-5 de enfermedad renal crónica, definida por una tasa de depuración de creatinina < 30 ml/minuto. Para la administración de un bifosfonato por vía i.v. se debe determinar o estimar el *clearance* de creatinina antes de la aplicación (también debería ser superior a 30 ml/min), asegurar una adecuada hidratación y un tiempo de inyección o infusión apropiado[85-86] (Grado B).

Osteonecrosis de maxilar (ONM)

Se define como ONM a un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6-8 semanas luego del tratamiento con bifosfonatos o Dmab y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada.[87] Puede haber una etapa previa donde no se ve hueso necrótico al examen clínico, pero hay dolor mandibular sordo, a veces irradiado a los senos paranasales; el examen radiológico permite descubrir áreas de osteólisis no atribuibles a enfermedad periodontal. Es un evento infrecuente que suele seguir a una extracción dental o a una intervención odontológica. Se la ha relacionado con el uso crónico de medicamentos antirresortivos. Es más frecuente en enfermos oncológicos que reciben dosis altas de esos medicamentos, y el riesgo aumenta cuando hay antecedentes de radiación a cabeza y cuello, corticoterapia y/o quimioterapia. También es más frecuente cuanto mayor ha sido el tiempo de exposición a las drogas mencionadas. La obesidad, el tabaquismo y la diabetes parecen ser condiciones predisponentes.[88]

Conviene recordar las cifras estadísticas con respecto a la ONM, y las recomendaciones oficiales de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, publicadas en 2014:[89] la ONM es una lesión poco frecuente, que tiene una incidencia anual de 0.02-0.04% en pacientes que reciben antirresortivos como medicación para la osteoporosis. En la población general también ocurre la ONM, no asociada a esos medicamentos. En los grupos testigo de los estudios pivotales de bifosfonatos y Dmab la incidencia de ONM fue de 0.01-0.02%.

Prevención: A) Todo paciente que esté por iniciar tratamiento para osteoporosis con bifosfonatos debe realizar previamente un control odontológico (Grado C). B) El paciente debe ser instruido para una adecuada higiene bucal (Grado C). C) Los procedimientos invasivos en la cavidad bucal deben estar limitados a aquellos casos en donde los procedimientos conservadores no son apropiados o efectivos para restablecer la salud bucal. D) En caso de sospecha de ONM debe ser derivado al odontólogo para realizar la evaluación y tratamiento correspondientes (Grado B). E) Es controvertido si se debería suspender la administración del bifosfonato durante el tratamiento de la ONM, debido a la vida media prolongada que tiene esta medicación en el hueso[86] (Grado D).

Si un paciente en tratamiento con antirresortivos necesita la aplicación de implantes dentales, y el tiempo de exposición a dichas drogas es inferior a 4 años, no se debe tomar ninguna precaución especial, aunque el enfermo debe ser informado de un riesgo mayor que el habitual de tener un aflojamiento del implante en los meses siguientes a la operación. Si el tiempo de exposición es mayor a 4 años, o el paciente ha recibido concomitantemente corticoides o quimioterapia, de acuerdo con el médico tratante se aconsejará la suspensión del bifosfonato por 2 meses antes del implante, y la no reanudación del tratamiento hasta que la cicatrización oral se haya

completado* (Grado D). En los tratados con Dmab, hay que considerar que la permanencia en el organismo de esta droga es de 5-6 meses, y podría esperarse ese lapso antes de proceder al implante.

Fracturas atípicas

En los últimos años se observó un incremento de la prevalencia de las fracturas atípicas femorales (subtrocantéricas y diafisiarias), o de pelvis y sacro, en pacientes tratados por tiempo prolongado con bifosfonatos.[90] Éstas son precedidas por dolor puntual en la zona ósea afectada meses o semanas previas a la fractura, siendo usualmente simples u oblicuas, bilaterales y de lenta consolidación. Se caracterizan por engrosamiento de la cortical y un trazo de fractura en pico, observándose en la mayoría de los casos fractura por estrés del lado contralateral, a la misma altura. Comorbilidades como artritis reumatoidea y diabetes mellitus y comedicaciones como corticoides, inhibidores de la bomba de protones, administración simultánea de dos antirresortivos y el uso prolongado de bifosfonatos han surgido como posibles factores predisponentes para el desarrollo de fracturas atípicas. Se sugiere: 1) interrumpir la administración de bifosfonatos; 2) pesquisar la presencia de fracturas por estrés contralateral a través de métodos por imagen como resonancia magnética o centellograma óseo; 3) tratamiento ortopédico adecuado; y 4) reiniciar tratamiento para osteoporosis con un agente anabólico[91] (Grado D).

Calcitonina

Puede producir rinitis, sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, náuseas, vómitos, mareos, y rubor facial acompañado de sensación de calor.

Ranelato de estroncio

En uno de los más importantes ECA (SOTI) hubo una mayor frecuencia de náuseas y diarrea en el grupo tratado (6.1%) que en el placebo (3.6%) durante los primeros tres meses. Se comunicaron casos aislados de síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, eosinofilia y síntomas sistémicos, anomalías en el hepatograma y deterioro de la función renal ocurridos dentro de la 8 primeras semanas de iniciado el tratamiento.[92-93] La frecuencia de esta complicación es baja (1 cada 70000 usuarios).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), mediante su Comité de Farmacovigilancia para el Seguimiento de Riesgos (PRAC), detectó un incremento de eventos adversos cardíacos en 7500 tratados con ranelato de estroncio (RSr) e incluidos en los estudios aleatorizados que demostraron la efectividad de la droga para la reducción de fracturas. El riesgo relativo para infarto de miocardio fue 1.6 (IC 95% 1.07-2.6). Ello determinó la modificación de las recomendaciones para el uso. El RSr no debería indicarse en sujetos con antecedentes de insuficiencia arterial coronaria o periférica, o de insuficiencia cardíaca, o de accidente cerebrovascular, o con hipertensión arterial mal controlada.[94] Estas recomendaciones han sido también adoptadas por la ANMAT (Grado B).

Teriparatida

Los efectos adversos son mareos, calambres en piernas, rubor en el sitio de inyección, cefalea, náuseas, artralgias, mialgias, letargia y debilidad.[95] Si bien en los ensayos clínicos fue frecuente la hipercalcemia transitoria inmediatamente luego de la aplicación, fue sostenida en el tiempo solo en un 3%.[95] En estos casos se debería bajar el aporte de calcio, y de persistir deberá interrumpirse el uso de TPTD.[136]

Estudios en roedores demostraron que la administración de TPTD a altas dosis se asoció a sarcoma osteogénico, siendo este efec-

* Los autores de estas Guías hacen notar que no hay evidencia publicada sobre la efectividad de este enfoque.

to dependiente de la dosis y la duración del tratamiento.[95,96] Sin embargo, en la vigilancia postventa en más de 3 millones de prescripciones, no se detectaron casos de osteosarcoma. No se recomienda administrar TPTD en pacientes con antecedentes de exposición a radiación, enfermedad de Paget ósea, elevación de fosfatasa alcalina de causa desconocida, adultos con epífisis aún abiertas o niños, ya que en estos casos estaría aumentada la posibilidad de desarrollar un osteosarcoma.[95] Es particularmente importante, antes de iniciar tratamiento descartar la presencia de hiperparatiroidismo primario o secundario, tumores malignos óseos primarios o metastásicos y mieloma múltiple.[95]

Denosumab

El estudio FREEDOM es el que aportó datos más consistentes acerca de la seguridad de este fármaco.[97] La incidencia de eventos adversos totales, así como de eventos severos, y la frecuencia de infecciones, malignidad y enfermedad cardiovascular fue similar entre Dmab y placebo.[97] No se describieron reacciones en el sitio de inyección ni síntomas postaplicación. La mortalidad entre ambos grupos no registró diferencias.[97] La erupción cutánea fue más común en el tratamiento con Dmab (3%) que con placebo (1%). Los casos de celulitis que requirieron hospitalización (no relacionados con el sitio de la inyección), ocurrieron en 12 pacientes del grupo Dmab y en un paciente del grupo placebo. La incidencia de celulitis no se incrementó con la terapia a largo plazo ni en los pacientes que hicieron el paso de placebo a Dmab. La insuficiencia renal no es contraindicación, ni se requieren ajustes de dosis, ya que el fármaco se elimina a través del sistema retículo endotelial.

Debe asegurarse siempre un adecuado aporte de calcio y vitamina D, independientemente de si los enfermos están en hemodiálisis, ya que en ambos casos tienen una tendencia a presentar mayor riesgo de hipocalcemia[99] (GradoB).

Recientemente, un grupo suizo ha publicado una casuística de 3 pacientes con una o varias fracturas vertebrales espontáneas severas luego de suspender el tratamiento con Dmab. Este reporte nos lleva a pensar que podría ser aconsejable continuar con un bifosfonato o con raloxifeno, para evitar el efecto rebote de la discontinuación del Dmab; sin embargo, aún no hay datos disponibles que avalen esta hipótesis. Por otra parte habría que replantearse cuál es la duración ideal del tratamiento con Dmab.[100]

La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad profesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y sociedades científicas que consensuaron y redactaron estas Guías.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la Osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-7.
2. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can MedAss J* 2002; 167:S1-34.
3. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, *et al. (Comit*é de Redacción en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del

varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208:1-24.

4. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2007; 18:761-70.
5. Schousboe JT, Shepard JA, Bilizikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society of Clinical Densitometry Position Development Conference of Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16:455-66.
6. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
7. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneve: WHO, 1994, p 26.
8. LewieckiEM, Baim S, Binkley N, et al. Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions. *Southern Med J* 2008; 101: 735-9.
9. Sedlinsky C, Medina L, Schurman L. Discordance within bone mineral density values in lumbar spine and femoral neck: is it valid to analyse a single area in order to make therapeutic decisions? (Abstract). *Osteoporos Int* 2004; 15(Suppl 1):526.
10. Mansur JL, Cianciosi MC, Martella A. The difference of bone mineral density between both hips influences the WHO classification. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S316.
11. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, *et al., for* the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Summary. *Can Med Ass J* 2010; 182:1864-73.
12. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. En: *http:// www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm;* consultado el 30/04/16.
13. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42:775-87.
14. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenriet R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom* 2011; 14:301-12.
15. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29:518-30.
16. Hans D, Goertzen A, Krieg MA, Leslie W. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts hip, clinical spine and all osteoporotic fractures independently of BMD in 22,234 women aged 50 and older: the Manitoba Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2762-9.
17. Boutroy S, Hans D, Sornay-RenduE, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score helps classifying women at risk of fracture: a prospective analysis within the Ofely Study. *Osteoporos Int* 2011; 22(S1):S362.
18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et *al. The* 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin Dfrom the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
19. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-9.
20. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003; 1219-22.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et *al. Fract*ure prevention with vitamin D supple-

mentation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.

22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
23. Hollis BW. Circulating 25-hidroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.
24. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hidroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-10.
25. Jackson RD, LaCroix AZ, Grass M, et a*l.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hidroxy vitamin D and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-9.
27. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, et al. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early posmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1324-9.
28. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17:656-63.
29. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1113-8.
30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1730-7.
31. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D_2 is as effective as vitamin D_3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81.
32. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D_2 is much less effective than vitamin D_3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
33. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail eldery. *Osteoporos Int* 2007; 18:603-10.
34. Nishtala PS, Hilmer SN, Mc Lachlan AJ, et al. Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26:677-86.
35. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic prescribing in long term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:621-32.
36. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008; 25:1021-31.
37. Rapp K, Lamb SE, Buchele G, *et al. P*revention of falling in nursing homes: subgroup analyses of a randomized fall prevention trial. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1092-7.
38. Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-39.
39. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
40. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid- induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
41. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-9.
42. Hansen KH, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid -induced osteoporosis*. J Bone Miner Res* 2011; 26:1089-996.

43. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Rosen C, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7th ed. Washington, DC: ASBMR; 2008, pp 267-72.
44. Adler RA, Curtis JR, Saag K, Weinstein RS. Glucocorticoid induced osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. Osteoporosis, 3rd ed. San Diego: Elsevier-Academic Press; 2008, pp. 1135-66.
45. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
46. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
47. Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, et al. (review). Managing osteoporosis in patients on long term bisphosphonate treatment report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31:16-35.
48. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progesterin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
49. Jackson RD, Wactawski-Wende J, La Croix AZ, et al. Effects on conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy. Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
50. Meunier P, Roux C, Seeman E, et al.The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.*N EnglJ Med*2004; 350: 459-68.
51. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
52. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95.
53. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45:1059-64.
54. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-45.
55. Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-32.
56. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis. A dose response study. *BMJ* 1992; 305:556-61.
57. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J ClinPract* 2012; 66:1139-46.
58. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal woman with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
59. Cosman F, Lindsay R, LeBoff MS, Jan de Beur S, Tanner B. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 2014; version 1: 37-8.
60. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2011; 27:694-701.
61. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:394-402.

62. Miller P, Pannacciulli N, Brown J, et al. A randomized double-blind study ofdenosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate [Abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(suppl 10).
63. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, et *al. Dif*fering effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 2014; 59:173-9.
64. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Med* 2004; 255:1-12.
65. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7:255-61.
66. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, *et al.* Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
67. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon D, Cosman F, Bilezilian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide (human parathyroid hormone 1-34).*Osteoporos Int* 2004; 15:992-7.
68. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone 1-84 for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
69. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382:50-6.
70. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1694-700.
71. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide (rhPTH 1-34) in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:503-11.
72. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1147-55.
73. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-57.
74. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11:545-60.
75. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
76. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55:103-15.
77. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1207-16.
78. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65-73.
79. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-84.

80. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113:2425-34.
81. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
82. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3071-8
83. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-37.
84. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophtalmol* 1994; 118:220-4.
85. Pazianas M, Abrahamsen BO. Safety of bisphosphonate. *Bone* 2011; 49:103-10.
86. Recker RR, Lewiecki M, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphophonates in the treatment of osteoporosis. *Amer J Med* 2009; 122:S22-S32.
87. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1503-5.
88. Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38:5-9.
89. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-56.
90. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res* 2010; 25:1-28.
91. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-9.
92. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate, and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the Alert. *Osteoporos Int* 2008; 10:1811-2.
93. Cole Z, Denisson E, Cooper C. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Br Med Bull* 2008; 86:129-34.
94. Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andía J, et al. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015; 26:1667-71.
95. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
96. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide (1-34) are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32:426-38.
97. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf* 2011; 3:79-91.
98. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:178-86.
99. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013; 31:756.e1-2.
100. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2015; 27:1923-5.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 157-176.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

MATRICES DE TERCERA GENERACIÓN EN LA INGENIERÍA DE TEJIDOS ÓSEOS

Andrés Mauricio Cícero,[1] Paulo João Issa Mardegan,[2] Sara Feldman.[1,3*]

[1] *LABOATEM (Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina.* [2] *Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Univ. de São Paulo, Brasil.* [3] *Consejo de Investigaciones de la Universidad de Rosario (CIUNR)-CONICET.*

Resumen

Existen numerosas patologías que generan situaciones invalidantes debido a problemas asociados a nivel de defectos óseos. Esto genera, en muchas oportunidades, cuestiones sanitarias de alto impacto. La *ingeniería de tejidos óseos* pretende generar propuestas novedosas para reparar pérdidas o fracturas óseas, promoviendo regenerar el tejido mediante el implante de matrices biodegradables que puedan actuar como estructuras para la adhesión celular, favoreciendo el crecimiento y la diferenciación hasta formar hueso *de novo.* El incremento notable de los conocimientos en las áreas biotecnológicas, de síntesis química, así como de biomedicina, permiten el desarrollo de numerosos tipos de matrices de tercera generación, biodegradables y no tóxicas, con características que proponen sean consideradas en la regeneración tisular ósea. Este trabajo intenta resumir los tipos de matrices que mayor impacto han tenido hasta el momento en la medicina regenerativa ósea, mostrando los casos más relevantes de resultados experimentales y clínicos, y propone algunas perspectivas que se deberían considerar para poder aplicarlas a la práctica clínica. Esta es un área que invita a los investigadores a posicionarse en un pensamiento complejo desde el punto de vista científico-filosófico.

Palabras clave: ingeniería de tejidos, matrices biodegradables, hueso, lesión ósea.

Abstract

THIRD-GENERATION SCAFFOLDS IN BONE TISSUE ENGINEERING

There are several pathologies that generate disability due to complications associated with bone defects. This often generates high impact health troubles. Bone tissue engineering aims to generate novel means to repair bone loss or bone fractures, promoting tissue regeneration through the implantation biodegradables scaffolds, which can act as structures for cell adhesion, that promts cell growth and differentiation for the novo bone formation.

The remarkable for the novo bone formation in biotechnology, chemical synthesis, and biomedical knowledge allows the development of numerous types of third generation scaffolds, applied to promote bone tissue regeneration.

* *E-mail: saryfeldman@gmail.com*

This brief report aims to review the scaffolds that have had more impact in bone regenerative medicine so far, describing the most relevant experimental and clinical results. This is an area that invites researchers to situate themselves in a complex thought of scientific-philosophical point of view.

Key words: *Tissue engineering, biodegradable scaffolds, bone injury, bone.*

Introducción

El tejido óseo puede ser considerado como un nanocompuesto de estructura tridimensional con propiedades, entre otras, mecánicas y de microporosidad. Esta microporosidad permite la migración celular y vascularización, mientras que las escalas nanométricas facilitan la adhesión celular y la nucleación mineral.[1,2] Los cristales minerales permiten soportar situaciones de estrés, y la estructura particular del colágeno se relaciona estrechamente con la capacidad del hueso para sufrir deformaciones. Existen evidencias de que el osteocito es el principal tipo celular responsable de la transducción de estímulos mecánicos o fisiológicos, en una respuesta diferencial celular y tisular.[3-5]

Los cambios en los estilos de vida de la población en general, así como el corrimiento de las pirámides poblacionales hacia edades más avanzadas, se relacionan con incrementos en las tasas de fracturas produciendo problemas sociosanitarios de alto impacto.[6-10]

La cirugía ortopédica y odontoestomatológica, la neurocirugía, la cirugía maxilofacial y otras prácticas médicas requieren en numerosas oportunidades la aplicación de técnicas de implantes o de reparación tisular ósea o de ambas. Indudablemente, la comprensión previa de que la reparación tisular fisiológica implica remodelación progresiva y reestructuración de arquitecturas preexistentes de tejidos es indispensable para poder abarcar estos procesos en un sentido integrador.[11]

Los injertos de hueso se han utilizado frecuentemente desde principios del siglo pasado.[12] Hasta el momento en la práctica clínica existen tratamientos convencionales para la reparación de defectos óseos, en la cual se utilizan implantes de hueso autólogos o alogénicos, intentando promover mediante estímulos osteogénicos y osoteoconductivos la regeneración tisular y la unión.[13,14]

El trasplante de hueso autólogo presenta limitaciones en cuanto a la cantidad disponible. La obtención de ese hueso es un procedimiento costoso y doloroso, que puede asociarse a riesgos adicionales debido que el paciente debe ser sometido a dos prácticas quirúrgicas.[15-18]

Es por ello que comenzaron a desarrollarse estrategias de trasplantes alogénicos. En la literatura existen referencias de los últimos años acerca de éxitos clínicos obtenidos a través de este tipo de trasplante frente a la necesidad de sustituir una faltante ósea.[19] El trasplante de hueso alogénico, en general, debe ser considerado con mucha cautela. Si bien disminuyen los riesgos de respuestas antigénicas por el rechazo que presentan otros tipos de implantes, todas las estrategias requieren procedimientos de procuración y procesamientos muy controlados y, aun así, pueden presentarse efectos adversos, situaciones que no siempre están del todo documentadas en la literatura.[20,21]

Entre los primeros sustitutos óseos utilizados debemos destacar los extractos de huesos alogénicos desmineralizados que pretendían preservar factores de crecimiento, colágeno y otras proteínas no colágenas.[22,23] Sin embargo, los rigurosos procesamientos de esterilización necesarios en este tipo de implantes podrían afectar de manera variable las propiedades osteoinductivas de tales materiales.[24,25] La osteoinducción es la capacidad de los materiales de injerto para inducir la diferenciación de las células formadoras de

hueso a través de la diferenciación de células madre mesenquimatosas estromales de los tejidos hospedantes circundantes para producir células osteoprogenitoras, seguida por el desarrollo de osteoblastos, razón por la cual es una propiedad muy importante. La alternativa de utilizar aloinjertos óseos como chips de huesos, se consideró *a posteriori* para la reparación de defectos óseos y/o relleno de zonas con pérdida de capital óseo, con muy buenos resultados. En ese aspecto hemos tenido resultados clínicos con muy buena respuesta, si bien se exigen –antes del implante– adecuados procesos de procuración, preparación y esterilización intensiva de las muestras que se van a implantar.[26]

Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es un área biotecnológica cuya denominación surgió para definir un campo de estudio multidisciplinar, que se fundamenta en conocimientos de ingeniería de materiales y ciencias biomédicas y que procura reconstituir, sustituir y/o regenerar tejidos específicos u órganos a través de la implantación de materiales eficaces y prácticos, que pretenden mantener la estructura residual existente así como viabilizar el crecimiento del tejido. Estos materiales deberían actuar como andamiajes que promuevan la proliferación de tejidos vivos.[27-30] Los biomateriales, para poder ser denominados así, deben poseer características tales que estimulen unas respuestas celulares adecuadas[31] y que paralelamente sean reemplazados de manera paulatina por el nuevo tejido; su función es, pues, temporal.[32]

Ingeniería de tejidos óseos

La ingeniería de tejidos aplicada a la reparación tisular ósea debe procurar, entre otras, que los materiales utilizados como matrices sean potencialmente portadoras de las siguientes características:

a) Osteoinductores, es decir, capaces de promover la diferenciación de células progenitoras en células osteoblásticas.[33-37]
b) Osteoconductores, es decir que induzcan el crecimiento del hueso circundante.[33-37]
c) Ser capaces de osteointegrarse, es decir, de integrarse al tejido óseo adyacente, pretendiendo reparar un tejido de forma que quede intacto su estado biomecánico.[33-37]

El material desarrollado debe ser biodegradable, no debe alterarse en su estructura y propiedades al ser esterilizado mediante métodos sencillos, y, además, debe ser desarrollado considerando que luego pueda producirse en escala industrial para pensar en potenciales aplicaciones biomédicas (Fig.).

Matrices de productos naturales y de síntesis química

La propuesta general de utilizar como matrices biomoléculas naturales es que potencialmente ofrecerían la ventaja de ser reconocidas por las células lindantes al sitio de la lesión sin generar ningún tipo de rechazo; esto les permitiría, incluso, poder unirse a sus receptores de superficie y generar respuestas inmediatas de comienzo de formación del tejido mediante señales bioquímicas liberadas de la propia matriz.[38]

Las primeras matrices provenientes de productos naturales utilizadas fueron los preparados de colágeno de vaca; se ha demostrado que –si bien no presentaban rechazo– tienen propiedades mecánicas inferiores a las del propio tejido óseo, razón por la cual solamente pueden ser aplicadas en lesiones donde no se debe soportar carga.[39] El uso de colágeno natural derivado de tejidos animales puede presentar algunas limitaciones como la calidad y la pureza, que influyen en el rendimiento del colágeno, y hasta la posible contaminación con sustancias patógenas. Por este motivo debe ser seleccionado y purificado adecuadamente.

El grupo de Missana y col. desarrolló una membrana compuesta de colágeno y PTH recombinante humana y obtuvo excelentes resultados de regeneración tisular en un modelo de lesión crítica en calota de ratas. O sea que

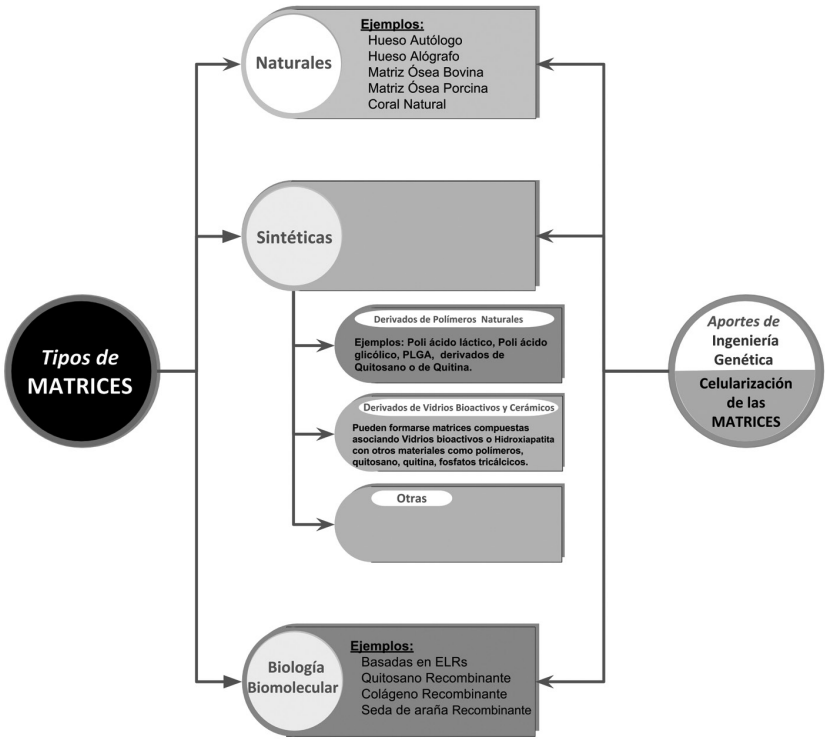


Figura. Clasificación de las matrices según su origen y los aportes de la ingeniería genética.

esta matriz podría actuar como transportador de una hormona que se liberaría en el sitio exacto de la lesión.[40] La literatura ofrece ejemplos de la utilización del esqueleto de corales y de extractos de hidroxiapatita del esqueleto de peces, como sustancias promotoras de la neogeneración ósea.[41,42] Sin embargo, los resultados obtenidos por Vago y cols.[43] indicaron que este tipo de matrices no poseerían alta capacidad osteoinductiva.

Matrices sintetizadas como polímeros a partir de sustancias naturales

En las dos últimas décadas comenzaron a realizarse múltiples desarrollos de matrices derivadas del quitosano.[44] Este es un biopolímero que también ha sido considerado como una sustancia derivada de productos naturales, aplicable a la ingeniería de tejidos. Se origina de la desacetilación de la quitina, polímero natural presente en el exoesqueleto de los crustáceos. Es de bajo costo y biodegradable. La quitina posee grupos acetilos (NHCOCH) que, al sufrir n-desacetilaciones termoquímicas en soluciones concentradas de NAOH, brinda como resultado el polímero quitosano.[44] Si bien no posee alta resistencia biomecánica, las características de ser no tóxico, presentar alta biocompatibilidad y baja antigenicidad han llevado a considerar al quitosano para el campo de la aplicación biomédica, solo[45-49] o combinado, como se describe más adelante.

Existe otro tipo de matrices poliméricas, como por ejemplo las conformadas por polihidroxi-ésteres (poli-ácido láctico y poli-ácido glicólico, etc.).[50,51] Estos biopolímeros son biodegradables y tienen una propiedad más que interesante para pensarlos como candidatos en ingeniería de tejidos: al degradarse luego de un tiempo, se generan sus componentes monoméricos que pueden ser removidos del organismo por vías metabólicas naturalmente existentes, sin presentar complicaciones potenciales de toxicidad.[52,53] Se han producido

copolímeros de poliláctico (PLA) y poliglicólico (PLGA) y si bien, como ya se ha mencionado, son muy interesantes desde el punto de vista de la degradación, presentan menos grupos iónicos cargados que los polímeros naturales, como colágeno o quitosano, por lo cual no son tan buenos inductores de los procesos de mineralización.[53] A pesar de lo mencionado, otros autores sostienen, a partir de experimentos *in vivo*, que PLGA podría ser liberador en el espacio de la lesión de grupos ácidos que podrían causar inflamación e interferir en el proceso de reparación tisular.[54]

Matrices cerámicas

Dentro de este tipo de matrices podemos considerar las derivadas de hidroxiapatita-fosfatos de calcio y los derivados de vidrio bioactivo.

Matrices derivadas de hidroxiapatita y fosfatos de calcio

La hidroxiapatita (HA; $Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$) es un biomaterial ampliamente considerado como andamiaje para reemplazo del tejido óseo, porque posee una muy buena biocompatibilidad.[55] Si bien puede obtenerse como extracto natural, existen en el mercado internacional muchos productos de síntesis química.[56]

Se debe destacar una característica muy favorable que poseen las matrices cerámicas derivadas de hidroxiapatita: sus productos de degradación son componentes naturales de los tejidos vivos, por lo cual no generan problemas inmunogénicos. Paralelamente se debe hacer notar que los biomateriales basados en HA de diversos orígenes y procesos de fabricación presentaron diferentes características. Esto indudablemente debe influir en la variabilidad de la respuesta reparadora que se observa al utilizar implantes de este material en lesiones óseas.[57,58] De todos modos debe considerarse que, si bien son osteoconductivas, no poseen una alta actividad osteoinductiva.[59] Por ello se han reportado trabajos que muestran que esta propiedad podría promoverse ya sea modificando las superficies[60] o incorporando a biomoléculas, como factores de crecimiento, o drogas promotoras de la diferenciación celular hacia osteoblastos.[61] En relación con lo recientemente manifestado se destaca el trabajo con resultados *in vitro* e *in vivo* del grupo de Xiong y cols.[62] en cual encapsularon en la matriz a la proteína BMP-2. Estos investigadores sintetizaron microesferas de hidroxiapatita que poseían en su interior hidroxiapatita modificada y cargada con la proteína morfogenética. Varios estudios del implante *in vivo* en lesión radial de conejos demostró que este tipo de modificación a las matrices mejoraba su capacidad osteorregenerativa. Los autores sostienen que estas matrices deben ser consideradas para la reparación tisular ósea, a pesar de los resultados aportados por otros con anterioridad, indicando que los derivados de hidroxiapatita no siempre podrían ser de utilidad, ya que presentarían baja tasa de degradación.[63] A nivel clínico en relación con esta discusión, es interesante el trabajo desarrollado por Schmitt y cols., quienes elevaron el piso del seno del maxilar, procedimiento que es en muchas circunstancias necesario, antes de la realización de posteriores intervenciones odontológicas. En este trabajo se consideraron diversos tipos de matrices, como derivados de polvo de hueso bovino, cerámicos porosos obtenidos a partir de hidroxiapatita y fosfato de calcio, implante de polvo de hueso humano irradiado, o implante de hueso autólogo. Los autores consideraron que el implante de hueso autólogo era el mejor referente a nivel de resultados, sin embargo juzgaron a los otros sistemas comparables en nivel de eficacia para este tipo de cirugías, y que evitaban así someter a los pacientes a dos intervenciones.[64]

Otro trabajo de reciente publicación muestra la implementación de estrategias 3D que utilizan este tipo de sustancias para la síntesis de andamiajes capaces de simular la estruc-

tura ósea. Esto permitiría examinar el comportamiento de células en cultivo, como herramienta de investigación básica para estudiar el modelado óseo con células en cultivo.[65]

Vidrios bioactivos

Los vidrios bioactivos son materiales basados en sílica amorfa. Hench y cols. descubrieron que ciertas composiciones de vidrio que contenían SIO, Na O, CaO y PO poseían la capacidad de ligarse a tejido óseo circundante, induciendo la formación de un lecho de hidroxiapatita en medio fisiológico.[66] Hench demostró que la capacidad del vidrio y de la vitrocerámica depende del proceso de degradación de los biomateriales y la posterior formación de una capa de hidroxiapatita en su superficie, que imita la composición ósea mineral y que se une firmemente al tejido óseo continuo a la matriz. Esta hidroxiapatita era muy similar a la fase mineral de la matriz extracelular del tejido óseo y, según estos conceptos, dichas matrices promoverían su interacción interfacial como implante al tejido óseo circundante. El 45S5 Bioglass® de Larry Hench fue el primer material artificial que se demostró que formaba un enlace químico con el hueso, lanzando el campo de la cerámica bioactiva. A partir de entonces se generó una serie de productos derivados de los vidrios bioactivos,[67-68] así como la hidroxiapatita sintética y otros fosfatos de calcio cerámicos.[69,70] Los mecanismos de bioactividad de estos vidrios han sido extensamente estudiados; como referencia puede profundizarse en los trabajos de Rahaman y cols.[71] y Gu y cols.[72]

Estas matrices también tienen propiedades antibacterianas, lo que sumaría a su actividad osteogénica un efecto muy interesante para la aplicación biomédica.[73] Pueden además modificarse de manera tal de modular el rango de liberación del ion Ca^{++}, la osmolaridad local y el pH, influenciando las condiciones fisiológicas circundantes y logrando no solo modificar su accionar sino ejercer actividades antibacterianas *in situ*, como puede leerse en la interesante revisión de M.M. Echezarreta-López y M. Landin.[74] Otros autores han descripto que la actividad antibacteriana de ciertas matrices de vidrios bioactivos podría deberse a su contenido en cationes metálicos como plata, cobre y zinc.[75,76] Estas propiedades deben manejarse cautelosamente, ya que en ocasiones pueden asociarse a cierto nivel de citotoxicidad, todo lo cual debe ser entonces testeado cuidadosamente antes de sus implantes en modelos in vivo.[77]

Una de las primeras observaciones clínicas con implantes de vidrios bioactivos puros fueron las efectuadas con el BAG-S53P4 producido en Finlandia. Se observó el efecto reparador y bactericida de este material al aplicarlo en pacientes con osteomielitis, a través de un estudio prospectivo de cohortes en 27 afectados por esta patología. Varios estudios por imágenes demostraron la incorporación del vidrio bioactivo en el hueso del huésped, sin signos de osteólisis ni reacciones perióstica s. Sin embargo, algunos restos del material se observaron dos años después de los procesos posimplante, indicando una baja tasa de degradación.[78] Recientemente se ha publicado un trabajo multinacional realizado en más de mil pacientes con esta patología, los cuales fueron tratados con este material; en un 90% de ellos se obtuvieron excelentes resultados a nivel de osteointegración y control de infecciones.[79]

*Matrices de vidrios bioactivos y su interacción con polímeros (matrices compuestas/ híbridas***)**

Las matrices de vidrio bioactivos y derivados cerámicos –si bien, entre otras características, soportan actividades enzimáticas, procesos de angiogénesis y promueven la colonización por parte de osteoblastos– suelen no ser funcionales inmediatamente *a posteriori* de ser implantados, debido a sus propiedades biomecánicas, pues presentan muy baja resistencia a la fractura.[80] Una alternativa que ha surgido intentando mejorar las propie-

dades mecánicas fue asociar a estas matrices otros polímeros, formando matrices compuestas o matrices híbridas.

Una matriz compuesta está formada por dos o más sustancias con distintas composiciones, estructuras y propiedades y que están separadas por una interfase.[81] Los polímeros más comúnmente utilizados son polilácticos (PLA), poliglicólidos (PGA)[82] y colágeno.[83] Sin embargo, existen dudas acerca de la capacidad osteorregenerativa de estos compuestos ya que, al cubrir la superficie de los vidrios bioactivos, podrían disminuir la potencialidad de estos.[84]

Una matriz híbrida, como su nombre lo indica, ya no es una mezcla de dos o más sustancias, sino un nuevo producto, que se obtiene por diversos procedimientos.[85-87] Existe una alternativa novedosa para el desarrollo de estructuras híbridas de vidrio bioactivo con polímeros: el método sol-gel, que requiere una técnica compleja de síntesis, pero donde los componentes interactúan en una red a nivel nanomolecular.[85-87] Hemos realizado un estudio *in vivo* de implante de matrices híbridas de vidrio bioactivo con polivinil-alcohol (PVA), con resultados muy satisfactorios. Se debe considerar que una matriz de vidrio bioactivo puede tener alta resistencia a la compresión pero baja elasticidad, y el conformar un híbrido con PVA se realiza también con vistas a mejorar la elasticidad del material.[84-87] El PVA es el polímero producido en mayor volumen en el mundo a través de la polimerización de acetato de vinilo y posterior hidrólisis del polímero para obtener el alcohol de polivinilo. Se lo utiliza mucho en la preparación de matrices para la regeneración de tejido óseo debido a sus múltiples propiedades: presenta bajo nivel de toxicidad, alta disponibilidad de sitios de adhesión para moléculas bioactivas, solubilidad en solventes biológicas y, sobre todas las cosas, flexibilidad.[88]

Existen desarrollos previos en los que se ha logrado incorporar a las matrices ciertos factores de crecimiento, ya sea por uniones físicas o mediante métodos de encapsulación.[89,-90] A partir de estos avances, decidimos inmovilizar el péptido PTHrp (péptido relacionado con la parathormona) a matrices obtenidas como híbridos de vidrio bioactivo con polivinil-alcohol (MH). Observamos que estas nuevas matrices favorecían *in vitro* procesos demineralización y que eran capaces de liberar al péptido; se decidió entonces implantarlas en nuestro modelo de lesión ósea femoral y observamos que se produjo formación de tejido óseo *de novo* en mayor medida que si implantábamos MH sin PTHrp.[91.] Este es un nuevo ejemplo de cómo las matrices podrían no solo actuar como andamio promotor de la neoformación tisular, sino que podrían ser transportadoras de biomoléculas que colaboren con el proceso.

Otra sustancia muy utilizada en procesos de formación de estructuras híbridas es el quitosano.[44]

Hemos participado en el desarrollo de matrices híbridas de vidrio bioactivo-quitosano y polivinil alcohol. Las matrices obtenidas presentaron un 95% de porosidad, con poros interconectados (esto es esencial porque permitiría el paso de mediadores osteogénicos entre las células que podrían ir colonizando eventualmente los poros) y presentaron muy baja citotoxicidad.[92] Hemos realizado implantes de estas matrices en nuestro modelo de lesión ósea femoral en conejos; ahora los resultados están en etapa de interpretación: si bien se han observado formaciones similares a tejido óseo, se observan células inflamatorias tipo macrófagos. Estos estudios deberían continuarse con otros, longitudinales, así como: a) considerar nuevos sistemas de eliminación de eventuales restos de glutaraldehído necesarios en el proceso de síntesis y b) profundizar en el papel de los macrófagos en los procesos de implante de matrices de síntesis química, dado que una interacción de las células inflamatorias (leucocitos poli-

morfonucleares y células del linaje monocito-macrófago-osteoclastos) y células del linaje mesenquimal (de células madre-osteoblasto) sería esencial para la formación, reparación y remodelación del hueso.[93]

Matrices compuestas de hidroxiapatita con fosfatos tricálcicos, polímeros y metales

Se han desarrollado muchas estrategias para regenerar lesiones utilizando matrices compuestas de hidroxiapatita con fosfatos tricálcicos y, desde hace tiempo, se observó regeneración de tejido óseo.[94,95] Son muchos los grupos que han investigado cómo las distintas proporciones de estos componentes podrían ofrecer diversas ventajas, a nivel clínico odontológico.[96,97] Recientemente se ha publicado un interesante trabajo en el que se demuestra que un compuesto de hidroxiapatita con fosfatos tricálcicos adicionales promovería la diferenciación de células adiposas en cultivo hacia la progenie osteoblástica, abriendo nuevas perspectivas a la utilización de este tipo de matrices.[98] En el año 2008 se desarrolló un compuesto de hidroxiapatita, fosfato tricálcico y agarosa que mostró adecuada porosidad e interconectividad de los poros. Los autores sostuvieron que presentaba mucha más interconectividad que las matrices hechas con los componentes de manera individual, y eso favorecería la proliferación osteoblástica.[99]

A lo largo de los últimos años se han realizado múltiples diseños de síntesis de compuestos de hidroxiapatita con diversos polímeros, ya sea formando compuestos, o híbridos en escala nanomolecular, o mediante la adhesión a superficies.[100-102]

Como relevante trabajo en la síntesis de matrices compuestas de hidroxiapatita con polímeros, se destaca el de Lv y cols., quienes lograron obtener un compuesto de copolímeros de PLA y PLGA con hidroxiapatita (HA). Si bien no se realizaron estudios *in vivo*, esta matriz promovió el desarrollo de células mesenquimales de seres humanos en un biorreactor. Las matrices compuestas PLGA/n-HA mostraron una mayor proliferación, expresión de marcadores fenotípicos osteogénicos y deposición de minerales en comparación con las células sembradas en matrices conformadas con cada uno de los componentes por separado.[103]

En el año 2016, un grupo de investigadores hicieron un estudio comparativo, en un modelo de lesión ósea en rata, y consideraron los efectos osteorregeneradores del quitosano así como del polímero PLGA o estos dos biomoléculas formando un compuesto con HA. Los autores indicaron que la matriz formada como compuesto ofrecía la mejor respuesta. Si bien se veía disminuida la actividad antibactericida respecto del quitosano cuando se lo utilizaba de manera aislada, el compuesto mostró no solo un aumento de la resistencia sino de la capacidad osteorregeneradora cuando era implantado en un modelo de lesión ósea.[104] Todos estos resultados dejan abiertas las puertas para sostener que las investigaciones de las matrices compuestas e híbridas pueden seguir presentando un campo promisorio para la reparación tisular ósea, ya que se obtienen mejores resultados que frente al implante de los compuestos de manera independiente.

Matrices compuestas con metales

Si bien se han desarrollado múltiples matrices compuestas de HA con metales, en las que se observó *in vitro* un aumento de la proliferación osteoblástica,[105-107] no son muchos los resultados de estos implantes en modelos *in vivo*. Un ejemplo de trabajo *in vivo* fue el publicado hace tiempo por C. Ning y Y. Zhou ,[108] en el cual las matrices fueron implantadas en un modelo de lesión femoral de conejos. Aunque se logró formar una buena interface entre implante-matriz y sin rechazo, esta continúa presente aun a los siete meses posimplante. Por ello han surgido otras propuestas utilizando el magnesio, que es biocompatible, para formar matrices compuestas,[109] las cuales en

principio tendrían más capacidad para biodegradarse que las formadas con titanio.[110]

Los resultados publicados en el año 2015 de implantes con este tipo de matrices en un modelo de lesión ósea femoral en conejos mostraron que el implante tuvo una degradación extremadamente rápida manifestando señales de estimular un aumento en el remodelamiento óseo y abriendo nuevas perspectivas a este tipo de materiales.[111]

Matrices celularizadas

Desde hace tiempo se ha intentado promover la regeneración de tejido óseo mediante la utilización de células mesenquimales estromales (MSC, de las siglas en inglés *Mesenchymal stromal cells*).[112,113] Estas células tendrían el potencial de diferenciarse en osteoblastos o condrocitos, dependiendo de las condiciones, motivo por el cual fueron candidatas a ser consideradas en la reparación de lesiones osteoarticulares.[114] A partir de estos avances, varios grupos de investigación comenzaron a considerar la posibilidad de celularizar matrices con MSC, intentando promover la reparación tisular ósea de una manera más eficaz, con resultados diversos.[115,116]

La idea central es sembrar SMC en las matrices bajo estrictas condiciones de esterilidad, y estos andamios deberían ser estructuras capaces de promover la diferenciación celular, soportar la formación de tejidos permitiendo la migración celular y la proliferación: un interesante desarrollo de esta propuesta la realizaron Khaled y colaboradores.[117]

Se ha reportado un muy buen resultado de regeneración ósea en un modelo experimental de conejos, mediante la utilización de polvo de hueso bovino al que se le incorporaron células mesenquimales derivadas de tejido adiposo, observándose un incremento en la osteointegración de la matriz con respecto a implantes no celularizados.[118]

Son varios los reportes clínicos que indican buenos resultados al utilizar matrices celularizadas con SMC derivadas de médula ósea, tanto en aplicaciones de reparación temporomandibular[119] y tratamientos de defectos vertebrales,[120] como en la reparación de lesiones en huesos largos, en los que se realizó un estudio longitudinal prospectivo,[121] si bien todos fueron estudios piloto. Un interesante reporte clínico prospectivo fue realizado en el año 2016 en la República Checa, en el que observaron mejores efectos al tratar a pacientes con matrices celularizadas con SMC que con matrices sin celularizar.[122]

A pesar de todo ello, este tipo de metodología aún debe ser considerada con mucha rigurosidad en lo que se refiere a su implementación, dadas las altas exigencias de obtención y cultivo de células mesenquimales sobre matrices en condiciones de esterilidad, las que luego deberían ser implantadas en el sitio de la lesión, más aún teniendo en cuenta que existen evidencias de que otros tipos de estrategias podrían promover resultados similares. Ejemplo de ello son los obtenidos por un grupo de investigadores franceses, quienes publicaron dos trabajos muy interesantes en el año 2016. En el primero realizaron un estudio comparativo de implante en un modelo de lesión ósea en ovejas; se trata de diversos tipos de cerámicos, incluidos corales, con y sin celularizar, habiendo obtenido mejor potencial osteoregenerador al utilizar corales celularizados.[123] Sin embargo, recientemente algunos investigadores del mismo grupo informaron resultados de reparación de una lesión metatarsiana en ovejas mediante técnicas de ingeniería de tejidos utilizando matrices derivadas de corales pero sin celularizar: aquí indicaron que, dado que las matrices derivadas de corales solas no son osteoinductivas, el pretratamiento de estas matrices con BMP-2 podrían dar resultados de mayor osteoinducitividad, y que el agregado de CMS de manera dual no daba diferencias muy significativas, es decir que el agregado de BMP-2 daba resultados comparables al agregado de CMS.[124]

Los avances en biología molecular han permitido realizar modificaciones en SMC

aplicadas a la regeneración ósea;[125,126] la ingeniería de tejidos en la que se aplica SMC requiere colectar las células, en condiciones muy controladas, expansión, y eventualmente inducción hacia la progenie osteoblástica y reimplantación *in vivo*. Por esto, el tratamiento para la reparación de lesiones óseas con matrices celularizadas debe ser considerado cuidadosamente frente a cada situación y a cada tipo de matriz. La apertura de estrategias para colonizar directamente células previamente diferenciadas abriría indudablemente nuevas perspectivas a la reparación tisular ósea.

Matrices obtenidas por clonación y expresión de polímeros (proteínas recombinantes)

La clonación y expresión de polímeros de ciertas proteínas son la base que da fundamento a este tipo de estrategias, y proporcionan una oportunidad única para los diseños de biomateriales, debido a que se puede definir la cantidad de secuencias, el control de expresión de estas y las modificaciones que pudieren querer realizarse.

Como ejemplos de estos avances, podemos comentar el trabajo de un grupo de investigadores españoles,[127] quienes produjeron un recombinante de la proteína humana colágeno tipo I, enriquecida en una secuencia de reconocimiento celular RGD para moléculas de adhesión.[128] Los autores propusieron la síntesis de un material compuesto de estructura nanomolecular, promoviendo la mineralización de esta proteína recombinante en presencia de un medio enriquecido en ion Mg^{++}. Los resultados mostraron una adecuada composición de la matriz, con un adecuado crecimiento celular, pero son estudios aún preliminares.

También debemos destacar los resultados obtenidos en los últimos años con proteínas recombinantes derivadas de la seda de la araña: se sintetizó una matriz compuesta en un proceso de inducción de mineralización con fosfatos de calcio, en presencia de esta proteína recombinante.[129] Los resultados del cultivo *in vitro* en presencia de esta matriz de células SMC mostraron un incremento en la expresión de marcadores osteoblásticos (actividad de fosfatasa alcalina), si se comparaba cuando crecían con los constituyentes por separado. Otro trabajo muy interesante recientemente publicado utilizando proteína recombinante de seda de araña, nos brinda resultados *in vitro*: realizándole ciertas modificaciones en su secuencia lograron obtener una proteína recombinante que potenciaría procesos de mineralización, si bien aún no se han realizado estudios *in vivo*.[130]

Geles recombinantes del tipo elastina:

Hemos desarrollado estudios *in vivo* en donde observamos regeneración ósea utilizando geles recombinantes del tipo elastina (ELR), en un trabajo colaborativo internacional.[131] Los biomateriales ELR son muy prometedores, ya que su diseño puede adaptarse mediante ingeniería genética, lo que permite una producción escalable y una consistencia de lote a lote, entre otros. Además, pueden autoensamblarse en hidrogeles físicamente reticulados por encima de una cierta temperatura de transición, en este caso la temperatura corporal, pero son inyectables por debajo de esta temperatura, reduciendo así notablemente la invasividad quirúrgica. Aquí hemos desarrollado dos ELR bioactivos formadores de hidrogeles, uno que incluye la BMP-2 osteogénica y osteoinductora y el otro, el motivo de adhesión celular RGD. La combinación de estos dos ELR nuevos da como resultado un hidrogel de matriz extracelular cargado con BMP-2. Además, los dominios sensibles a la elastasa se incluyeron en ambas moléculas de ELR, confiriendo así biodegradación como resultado de la escisión enzimática y evitando la necesidad de retirar el andamio después de la regeneración ósea. Se implantaron ambos geles en un estudio de lesión ósea femoral en conejos, promoviendo una regeneración completa en

seis de los siete casos y el otro mostrando un cierre parcial del defecto. La neoformación ósea se confirmó utilizando diferentes técnicas, como la radiografía, la tomografía computarizada y la histología. Este sistema de hidrogel presenta, por lo tanto, un potencial significativo en la reparación de defectos óseos, promoviendo la autorregeneración por el tejido circundante, favorecido esto por el efecto la liberación en forma controlada de BMP-2, escisión mediada por elastasa. Estos resultados son promisorios ya que se han logrado sin necesidad de incluir células mesenquimales en la matriz antes del implante.

Modificaciones de superficies metálicas

En muchas circunstancias se requiere, frente a una faltante ósea, la colocación de implantes que puedan soportar cargas de manera inmediata. Es por ello que el desarrollo de implantes metálicos sigue siendo de gran importancia y se consideran de segunda generación. Notablemente, frente a estas situaciones los avances tecnológicos están permitiendo desarrollar nuevos sistemas de preparación de los implantes metálicos, que indudablemente favorecerían procesos de osteointegración.[132,133] Pueden considerarse entonces los novedosos tratamientos hechos a superficies metálicas como adelantos que solucionan y solucionarán muchos tipos de problemas de la práctica médica. Si bien en esta clase de tecnologías no se generan matrices biodegradables, se pueden considerar una estrategia relacionada estrechamente con la ingeniería de tejidos, ya que el procesamiento de las superficies de estos materiales se realiza pretendiendo favorecer la osteointegración de las matrices al sitio del implante.[132-135]

Interacción de estrategias de biología molecular, con productos naturales y/o de síntesis química

En los últimos años se han publicado novedosos resultados de avances, aplicando estrategias de última generación, que han permitido el desarrollo de nuevos tipos de matrices que, por ejemplo, derivan de polímeros naturales, pero que se han unido a estructuras de nanotubos de carbono,[136] o matrices producto de la modificación de la hidroxiapatita con estrategias químicas de avanzada según los resultados recientemente publicados por investigadores de la Argentina.[137,138]Se ha informado sobre el desarrollo de un nuevo tipo de matrices que encapsulan péptidos, como por ejemplo lo realizado por el grupo de Gentile y cols. en Inglaterra, quienes obtuvieron mediante el implante de esas matrices muy buenos resultados de regeneración tisular en lesiones óseas de calota de rata, luego de analizarlo a los cuatro meses posimplante.[139] La interacción de las técnicas mencionadas con los avances en ingeniería genética está permitiendo en la actualidad nuevos resultados: algunos ejemplos reciente de estos avances son los resultados publicados por Nie y cols. en 2017, quienes lograron obtener una matriz compuesta derivada de corales que se sembró con células estromales de folículo dental de rata transfectadas previamente con un adenovirus para expresar BMP-9, observándose a nivel experimental un incremento en la reparación de un defecto óseo alveolar en comparación con los respectivos grupos controles.[140] Si lo que se pretende es trabajar con celularización de matrices, no se deben dejar de considerar los hallazgos de Worthley y cols., publicados en la revista *Cell*,[141] quienes demostraron que la expresión de la proteína morfogenética ósea (BMP) gremlin 1 define una población de células madre osteocondrorreticular (OCR) en la médula ósea, que se autorrenuevan y generan osteoblastos, condrocitos y células estromales medulares reticulares. Varios estudios *in vivo* de trasplante de células GREM+ formando parte de un hidrogel mostraron desarrollo de osteoblastos en la zona de la fractura, renovando nuevamente el área de las matrices celularizadas. Son notables los resultados obtenidos a nivel experimental aplicando ma-

trices muy particulares, que actuarían como un sistema de andamiaje y paralelamente serían portadoras de secuencias de ADN que podrían liberarse *in situ* en el lugar del implante, modificando la expresión génica de las células que eventualmente colonizarían la matriz.[142-145]

Hay un solo estudio clínico obtenido con este tipo de estrategias muy interesante, desarrollado en Rusia, en el que –si bien solo se reporta un paciente tratado, el que frente a otras estrategias quirúrgicas previas había presentado problemas en las uniones de su mandíbula– se logró repararlas frente al implante matriz cuyo andamiaje está formado por hidroxiapatita y colágeno al cual se le adicionó el gen para el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).[146]

Desarrollo de tecnología tridimensional: mejoramiento de la respuesta mecánica

El desarrollo de tecnología tridimensional (3D)[147] aporta alternativas para la síntesis de matrices de última generación, permitiendo el diseño con mejores respuestas a la compresión, además de poder potencialmente diseñarse para el sitio exacto de la lesión que se va a implantar. Otro ejemplo de estos últimos avances notables son los resultados obtenidos por Kim y cols., quienes han desarrollado matrices compuestas modificadas en su superficie con policaprolactona, de manera tal que no solo han logrado incrementar significativamente la resistencia a la compresión sino también generar mecanismos promotores de la diferenciación celular.[148] Notables son los resultados obtenidos por el grupo de Riehl y cols., quienes estudiaron células en cultivo en biorreactores con matrices 3D sometidas a estiramiento que podrían incrementar su respuesta proliferativa, abriendo un campo de aplicación de la ingeniería de tejidos en relación con su comportamiento biomecánico[149]. Se desprende de ello que el tema de ingeniería de tejidos debe integrar aspectos de resistencia y flexibilidad de los materiales, lo que favorecería, de lograrse, que se pueda considerar este tipo de materiales de reemplazo en lesiones que deban soportar cargas, temática para abordar en otra revisión ad hoc.

Conclusión

Esta revisión pretende presentar a la ingeniería de tejidos no solo como el resultado de la interacción de muchas disciplinas tecnológicas, bioquímicas y médicas, etc.: es además un área en la cual el conocimiento actualizado de los mecanismos involucrados en el metabolismo óseo, las interacciones de los diversos tipos celulares del tejido óseo y sus señales[150,151] se torna una necesidad para ofrecer respuestas correctas, y poder desarrollar y aplicar matrices adecuadas a la regeneración ósea. Se propone que se deben considerar todas estas disciplinas con un pensamiento creativo y complejo.[152-155] El desarrollo de matrices de tercera generación aplicado a la ingeniería de tejidos óseos se halla en continuo avance, y sus primeros aportes están dando muy buenos resultados a nivel clínico, permitiendo ampliar las posibilidades de la medicina en aspectos regenerativos. Con el desarrollo de estas tecnologías podría haber distintas soluciones para distintos tipos de lesiones óseas: deberán considerarse, en cada situación, el tipo de hueso, el tipo de lesión, si ha ocurrido en un lugar que inmediatamente debe o no soportar carga, el estado metabólico del individuo que se va a implantar, y toda una suerte de cuestiones clínicas que el médico tratante deberá considerar, antes de su implementación. La ingeniería de tejidos es un área promisoria que ya no pertenece a la ciencia ficción, sino que está comenzando a dar respuestas a problemas reales promoviendo el desarrollo de nuevas matrices.

Agradecimientos

La Dra. Feldman agradece profundamente las orientaciones profesionales para iniciarse oportunamente en esta área de trabajo de los Dres.: Teresita Bellido, Lilian Plotkin y Ricardo Bataglino, Estados Unidos; Marivalda de Magalhaes Pereira, Brasil; Pedro Esbrit, España.

Referencias

1. Nair AK, Gautieri A, Chang SW, Buehler MJ. Molecular mechanics of mineralized collagen fibrils in bone. *Nat Commun* 2013; 4:1724.
2. Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, Roschger P. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mater Chem* 2004; 14:2115-23.
3. Santos A, Bakker AD, Klein-Nulend J.The role of osteocytes in bone mechanotransduction. *OsteoporosInt* 2009; 20:1027-31.
4. Turner CH, Warden SJ, Bellido T, et al. Mechanobiology of the skeleton. *SciSignal* 2009; 2.
5. Tu X, Rhee Y, Condon KW, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone* 2012; 50:209-17.
6. Foss NB, Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. *Br J Anaesth* 2005; 94:24-9.
7. Mears SC, Kates SL. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures, Edition.
8. Cointry GR, Capozza RF, Feldman S, Reina P, Ferretti JL. Estructura, Funciones y Calidad Óseas. En: Ardila E, Mautalen C, Jiménez C (eds). Osteoporosis en Iberoamérica.2ª ed. Bogotá: El Manual Moderno; 2012. pp. 33-71.
9. Compston J. Osteoporosis: social and economic impact. *Radiol Clin North Am* 2010; 48:477-82.
10. Court-Brown CN, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review Injury. *Int J Care Injured* 2006; 37:691-7.
11. Romanos G, Froum S, Hery C, Cho SC, Tarnow D. Survival rate of immediately vs delayed loaded implants: analysis of the current literature. *J Oral Implantol Review* 2010; 36:315-24.
12. Chase SW, Herndon CH. The fate of autogenous and homogeneous bone grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37-A: 809-41.
13. Tyszkiewicz J, Uhrynowska-Tyszkiewicz IA, Kaminsky A, et al. Amnion allografts prepared in the Central Tissue Bank in Warsaw. *Ann Transplant* 1999; 4:85-90.
14. Silberman FS. Aloinjertosóseos. *Rev Asoc Argent OrtopTraumatol* 1999; 64:69-74.
15. Mehta M, Schmidt-Bleek K, Duda GN, Mooney DJ. Biomaterial delivery of morphogens to mimic the natural healing cascade in bone. *Adv Drug Deliv* 2012; 64:1257-76.
16. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989; 3: 192-5.
17. Ebraheim NA, Elgafy H, Xu R. Bone-graft harvesting from iliac and fibular donor sites: techniques and complications. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:210-8.
18. St John TA, Vaccaro AR, Sah AP, et al. Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting *Am J Orthop* 2003; 32:18-23.
19. Melville JC, Nassari NN, Hanna IA, Shum JW, Wong ME, Young S. Immediate Transoral Allogeneic Bone Grafting for Large Mandibular Defects Less Morbidity, More Bone A Paradigm in Benign Tumor Mandibular Reconstruction?. *J Oral MaxillofacSurg* 2017; 75:828-38.
20. Draenert FG, Kämmerer PW, Berthold M, Neff A. Complications with allogeneic, cancellous bone blocks in vertical alveolar ridge augmentation: prospective clinical case study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122:31-43.
21. Chiapasco M, Colletti G, Coggiola A, Di Martino G, Anello T, Romeo E. Clinical outcome of the use of fresh frozen allogeneic bone grafts for the reconstruction of severely resorbed alveolar ridges: preliminary results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30:450-60.
22. Urist MR. Demineralised bone matrix (DBM) is an example of a natural biomaterial that is commonly used clinically as a bone graft substitute. *Science* 1965; 150:893-9.
23. Sawkins M, Bowen W, Dhadda P, et al. Hydrogels derived from demineralized and decellularized bone extracellular matrix. *Acta Biomater* 2013; 9:7865-73.

24. Peterson B, Whang PG, Iglesias R, Wang JC, Lieberman JR. Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix Preparations in a spine fusion model. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:2243-50.
25. Lee YP, Jo M, Luna M, Chien B, Lieberman JR, Wang JC. The efficacy of different commercially available demineralized bone matrix substances in an athymic rat model. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18:439-44.
26. Kremenetzky A, Kremenetzky L, Feldman S. Aplicación de aloinjerto óseo como cemento biológico. *Rev Asoc Argent Ortop y Traumatol* 2006;71:61-6.
27. Bonassar L, Vacanti CA. Tissue engineering: The first decade and beyond. *J Cell Biochem* 1998; 72:297-303
28. Wintermantel E, Mayer J, Blum J, et al. Tissue engineering scaffolds using superstructures. *Biomaterials* 1994; 17: 83-91.
29. Stock UA, Cacanti JP. Tissue Engineering: Current State and Prospects. *Annu Rev Med* 2001; 52:443-51.
30. Griffith LG, Naughton G. Tissue Engineering - Current Challenges and Expanding Opportunities. *Science* 2002; 295:1009-14.
31. Callister WD. Materials Science and Engineering. An Introduction. 6º ed. London: J. Wiley & Sons; 2002.
32. Hutmacher DW. Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues--state of the art and future perspectives. *J Biomater Sci Polym Ed* 2001; 12(1):107-24.
33. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering Principles of Clinical Cell-Based Tissue Engineering. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:1541-48.
34. Zhang S, Zhang X, Cai Q, Wang B, Deng X, Yang X. Microfibrousβ-TCP/collagen scaffolds mimic woven bone in structure and composition. *Biomed Mater* 2010; 5:065005.
35. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006; 3:589-601.
36. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: Recent advances and challenges. *Crit Rev Biomed Eng* 2012; 40:363-408.
37. Cointry G, Capozza R, Feldman S, et al. ¿Los huesos son estructuras genéticas, metabólicas, biomecánicas, o todo a la vez?. *Actual Osteol* 2009; 5:185-95.
38. Siebers MC, terBrugge PJ, Walboomers XF, Jansen JA. Integrins as linker proteins between osteoblasts and bone replacing materials. A critical review. *Biomaterials* 2005; 26:137-46.
39. Gibbs DM, Black CR, Dawson JI, Oreffo RO. A review of hydrogel use in fracture healing and bone Regeneration*. J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10: 187-98.
40. Missana LR, Jammal MV. Critical size defect regeneration by rhPTH-collagen membrane as a new tissue engineering tool. *J Biomed Materials Research*2014; 00A:1-7.
41. Arnaud E, Morieux C, Wybier M, de Vernejoul MC. Potentiation of transforming growth factor (TGF-beta 1) by natural coral and fibrin in a rabbit cranioplasty model. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:493-8.
42. Green D, Walsh D,Mann S, Oreffo ROC. The potential of biomimesis in bone tissue engineering: lessons from the design and synthesis of invertebrate skeletons. *Bone* 2002; 30:810-5.
43. Vago R, Plotquin D, Bunin A, Sinelnikov I, Atar D, Itzhak D. Hard tissue remodeling using biofabricated coralline biomaterials. *J Biochem Biophys Methods* 2002; 50:2-259.
44. Panda NN, Pramanik K, Sukla LB. Extraction and characterization of biocompatible hydroxyapatite from fresh water fish scales for tissue engineering scaffold. *Bioprocess Biosyst Eng* 2014; 37:433-40.
45. Azevedo VVC, Chaves SA, Bezerra MV, Fok ML, Costa ACFM.Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. *Rev Eletr de Mater Proc* 2007; 2:27-8.
46. Zargar V, Asghari M, Dashti A. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. *Chem Bio Eng* 2015; 2:204-6.
47. Liu YL, Su YH, Lai JY. In situ crosslinking of chitosan and formation of chitosan-silica hy-

brid membranes with using γ-glycidoxypro pyltrimethoxysilane as a crosslinking agent. *Polym* 2004; 45:6831-7.

48. Subramanian A, Rau AV, Kaligotla H. Surface modification of chitosan for selective surface-protein interaction. *Carbohydr Polym* 2006; 66:321-32.
49. Venkatesan J, Kim S-K. Chitosan composites for bone tissue engineering - an overview. *Mar Drugs* 2010; 8:2252-66.
50. Mano JF, Sousa RA, Boesel LF, Neves NM, Reis RL. Bloinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: State of the art and recent developments. *Compos Sci Technol* 2004; 64:789-817.
51. Lin HR, Kuo CJ, Yang CY, Shaw SY, Wu YJ. Preparation of macroporous biodegradable PLGA scaffolds for cell attachment with the use of mixed salts as porogen additives. *J Biomed Mater Res* 2002; 63:271-9.
52. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An Overview of Poly (lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci* 2014; 15:3640-59.
53. Jagur-Grodzinski J. Biomedical application of functional polymers. *React Funct Polym* 1999; 39:99-138.
54. Tiainen J, Soini Y, Suokas E, et al. Tissue reactions to bioabsorbable ciprofloxacin-releasing polylactide-polyglycolide 80/20 screws in rabbits' cranial bone. *J Mater Sci Mater* 2006 17; 1315-22.
55. Liu C, Xia Z, Czernuszka JT. Design and development of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *Chem Eng Res Des* 2007; 85:1051-64.
56. Aguiar H, Serra J, González P. Los vidrios bioactivos en el mundo de los biomateriales. *An Quím* 2011; 107:237-42.
57. Lee WH, Zavgorodniy AV, Loo CY, Rohanizadeh R. Synthesis and characterization of hydroxyapatite with different crystallinity: effects on protein adsorption and release. *J Biomed Mater Res A* 2012; 100:1539-49.
58. Marković S, Lukić MJ, Škapin SD, Stojanović B, Uskokovic D. Designing, fabrication and characterization of nanostructured functionally graded HAp/BCP ceramics. *Ceram Int* 2015; 41:2654-67.
59. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395:81-98.
60. Martínez C, Olmedo D, Ozols A. Matriz para ingeniería de tejido óseo: modificación superficial con zinc Estudio preliminar.*Rev Asoc Argent Ortop y Traumatol* 2013; 3:138-43.
61. Blom EJ, Klein-Nulend J, Wolke JGC, van Waas MAJ, Driessens FCM, Burger EH. Transforming growth factor-b1 incorporation in a calcium phosphate bone cement: material properties and release characteristics. *J Biomed Mater Res* 2002; 59:265-72.
62. Xiong L, Zeng J, Yao A, Tu Q, Li J, Yan L, Tang Z. BMP2-loaded hollow hydroxyapatite microspheres exhibit enhanced osteoinduction and osteogenicity in large bone defects. *Int J Nanomedicine* 2015; 10:5-526.
63. Klein CP, Driessen AA, Groot K, Van den Hooff. A Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J Biomed Mater Res* 1983; 17:769-84.
64. Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros®, and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2013; 24:576-85.
65. Montufar EB, Vojtova L, Celko L, Ginebra MP. Calcium Phosphate Foams: potential Scaffolds for Bone Tissue Modeling in Three Dimensions Methods. *Mol Biol* 2017; 1612:79-94.
66. Hench, LL. Bioceramics: from concept to clinic. *J Am Ceram Soc* 1991; 74:1487-510.
67. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med* 2006; 17:967-78.
68. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res Symp* 1971; 334:117-41.

69. Kokubo T. Bioactive glass-ceramics - properties and applications. *Biomaterials* 1991; 12:155-63.
70. Fernandes JS, Gentile P, Moorehead R, et al. Design and properties of novel substituted borosilicate bioactive glasses and their glass-ceramic derivatives. *Cryst Growth Des* 2016 16:3731-40.
71. Rahaman MN, Day DE, Sonny Bal B, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater* 2011; 7:2355-73.
72. Gu Y, Wang G, Zhang X, et al. Biodegradable borosilicate bioactive glass scaffolds with a trabecular microstructure for bone repair. *Mater Sci Eng C* 2014; 36:294-300.
73. Moya JS, Cabal B, Sanz J, et al. Mechanism of calcium lixiviation in soda -lime glasses with a strong biocide activity. *Mater Lett* 2012 70:113-5.
74. Echezarreta-López MM, Landin M. Using machine learning for improving knowledge on antibacterial effect of bioactive glass. *Int J Pharm* 2013; 453:641-7.
75. Top A, Ülkü S. Silver, zinc, and copper exchange in a Na-clinoptilolite and resulting effect on antibacterial activity. *Appl Clay Sci* 2004 27:13-9.
76. Fernandes JS, Gentile P, Pires RA, Reis RL, Hatton PV. Multifunctional Bioactive Glass and Glass-Ceramic Biomaterials with Antibacterial Properties for Repair and Regeneration of Bone Tissue. *Acta Biomater* 2017; 59:2-11.
77. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces, *Biomaterials* 2013; 34:8533-54.
78. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, et al. Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:584.
79. Lindfors N, Geurts J, Drago L, et al. Antibacterial Bioactive Glass, S53P4, for Chronic Bone Infections - A Multinational Study. *Adv Exp Med Biol* 2017; 971:81-92.
80. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges. *Crit ver Biomed Eng* 2012; 40:363-408.
81. Oréfice RJ, Magalhaes Pereira M, Sander Mansur. H Biomateriais Fudamentos & Aplicações. Rio de Janeiro: Cultura Médica;2012.
82. Lu HH, El-Amin SF, Scott KD, Laurencin CT. Three-dimensional, bioactive, biodegradable, polymer-bioactive glass composite scaffolds with improved mechanical properties support collagen synthesis and mineralization of human osteoblast-like cells in vitro. *J Biomed Mater Res Part A* 2003; 64:465-74.
83. Rodrigues CV, Serricella P, Linhares AB, et al. Characterization of a bovine collagen-hydroxyapatite composite scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2003; 24:4987-97.
84. Niemela T, Niiranen H, Kellomaki M, Tormala P. Self-reinforced composites of bioabsorbable polymer and bioactive glass with different bloactive glass contents Part 1: Initial mechanical properties and bioactivity. *Acta Biomater* 2005; 1:235-42.
85. Novak BM. Hybrid nanocomposite materials - between inorganic glasses and organic polymers. *Adv Mater* 1993; 5:422-33.
86. Pereira MM, Jones JR, Hench LL. Bioactive Glass and Hybrid Scaffolds Prepared by the Sol-Gel Method for Bone Tissue Engineering. *Adv Appl Ceram* 2005; 104:35-42.
87. Oliveira H, Mansur S, Pereira MM. Acid Character Control of bioactive Glass/Polyvinyl Alcohol Hybrid Foams Produced by Sol-Gel. *J Sol-Gel Sci Technol* 2008; 47:335-46.
88. Goy DP, Gorosito E, Costab HS, et al. Hybrid Matrix Grafts to Favor Tissue Regeneration in Rabbit Femur Bone Lesions*. Open Biomed Eng J* 2012, 6:85-91.
89. Vo TN, Kasper FK, Mikos AG. Strategies for controlled delivery of growth factors and cells for bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64:1292-309.
90. Habraken WJEM, Wolke JGC, Jansen JA. Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:234-48.

91. Coletta DJ, Lozano D, Rocha-Oliveira AA, et al. Characterization of hybrid bioactive glass-polyvinyl alcohol scaffolds containing a PTHrP-derived pentapeptide as implants for tissue engineering applications. *Open Biomed Eng J* 2014; 8:20-7.
92. Rodrigues Pereira da Silva A, Lício Macedo T, Coletta DJ, Feldman S, Magalhães Pereira M. Synthesis, characterization and cytotoxicity of Chitosan/Polyvinyl Alcohol/Bioactive Glass hybrid scaffolds obtained by lyophilization. *Materia* 2016; 21:964-73.
93. Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone* 2016; 86:119-30.
94. Yuan H, De Bruijn JD, Li Y, et al. Bone formation induced by calcium phosphate ceramics in soft tissue of dogs: a comparative study between porous α-TCP and β-TCP. *J Mater Sci - Mater Med 2001*; 12:7-13.
95. Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaître L, Pasquier G, Flautre B. Resorption of, and bone formation from, new β-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1996; 30:193-200.
96. Dorozhkin SV. Biocomposites and hybrid biomaterials based on calcium orthophosphates. *Biomater* 2001 1:3-56.
97. Mangano C, Perrotti V, Shibli JA, et al. Maxillary sinus grafting with biphasic calcium phosphate ceramics: clinical and histologic evaluation in man. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28:51-6.
98. Li Q, Wang T, Zhang G, et al. A Comparative Evaluation of the Mechanical Properties of Two Calcium Phosphate/Collagen Composite Materials and Their Osteogenic Effects on Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cells Inter* 2016; 2016.
99. Salcedo S, Nieto A, Vallet-Reg A Hydroxyapatite/tricalcium phosphate/agarose macroporous scaffolds for bone tissue engineering. *Chem Eng J* 2008; 137:62-71.
100. Venkatesan J, Kim SK. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering - a review. *J Biomed Nanotechnol* 2014; 10:3124-40.
101. Ignjatović NL, Liu CZ, Czernuszka JT, Uskoković DP. Micro -and nano-injectable composite biomaterials containing calcium phosphate coated with poly (DL-lactide-co-glycolide). *Acta Biomater* 2007; 3:927-35.
102. Ignjatovic NL, Ajdukovic ZR, Savic VP, Uskokovic DP. Size effect of calcium phosphate coated with poly-DL-lactide- co-glycolide on healing processes in bone reconstruction. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2010; 94:108-17.
103. Lv Q, Deng M, Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Nano-ceramic composite scaffolds for bioreactor-based bone engineering. *ClinOrthopRelat Res* 2013; 471:2422-33.
104. Ignjatović N, Wu V, Ajduković Z, Mihajilov-Krstev T, Uskoković V, Uskoković D. Chitosan-PLGA polymer blends as coatings for hydroxyapatite nanoparticles and their effect on antimicrobial properties, osteoconductivity and regeneration of osseous tissues. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 60:357-64.
105. Hyzy SL, Berg ME, Schneider JM, Hotchkiss K, Schwartz Z, Boyan BD. Osteoblast lineage cells can discriminate microscale topographic features on titanium-aluminum-vanadium surfaces. *Ann Biomed* 2014; 42:2551-61.
106. Vandrovcová M, Bačáková L. Adhesion, growth and differentiation of osteoblasts on surface-modified materials developed for bone implants. *Physiol Res* 2011; 60:403-17.
107. Cunha C1, Sprio S, Panseri S, Dapporto M, Marcacci M, Tampieri A. High biocompatibility and improved osteogenic potential of novel Ca-P/titania composite scaffolds designed for regeneration of load-bearing segmental bone defects. *J Biomed Mater Res A*2013; 101:1612-9.
108. Ning C, Zhou Y. Correlations between the in vitro and in vivo bioactivity of the Ti/HA composites fabricated by a powder metallurgy method. *Acta Biomater* 2008; 4:1944-52.
109. Klaassen CD, Casarett LJ, Doull J. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 8th. Ed New York: McGraw-Hill Education; 2013.
110. Li Z, Gu X, Lou S, Zheng Y. The development

of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials* 2008; 29:1329-44.

111. Charyeva O, Thormann U, Lips KS, et al. Histological Comparison of New Biodegradable Magnesium-Based Implants for Maxillofacial Applications. *Maxillofac Oral Surg* 2015; 14:637-45.
112. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*2005; 7:393-5.
113. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med* 2011; 344:385-6.
114. Lebouvier A, Poignard A, Cavet M, et al. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6:68.
115. Kasten P, Beyen I, Niemeyer P, Luginbühl R, Bohner M, Richter W. Porosity and pore size of β-tricalcium phosphate scaffold can influence protein production and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: an in vitro and in vivo study.*ActaBiomater*2008; 4:1904-15.
116. de Peppo GM, Sjovall P, Lennerås M, et al. Osteogenic potential of human mesenchymal stem cells and human embryonic stem cell-derived mesodermal progenitors: a tissue engineering perspective. *Tissue Eng Part A*2010; 16:3413-26.
117. Khaled EG, Saleh M, Hindocha S, M Griffin M, Khan WS. Tissue Engineering for Bone Production- Stem Cells, Gene Therapy and Scaffolds. *Open Orthop J* 2011; 5:2-295.
118. Pieri F, Lucarell E, Corinaldesi G, et al. Dose-dependent effect of adipose-derived adult stem cells on vertical bone regeneration in rabbit calvarium. *Biomaterials* 2010; 31:3527-35.
119. Grayson WL, Frohlich M, Yeager K. Engineering anatomically shaped human bone grafts. *Proc Natl AcadSci* 2010; 107:3299-304.
120. Vanecek V, Klima K, Kohout A, et al. The combination of mesenchymal stem cells and a bone scaffold in the treatment of vertebral body defects. *Eur Spine J* 2013; 22:2777-86.
121. Marcacci M, Kon E, Moukhachev V, et al. Stem cells associated with macroporousbioceramics for long bone repair: 6- To 7-year outcome of a pilot clinical study. *Tissue Eng* 2007; 13(5):947-55.
122. Sponer P, Filip S, Kucera T, et al. Utilizing Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and β-Tricalcium Phosphate Scaffold in Human Bone Defects: A Prospective, Controlled Feasibility Trial. *Biomed Res Int* 2016; 2016:2076061.
123. Viateau V, Manassero M, Sensébé E, et al. Comparative study of the osteogenic ability of four different ceramic constructs in an ectopic large animal model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10:E177-87.
124. Decambron A, Fournet A, Bensidhoum M. Low-dose BMP-2 and MSC dual delivery onto coral scaffold for critical-size bone defect regeneration in sheep. *J Orthop Res* 2017.
125. Parikh SN. Gene therapy: principles and clinical applications in orthopedics. *Orthopedics* 2004; 27:294-303.
126. Franceschi RT, Yang S, Rutherford RB, Krebsbach PH, Zhao M, Wang D. Gene therapy approaches for bone regeneration. *Cells Tissues Organs* 2004; 176:95-108.
127. Ramírez-Rodríguez GB, Delgado-López JM, Lafisco M, et al. A Biomimetic mineralization of recombinant collagen type I derived protein to obtain hybrid matrices for bone regeneration. *J Struct Biol* 2016; 196:138-46.
128. García AJ. Get a grip: integrins in cell-biomaterial interactions. *Biomaterials* 2005; 26:7525-9.
129. Hardy JG, Torres-Rendon JG, Leal-Egaña A, et al. Biomineralization of engineered spider silk protein-based composite materials for bone tissue engineering. *Materials* 2016; 9:560.
130. Dinjaski N, Plowright R, Zhou S, Belton DJ, Perry CC, Kaplan DL. Osteoinductive recombinant silk fusion proteins for bone regeneration. *Acta Biomater* 2017; 49:127-39.

131. Coletta DJ, Ibáñez-Fonseca A, Missana LR, et al. Bone regeneration mediated by a bioactive and biodegradable ECM-like hydrogel based on elastin-like recombinamers. *Tissue Eng Part A* 2017.
132. Gravina N, Maghni K, Welman M, YahiaL'Hocine, Mbeh DA, Messina PV. Protective role against hydrogen peroxide and fibroblast stimulation via Ce-doped TiO2 nanostructured materials. *BBA General Subjects* 2016; 1860:452-4.
133. Guillot R, Pignot-Paintrand I, Lavaud J, et al. Assessment of a polyelectrolyte multilayer film coating loaded with BMP-2 on titanium and PEEK implants in the rabbit femoral condyle. *Acta Biomater* 2016; 36:310-22.
134. Kulkarni M, Mazare A, Gongadze E, et al. Titanium nanostructures for biomedical applications. *Nanotechnol* 2015; 26:062002.
135. Minagar S, Wang J, Berndt CC, Ivanova EP, Wen C. Cell response of anodized nanotubes on titanium and titanium alloys. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101:2726-39.
136. Silva E, Vasconcellos LM, Rodrigues BV, et al. PDLLA honeycomb-like scaffolds with a high loading of superhydrophilic graphene/multi-walled carbon nanotubes promote osteoblast in vitro functions and guided in vivo bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 73:31-9.
137. Andrés NC, D'Elía NL, Ruso JM, Campelo AE, Massheimer VL, Messina PV. Manipulation of Mg2+–Ca2+ Switch on the Development of Bone Mimetic Hydroxyapatite. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2017; 9:15698-710.
138. D'Elía NL, Mathieu C, Hoemann CD, Laiuppa JA, Santillán GE, Messina PV. Bone-repair properties of biodegradable hydroxyapatite nano-rods superstructures. *Nanoscale* 2015; 7:18751-762.
139. Gentile P, Ferreira AM, Callaghan JT, et al. Multilayer Nanoscale Encapsulation of Biofunctional Peptides to Enhance Bone Tissue Regeneration In Vivo. *Adv Healthc Mater* 2017; 6.
140. Nie L, Yang X, Duan L, et al. The healing of alveolar bone defects with novel bio-implants composed of Ad-BMP9-transfected rDFCs and CHA scaffolds. *Sci Rep* 2017; 7:6373.
141. Worthley DL, Churchill M, Compton JT, et al. Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential. *Cell* 2017; 160:269-84.
142. Keeney M, van den Beucken JJP, van der Kraan PM, Jansen JA, Pandit A. The ability of a collagen/calcium phosphate scaffold to act as its own vector for gene delivery and to promote bone formation via transfection with VEGF165. *Biomaterials* 2010; 31:2893-902.
143. Elangovan S, D'Mello SR, Hong L, et al. The enhancement of bone regeneration by gene activated matrix encoding for platelet derived growth factor. *Biomaterials* 2014 35:737-47.
144. Zhang Y, Cheng N, Miron R, Shi B, Cheng X. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects. *Biomaterials* 2012; 33:6698-708.
145. Deev R, Drobyshev A, Bozo I, Isaev A. Angiogenic non-viral gene transfer: from ischemia treatment to bone defects repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2014; 8:64-5.
146. Bozo Y, Deev RB, Drobyshe AY, Isaev AA, Eremin II. World's First Clinical Case of Gene-Activated Bone Substitute Application. *Case Rep Dent* 2016.
147. Kim BS, Yang SS, Park H, Lee SH, Cho YS, Lee J. Improvement of mechanical strength and osteogenic potential of calcium sulfate-based hydroxyapatite 3-dimensional printed scaffolds by ε-polycarbonate coating. *J Biomater Sci Polym Ed* 2017; 28:1256-70.
148. Kim BS, Yang SS, Park H, Lee SH, Cho YS, Lee J. Improvement of mechanical strength and osteogenic potential of calcium sulfate-based hydroxyapatite 3-dimensional printed scaffolds by ε-polycarbonate coating. *J Biomater Sci Polym* Ed 2017; 28:1256-70.
149. Riehl BD, Park JH, Kwon IK, Lim JY. Mechanical stretching for tissue engineering: two-dimensional and three-dimensional constructs. Tissue Eng Part B Rev 2012; 18:288-300.
150. Plotkin LI, Laird DW, Amedee J. Role of connexins and pannexins during ontogeny, re-

generation, and pathologies of bone. *BMC Cell Biol* 2016; 17:19.

151. Gortazar AR, Martin-Millan M, Bravo B, Plotkin LI, Bellido T. Crosstalk between Caveolin-1/ Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) and β-Catenin Survival Pathways in Osteocyte Mechanotransduction. *J Biol Chem* 2013; 288:8168-75
152. Juarez JM, Comboni Salinas S. Epistemología del pensamiento complejo. Reencuentro 2012; 65:38-51
153. Morin E. Las complejidades de la complejidad. *Utopía y Praxis Latinoamericana* 2007; 12:107-119.
154. Mayr E. En "Así es la biología". Madrid: Debate, 1998.
155. Bunge M. En "Emergencia y Convergencia" Barcelona: Gedisa, 2003.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 177-182.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

REPORTE DE CASOS / *Case report*

DEFORMIDAD DE MADELUNG: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Cristian Carlos Ramírez Portilla,[1] Roberto Michael Ramírez Guamán,[2*] María Belén Miranda Pareja,[2] Rosa Andrea Espinoza Ramírez,[2] Xavier Francisco Landívar Varas.[3]

[1] *Servicio de Genética Médica, Hospital General Teófilo Dávila, Machala.* [2] *Servicio de Pediatría, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.* [3] *Servicio de Genética Médica, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador.*

Resumen

La deformidad de Madelung es una alteración poco común de la articulación de las muñecas, con una prevalencia desconocida por los pocos casos reportados hasta la actualidad. Se vincula a mutaciones del gen SHOX. Se caracteriza por presentar alteraciones en el radio, el carpo y el cúbito, con predominio bilateral. Afecta principalmente a pacientes de sexo femenino; los signos y síntomas se revelan al inicio de la adolescencia. Presentamos el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 17 años que registra las manifestaciones clínicas y radiográficas características.
Palabras clave: deformidad de Madelung, displasia ósea, radiografía de muñecas, deformidad de la muñeca, radio, cúbito.

Abstract

MADELUNG DEFORMITY: CASE REPORT

Madelung deformity is a rare alteration of the wrist joint of unknown prevalence due to the few cases reported. It has been linked to SHOX gene mutations. Madelung deformity is characterized by alterations of the radius, carpus and ulna, predominantly bilateral and mainly seen in female patients at the beginning of the adolescence. We report the clinical case of a 17-year-old female patient presenting the characteristic clinical and radiographic deformities.
Key words: *Madelung deformity, bone dislocation, wrist x-ray, wrist deformity, radius, ulna.*

Introducción

La deformidad de Madelung (DM) fue descripta por primera vez por Dupuytren en 1834 y posteriormente por Malgaigne en 1855. Otto Madelung realizó en 1878 una descripción completa de esta patología ósea, motivo por el cual lleva su nombre. Esta entidad se caracteriza por: acortamiento del radio con marcada incurvación del mismo y, en menor medida del cúbito, acompañado de una angulación de las carillas articulares radiocubitales y deformidades secundarias de los huesos del carpo.[1, 2]

Afecta principalmente a pacientes de sexo femenino en la edad de la adolescencia (9-14 años) y es bilateral en el 50 al 66% de los casos.

Se transmite con patrón autosómico dominante en un tercio de los casos, demostrándose asociación con patologías donde existe

* *E-mail: roberto_rg92@hotmail.com*

mutación o ausencia del gen SHOX (*short stature homeobox-containing*). La entidad clásicamente asociada a la DM es la discondrosteosis de Léri-Weil, caracterizada por baja talla debido a acortamiento mesomélico de las extremidades. También se encuentran alteraciones de SHOX en casos de deformidad de Madelung aislada y en el síndrome de Turner. La DM puede observarse en displasias óseas no relacionadas con el gen SHOX, como el síndrome de exostosis hereditaria múltiple, la displasia epifisaria múltiple, la disostosis de las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Ollier, entre otras. Por último, puede producirse en forma secundaria a traumatismos repetidos e infecciones. Sus síntomas son: dolor de muñeca y antebrazo, disminución del rango de movimiento, deformidad de la muñeca, limitación a la pronación, supinación y extensión radial y disminución de la fuerza.[3,4] Compartimos el caso de una adolescente con DM que consideramos de interés científico, para que la comunidad médica la pueda apreciar y comprender debido a su epidemiología poco frecuente y características extraordinarias.

Caso clínico

Una paciente de 17 años acude a la consulta del Servicio de Genética derivada desde el área de Traumatología. Al examen presenta peso y talla normales (60 kg y 160 cm, respectivamente). A la anamnesis desconoce antecedentes prenatales y perinatales, es la segunda hija de un matrimonio no consanguíneo. A la edad de 12 años nota cierta deformidad bilateral a nivel de muñecas sin sintomatología acompañante, por lo que no presta mayor atención a dicho cuadro. A los 14 años se agrega dolor y dificultad en la movilización a nivel de la zona ya mencionada. Debido a los bajos recursos económicos y a que residía en una zona rural alejada de servicios médicos, no recibe tratamiento. Posteriormente acude a la consulta por dolor de moderada intensidad asociado a una deformidad muy notoria de ambos antebrazos y muñecas en forma bilateral. Se realizan exámenes radiográficos (Figuras 1 y 2) y se encuentra una incurvación dorsal y lateral del radio con acortamiento de su longitud, modificación del radio distal, ligero encorvamiento cubital y cambio



Figura 1. Deformidad de Madelung en una paciente de 17 años. Examen radiográfico: proyección lateral de antebrazos. Se observa incurvación dorsal del radio (flechas delgadas) y subluxación dorsal del cúbito (flechas gruesas).

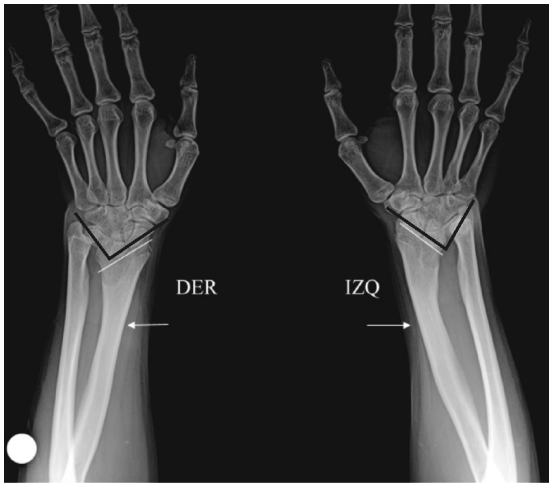


Figura 2. Deformidad de Madelung en una paciente de 17 años. Examen radiográfico: proyección anteroposterior de antebrazos y muñeca. Se observa incurvación del radio (flechas delgadas), inclinación cubital del radio distal (líneas blancas) y configuración triangular del carpo (líneas negras).

en la configuración de los huesos del carpo, características radiológicas suficientes para determinar el diagnóstico de deformidad de Madelung, según los criterios de Dannenberg (Tabla 1). Luego de su diagnóstico radiológico se la envía al Servicio de Traumatología para programar su resolución quirúrgica por osteotomía bilateral.

Después de haberse sugerido la cirugía correctiva, se refiere que la paciente y sus familiares no accedieron a ella, por lo que se mantiene con tratamiento sintomático hasta la actualidad.

Tabla 1. Criterios radiológicos clásicos de deformidad de Madelung según Dannenberg y col.

Cambios en el radio:
- Doble curvatura (medial y dorsal)
- Disminución de la longitud del hueso
- Forma triangular de la epífisis distal
- Fusión prematura de la parte medial de la fisis, asociada a angulación medial y volar de la superficie articular
- Zonas radiotransparentes focales a lo largo del borde medial del hueso
Cambios en el cúbito
- Subluxación dorsal
- Densidad aumentada (hipercondensación y distorsión de la cabeza del cúbito)
- Aumento de longitud del hueso
Cambios en el carpo
- Configuración triangular con el semilunar en el ápex
- Aumento de distancia entre el radio distal y el cúbito
- Disminución del ángulo carpiano

Adaptado de Saavedra et al. Deformidad de Madelung: Criterios actuales en radiografía simple.[6]

Discusión

La deformidad de Madelung fue descripta por primera vez en forma detallada por Otto Madelung en 1878. Es una patología caracterizada por la alteración del crecimiento de la epífisis radial que lleva a un acortamiento y arqueamiento del radio y del cúbito. Posteriormente se produce una fusión prematura de la porción cubital y palmar de la fisis radial que conduce a la deformidad característica.[4,5]

La DM puede presentarse con dolor bilateral a nivel de las epífisis radio-cúbito, usualmente al inicio de la adolescencia. El dolor va a depender del grado de crecimiento y maduración ósea del antebrazo con el desarrollo puberal. En forma concomitante se instaura visiblemente una tumoración de desarrollo progresivo y lento en la región dorsal del cúbito que se acompaña de disminución de la movilidad articular.[4, 5]

El crecimiento desorganizado de la epífisis radial tiene como consecuencia: desviación palmar y cubital del estrecho articular radio-distal, traslación palmar de la mano y de la muñeca, subluxación dorsal del cúbito y huesos del carpo en forma de cuña, lo que se expresa clínicamente con deformidad de la muñeca en forma de bayoneta además de incurvación del radio con aumento del diámetro anteroposterior del antebrazo. En relación con la movilidad se puede observar aumento de la flexión palmar en los miembros superiores distales, pero con limitación de la abducción, supinación y extensión atribuidas a la dislocación dorsal del cúbito en su región distal posterior.[6]

Acorde con lo conocido de la DM y sus manifestaciones, la paciente de nuestro caso presenta la mayor parte del espectro de estas, como aparición del dolor de manera bi-

lateral, deformación y disminución del rango de movimientos de la muñeca y antebrazo así como su presentación habitual en pacientes de sexo femenino adolescentes.

La deformidad de Madelung ha sido clasificada en 4 grupos según su etiología: 1) postraumática, 2) displásica, 3) cromosómica o genética (síndrome de Turner) y 4) idiopática o primaria.

La postraumática ha sido asociada a traumatismos repetitivos o a un traumatismo único que produzca alteración del crecimiento de la epífisis distal de radio y cúbito. Las displasias óseas incluyen la exostosis hereditaria múltiple, la displasia epifisaria múltiple, la osteocondromatosis hereditaria múltiple y la mucopolisacaridosis, entre otras. La displasia más importante asociada a DM es la discondrosteosis de Léri-Weill, que se caracteriza por talla baja y acortamiento mesomélico de las extremidades. La presencia de la DM sin ninguna de las otras características de la discondrosteosis sugiere el diagnóstico de deformidad de Madelung primaria. Individuos con DM primaria tienen talla y proporciones esqueléticas normales. La DM es bilateral y simétrica, progresiva, se presenta en la adolescencia y ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en varones. Ambas entidades se asocian a déficit del gen SHOX. El gen SHOX está compuesto por 7 exones, perteneciente a PAR 1 Xp22.3 e Yp11.3; está presente como dos copias homólogas en los cromosomas X e Y. Puede tener alteraciones en una de las copias y desviar la expresión correcta de ambas, lo que llevaría a una haploinsuficiencia o minorancia de la expresión normal del gen; de aquí parte la conjunción de este con enfermedades que presentan anomalías esqueléticas y talla baja. Realizar el estudio genético en busca de presencia de este gen es importante debido a que la incidencia de otras anomalías relacionadas con el gen SHOX es mayor que la de la deformidad de Madelung aislada, pero no fue realizado en este caso.

En nuestra paciente descartamos la etiología traumática por ausencia de antecedentes y porque generalmente es unilateral, y las causas displásicas citadas previamente, por la ausencia de las manifestaciones clínicas que se observan en cada una de ellas. La talla y las proporciones esqueléticas normales también descartan patologías relacionadas con alteraciones del gen SHOX y baja talla, como los síndromes de Léri-Weill y Turner. Por todo lo anterior, consideramos a la paciente de nuestro caso con DM primaria o idiopática. [7-9]

El diagnóstico se sospecha por los hallazgos semiológicos y se confirma con radiografías lateral y anteroposterior de antebrazo completo que incluya muñeca. En algunos estudios se ha observado que no hay relación entre la deformidad radiográfica y la intensidad del dolor y que este es tolerable en la mayoría de los casos. Contrariamente, las deformidades están relacionadas con la limitación de los movimientos. En 1939, Dannenberg y col. describieron un conjunto de criterios diagnósticos radiológicos (véase Tabla 1), los que eran más específicos en casos de deformidad evidente. Para hacer el diagnóstico al menos deben estar presentes: acortamiento del radio, alteración de la forma cuadrangular de la epífisis radial distal y configuración triangular de los huesos del carpo.[1,6]

En ausencia de una deformidad obvia, McCarroll y col. establecieron cuatro mediciones objetivas en radiografía simple (Tabla 2) con el fin de arribar a un diagnóstico precoz. La presencia de uno de los cuatro criterios basta para diagnosticar la DM. [10]

Tabla 2. Criterios radiológicos de McCarrol y col.

Inclinación cubital ≥ 33°
Descenso semilunar ≥ 4 mm
Ángulo de la fosa semilunar ≥ 40º
Desplazamiento volar (palmar) del carpo ≥ 20 mm

Adaptado de Saavedra et al. Deformidad de Madelung: Criterios actuales en radiografía simple.[6]

El tratamiento se enfoca según la sintomatología inicial. Para el dolor se indican antiinflamatorios no esteroides y relajantes musculares. Como sostén y para evitar movimientos se recomienda una férula. En algunos casos se requiere una intervención quirúrgica en el período intermedio-final de la infancia, momento ideal porque la epífisis aún está en desarrollo y se trabaja sobre tejido óseo inmaduro. Esta técnica consiste en una fisiólisis de la parte cubital del radio distal y una escisión de los ligamentos de Vickers con el fin de eludir la progresión de la deformidad, lo que va a llevar a disminuir el dolor y restaurar la función de la muñeca. En términos generales, el éxito del tratamiento quirúrgico en la DM depende de la magnitud de la deformidad, de la edad y de la técnica usada (epifisiólisis distal del radio, osteotomía radial-cubital doble). En casos leves y moderados, la anatomía se restaura, el rango de movimientos mejora y el dolor cede satisfactoriamente, a diferencia de los casos graves o severos con compromiso degenerativo óseo donde la deformidad y las manifestaciones clínicas son de pronóstico variable.[11-13]

Conclusión

La deformidad de Madelung es una rara y poco conocida deformidad distal de cúbito y radio, afecta principalmente a adolescentes de sexo femenino y, en la mayoría de los casos, se presenta en forma bilateral. Casi todos se asocian a alteraciones del gen SHOX, en forma aislada o asociada a otras manifestaciones. La sintomatología puede variar de leve a moderada, comenzando con deformidad, dolor, porteriormente dificultad al movimiento y disminución de la fuerza de las manos. Dependiendo de los sintomas y la complejidad de la deformidad, su tratamiento suele ser quirúrgico, con resultados y pronóstico que varían según el estado de maduración ósea del paciente.

Conflicto de intereses: no existe ningún conflicto de intereses presente en la realización de este caso clínico.

Aspectos bioéticos

La paciente y sus progenitores autorizaron, por medio de consentimiento informado, a los autores de este trabajo a fin de que se pudiera dar a conocer este caso, con la condición de proteger los datos de identidad de la paciente.

Recibido: marzo 2017.
Aceptado: agosto 2017.

Referencias

1. Ali S, Kaplan S, Kaufman T, et al. Madelung deformity and Madelung-type deformities: a review of the clinical and radiological characteristics. *Pediatr Radiol* 2015; 45(12):1856-63.
2. Canelon F. Deformidad de Madelung (discondrosteosis). *Rev Esp Cir* 1980; 15:27-32.
3. Gatta V, Palka C, Chiavaroli V, et al. Spectrum of phenotypic anomalies in four families with deletion of the SHOX enhancer region. *BMC Med Genet* 2014; 15:87.
4. Medscape. Madelung Deformity. http://emedicine.medscape.com/article/1260002-overview (2016, Jun 02)
5. Ly-Pen D, Andreu JL. Madelung's deformity. *Reumatol Clin* 2014; 10(2):125-6.
6. Saavedra H, Ríos D, Díaz J. Deformidad de Madelung: Criterios actuales en radiografía simple. *Rev Chil Radiol* 2015; 21(1):18-21.
7. Mei L, Huang Y, Pan Q, et al. Identification of a novel SHOX mutation in a Chinese family with

isolated Madelung deformity. *J Genet* 2014; 93(3):809-12.

8. Huguet S, Leheup B, Aslan M, et al. French Society of Pediatric Orthopaedics (SOFOP). Radiological and clinical analysis of Madelung's deformity in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014; 100(6):349-52.
9. Seki A , Jinn OT, Suzuki E, et al. Skeletal Deformity Associated with SHOX Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 3:65-72.
10. Schmidt-Rohlfing B, Schwöbel B, Pauschert R, Niethard FU. Madelung deformity: clinical features, therapy and results. *J Pediatr Orthop B* 2001; 10(4):344-8.
11. Paes E, Theunissen C, Sakkers R, et al. Langenskiöld Procedure for Madelung's Deformity: Case Series of Late Sequelae. *Open J Orthopedics* 2014; 4:313-20.
12. Saffar P, Badina A. Treatment of Madelung's deformity. *Chir Main* 2015; 34(6):279-85.
13. Vergara E, Dávalos D. Deformidad de Madelung, a propósito de una serie de casos. *Rev Cubana OrtopTraumatol* 2014; 28(2):153-67.

Actual. Osteol 2017; 13(2): 183-184.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letter to the Editor*

YERBA MATE Y ALGO MÁS

Sra. Directora,

La identificación de factores asociados a determinadas patologías o condiciones clínicas resultantes del análisis estadístico de estudios epidemiológicos u observacionales adquiere mayor relevancia clínica cuando estos son evaluados en modelos de investigación básica que, entre otras cosas, pueden dar pistas sobre su mecanismo de acción. Tal es el caso, aunque por el momento no del todo definido, de la asociación del hábito de tomar mate con la densitometría ósea y el riesgo de fractura osteoporótica, teniendo en cuenta lo difundido de ese hábito en la población de nuestro país como de países vecinos. En el ejemplar de la revista *Actualizaciones en Osteología* Nº 3 de 2016, pág. 193[1] se presenta un interesante trabajo –desde una perspectiva básica experimental– de los efectos de la yerba mate sobre diversas características cuantificables del fémur de ratas. El objetivo de la presente es compartir, con los autores y lectores de esa comunicación, varias reflexiones derivadas del análisis de algunos resultados de ese estudio desde una perspectiva clínica.

La primera se refiere al modelo de estudio. Seguramente, los autores tuvieron motivos para elegir ratas ovariectomizadas (en un trabajo anterior los mismos autores investigaron el efecto de la yerba mate en ratas no ovariectomizadas)[2] a las 7 semanas de edad para evaluar el efecto de la yerba mate. Se habrá de tener en cuenta de antemano, pues, que esto dificulta aún más la ya cuidadosa interpretación desde una perspectiva clínica de los resultados de la investigación básica. Esto es así por cuanto las ratas no tienen aún, a esa edad, un esqueleto maduro, lo que lo aleja de la realidad clínica.[3]

La otra reflexión se refiere a los datos relativos a las propiedades biomecánicas óseas que exhiben las ratas ovariectomizadas comparados con los de las ratas controles (sham), especialmente en lo concerniente a la prueba de compresión del espécimen femoral compuesto principalmente por tejido trabecular (Tabla 2).[1] La "energía absorbida" en el transcurso de la carga monotónica hasta la fractura es la representada por el área hasta el punto de cesión de la representación gráfica de la prueba carga/deformación (fase de deformación elástica) más la absorbida durante la fase de deformación plástica durante la cual simultáneamente se disipa energía en el proceso de fractura. Sería, pues, equivalente al concepto de tenacidad (*toughness*). Este parámetro no se encuentra disminuido en las ratas ovariectomizadas a pesar de exhibir una menor rigidez (estructural) y sobre todo menor módulo de Young (propiedad del material óseo). Esto implica un menor estrés (y fuerza) de cesión y por lo tanto un menor componente de la resiliencia en la tenacidad, por lo cual una mayor deformación plástica (ductilidad) tiene que haberse operado para que no disminuyera la energía absorbida. Si la interpretación expuesta de los datos del trabajo es correcta, esto tendría potencial relevancia desde el punto de vista clínico. En efecto, posiblemente con excepción del ultrasonido, los medios de los que se dispone

para recabar información indirecta de las propiedades mecánicas de los huesos en forma no invasiva solo evalúan rigidez, es decir, su propiedad elástica, muy ligada a su fortaleza. La expresión "fortaleza ósea" en un sentido coloquial es frecuentemente intercambiada con "resistencia a la fractura" a pesar de que estrictamente son conceptos distintos. En los últimos tiempos está aumentando la información sobre la importancia de la plasticidad en la fisiopatología de las fracturas óseas en las que estas son solo el evento final catastrófico de un proceso.[4] En el contexto de lo expuesto es útil recordar que la rigidez y la plasticidad de la materia ósea están determinadas por distintos componentes de esta: la fase mineral, de la rigidez, mientras que la matriz con sus fibras de colágeno, otros componentes orgánicos y el agua, lo son de la deformación plástica. Esto lleva a especular que las ratas ovariectomizadas tienen una mejor estructura de la matriz ósea.[5]

Dr. Haraldo Claus-Hermberg*
Servicio de Endocrinología y Metabolismo
Hospital Alemán

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido: mayo 2017.
Aceptado: agosto 2017.

Referencias

1. Brun LR, Lombarte M, Maher MC, Retamozo C, Di Loreto V, Rigalli A. Efecto de la yerba mate (*Ilex Paraguariensis*) sobre el hueso de ratas ovariectomizadas. *Actual Osteol* 2016; 12:188-96.
2. Brun LR, Brance ML, Lombarte M, Maher MC, Di Loreto VE, Rigalli A. Effects of Yerba Mate (Ilex paraguariensis) on Histomorphometry, Biomechanics, and Densitometry on Bones in the Rat. *Calcif Tissue Int* 2015; 97:527-34.
3. Fajardo RJ, Lamya Karim, Calley VI, Bouxsein ML. A review of rodent models of type 2 diabetes skeletal fragility. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1025-40.
4. Hernández CH, van der Meulen MCH. Understanding bone strength is not enough. *J Bone Min Res* 2017; 32:1157-62.
5. Currey JD. Mechanical properties of bone tissues with greatly differing functions. *J Biomech* 1979; 12:313-9.

*E-mail: hclaus@fibertel.com.ar

Actual. Osteol 2017; 13(2): 185-188.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El envío de un artículo a **Actualizaciones en Osteología** es considerado como una declaración tácita de que no ha sido enviado a evaluar al mismo tiempo o aceptado para su publicación en otro medio. En las directrices para la preparación de manuscritos, **Actualizaciones en Osteología** sigue los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en la versión más reciente disponible en http://www.icmje.org.

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito –**en español o en inglés**– debe enviarse por correo electrónico a actualizaciones@osteologia.org.ar. Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.
*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

La **primer página** debe contener: (a) Título del trabajo en español e inglés, (b) título abreviado para el encabezado de página, (c) nombre completo de los autores –subrayado el apellido–, (d) nombre de las instituciones en la cual se desempeña cada autor, (e) dirección de correo electrónico de un autor, (f) sección de la revista a la que corresponde el artículo y (g) conflicto de intereses.

Las secciones de la revista son: ***Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.***
Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se aconseja no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión. Para cualquier tipo

AUTHOR GUIDELINES

Submission of a manuscript to **"Actualizaciones en Osteología"** is regarded as a tacit declaration that has not been submitted at the same time or accepted for publication elsewhere. In the guidelines for the preparation of manuscripts, "**Actualizaciones en Osteología"** follows the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in the most recent version available in http://www.icmje.org.

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript –**in Spanish or in English**– should be submitted by email to actualizaciones@osteologia.org.ar. Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.
*Manuscripts that do not conform to **"Actualizaciones en Osteología"** requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

The **first page** must contain: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) complete name of the authors –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.

The journal sections include: ***Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.***
Original Articles should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. ***Reviews*** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. ***Brief Communications*** and ***Case Reports*** should 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. Case Reports should be divided into Introduction, Clinical Case and Dis-

de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.
En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).
Para las **Cartas al editor** y Editoriales se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se aconseja no incluir más de 10 referencias. **Agradecimientos:** la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifican la autoría se pueden enumerar en este ítem. **Conflicto de intereses:** los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las r**eferencias** deben ser numeradas consecutivamente. Usar números en superíndices para indicar las referencias en el texto. Para las referencias seguir los siguientes ejemplos:
1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de “et al”. Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en http://www.nlm.nih.gov). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, Guldberg RE, Burr DB. Efectos de la combinación de tratamiento de raloxifeno y alendronato en las propiedades biomecánicas de hueso vertebral. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 270-6.
2. Capítulo de libro: Rigalli A. Eutanasia. En: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 31-2.
3. Sitios Web: Organización Mundial de la Salud (OMS). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) http://www.stoptb.org/updates/index.html
Las **Tablas** con sus respectivos títulos explicativos se presentarán al final del manuscrito numeradas en números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas y sólo se emplearán líneas horizontales en los siguientes casos: parte superior de la tabla, parte inferior del encabezado de la tabla y final de la tabla. En el texto manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda “Insertar Tabla aquí”.

cussion. For all type of article described previously, a **250-word *Abstract* in *Spanish and in English***, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and, therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.
In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals). ***Letters to the editor*** and ***Editorials*** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references. **Acknowledgments:** technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References should be numbered consecutively. Use superscript numerals for references in the text. References should be mention according to the following examples:
1. Journals: All authors will be included if they are six or less; if more than six, the third one will be followed by “et al”. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (also available in http://www.nlm.nih.gov). The names of journals should be in italics. Example: Diab T, Wang J, Reinwald S, Guldberg RE, Burr DB. Effects of the combination treatment of raloxifene and alendronate on the biomechanical properties of vertebral bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26:270-6.
2 Books chapter: Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 31-2.
3. Web sites: World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) http://www.stoptb. org/updates/index.html
Tables and its legends will be presented al the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. 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 here”.

Las **Figuras** deben ser presentadas separadamente del texto. El manuscrito sólo incluirá una leyenda explicativa. El formato requerido de imágenes es ".jpg o .tif" en calidad no menor de 300 dpi de resolución. No se aceptarán imágenes en archivos de Word ni *Power Point*. En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó. Tener en cuenta que en la versión *on line* la imagen se mostrará a color, mientras que en la versión impresa se observará en escala de grises. En el manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Figura aquí".

Todos los artículos publicados en **Actualizaciones en Osteología** están sujetos a revisión por pares. La revisión se hace por un editor y al menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y revisores se mantiene 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 de **Actualizaciones en Osteología.** El tiempo de evaluación dura entre 20 y 30 días. El autor será notificado por correo electrónico de la aceptación (con o sin correcciones) o rechazo del manuscrito. La decisión es definitiva sin posibilidad de apelar. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios de redacción necesarios de acuerdo a reglas gramaticales y de diseño. Los trabajos aceptados serán devueltos a los autores con las modificaciones solicitadas y se les concederá un período no mayor de 20 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

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 here".

All articles published in **Actualizaciones en Osteología** are subject to peer review. The review is made by an Editor and at least two reviewers with extensive experience in the particular 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 20 and 30 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 20 days. After acceptance and layout, authors will be awarded 72 hours to review the galley proof.

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

Costo de publicación: La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.

Derechos de autor. Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.

Copyright / autoria – Una vez aceptado el trabajo por la revista y su equipo editorial, y antes de su publicación, el o los autores deberán enviar al editor el documento mediante el cual ceden los derechos de autor a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y otorgan el consentimiento para su publicación, debidamente firmado. Los au-

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteoogía is an Open Access Journal.

Page Fees: No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.

Copyright. Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.

Copyright/authorship – Once an article is accepted by the journal, and before its publication, the author(s) should submit a signed document indicating that the copyright is transferred to the Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral and giving consent for publication. Authors should affirm that the article contains original data and has not been previously published – expect in abstract form –. Authors assume the responsibility

tores deberán declarar que el artículo a publicar se trata de un trabajo original y que no ha sido previamente publicado –excepto en forma de resumen–. Los autores asumen que no será sometido a revisión o evaluación por otra revista mientras esté bajo revisión de Actualizaciones en Osteología.

Consentimiento informado – Cuando en el trabajo se haga referencia a estudios experimentales o estudios clínicos realizados en seres humanos, el autor debe declarar que los procedimientos fueron realizados conforme las normas de ética apropiadas y de acuerdo a los estándares de ética contenidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y la Asociación Médica Mundial . También debe declararse que todas las personas participantes de ese estudio dieron su consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio, debiendo el autor remitir una copia del mismo. Para la presentación de un caso clínico en el ítem Casuística el autor asume a su cargo la obligación de informar debidamente al paciente para que éste le brinde el consentimiento informado expreso para incluir su historia clínica y/o imágenes del mismo en el trabajo presentado a la revista. Los autores asumen la responsabilidad expresa en el caso de falseamiento o error en las declaraciones de los pacientes.

Cuando se describan experimentos realizados en animales, se debe declarar que se han seguido las pautas éticas vigentes en la materia. La revista se reserva el derecho de rechazar la publicación de los trabajos que no cumplan con los requisitos precedentes.

Duplicación/publicación redundante. Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito –incluyendo todos los datos, figuras y tablas– no ha sido publicado anteriormente. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores, deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

Conflicto de intereses. Los autores asumen a su cargo la obligación de declarar la existencia de conflictos de interés, entendiéndose por tal cuando un autor (o la institución a la que éste pertenece) tiene relaciones personales, académicas, intelectuales o financieras que pudieran influenciar de forma inapropiada sobre sus acciones o sobre el contenido de su trabajo.

that it will not be submitted to revision or review in other journal while is under review in Actualizaciones en Osteología.

Informed consent – When the article refers to experiments or clinical studies performed in humans, the author should declare that the procedures were carried out following the appropriate ethic norms and following the ethical standards included in the Declaration of Helsinki of 1964 and World Medical Association. Authors should also declare that all participants in the study provided the informed consent before being included in the study, and should submit a copy of the document to the journal. To include a clinical case in the section “Case reports”, the authors should notify the patient, so he/she can provide the explicit informed consent to include his/her clinical history and/or images in the manuscript submitted to the journal. Authors are deemed responsible for distortions or errors in patient declarations.

When animal experiments are described, it should be stated that current ethical regulations have been followed. The journal reserves its right to reject the publication of articles that do not follow the above mentioned requirements.

Duplicate/Redundant Publication. The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript –including all data, figures, tables, and supplementary materials– has not been previously reported or published. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.

Disclosure (conflict of interest) – Authors should declare the existence of potential conflict of interest, as pertain to his/her (or the institution to which he/she belongs to) personal, academic, intellectual, or financial relationships that could influence in an improper mannerthe author’s actions or the content of the work.

Edición realizada por **Estudio Sigma S.R.L.** - José E. Uriburu 1252 - 8º F - Buenos Aires - Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
E-mail: estsigma@gmail.com - www.estudiosigma.com.ar
Impreso en el mes de Septiembre de 2017

Tirada: 1000 ejemplares