

COMUNICACIONES LIBRES

**CL 1. El análogo tumoral de la hormona paratiroidea (PTHrP) favorece un fenotipo más agresivo en células derivadas de cáncer colorrectal mediante la modulación positiva de su propia expresión****Martín MJ, Calvo N, Novoa Díaz MB, Carriere P, Gentili C***INBIOSUR, Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Argentina*

El análogo tumoral de la hormona paratiroidea (PTH), denominado péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) fue originalmente identificado como el agente causal de la hipercalcemia humoral maligna (HHM), uno de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes. Actualmente se sabe que se produce normalmente en muchos tejidos, actúa de manera endocrina, paracrina, autocrina e incluso intracrina; su modo de acción paracrino es el más frecuente. Las investigaciones de la última década describen a PTHrP como un factor bioactivo en la iniciación, el crecimiento y la invasión de varios carcinomas. Se sabe que la mayoría de los adenocarcinomas colorrectales sobreexpresan PTHrP siendo el nivel de expresión mayor en los adenocarcinomas menos diferenciados que en aquellos con mayor grado de diferenciación. En células derivadas de cáncer colorrectal (CCR) observamos previamente que las hormonas calciotrópicas PTH y calcitriol, que ejercen efectos antiproliferativos en estas células, disminuyen los niveles de ARNm de PTHrP y que el tratamiento con PTHrP favorece la progresión del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia y la migración celular. Sobre la base de estos antecedentes, los objetivos de este trabajo fueron estudiar si PTHrP modula su propia expresión en células derivadas de CCR y si la hormona endógenamente sobreexpresada por estas células induce las mismas respuestas celulares que PTHrP exógenamente agregado. Mediante qRT-PCR observamos niveles muy bajos del ARNm de PTHrP en las células Caco-2 y HCT116. Sin embargo, el tratamiento con PTHrP por 20 horas aumenta significativamente (+4,5 veces) la transcripción de PTHrP en las células Caco-2, las cuales son funcionalmente similares a enterocitos normales. No se observaron cambios significativos en las células con fenotipo más indiferenciado y agresivo (HCT116). Mediante ensayos de proliferación celular observamos que el PTHrP sobreexpresado favorece de manera significativa la proliferación de células tumorales intestinales. El análisis por Western blot sugiere que, al igual que en el caso de PTHrP exógenamente agregado, su sobreexpresión endógena induce la fosforilación/activación de las MAPKs y de Akt y modula la expresión proteica de ciertos reguladores del ciclo celular en células derivadas de CCR. Estos resultados sugieren que uno de los mecanismos activados por PTHrP exógeno y que conduce a un fenotipo más agresivo de la célula derivada de CCR sería la modulación de su propia expresión. Este trabajo contribuye a elucidar la acción de esta hormona calciotrópica en la génesis y progresión del CCR.



CL 2. Un flavonoide natural mejora la función renal en un modelo de diabetes mellitus experimental

Pérez A,¹ Rivoira MA,¹ Mukdsi J,² Fretes R,³ Plavnik L,⁴ Tolosa de Talamoni NG¹

¹Cát. de Bioq. y Biol. Molecular. ²Centro de Microscopía Electrónica. ³Cát. de Biol. Celular, Histología y Embriología, FCM, INICSA (CONICET-UNC). ⁴Cát. de Histología A, Fac. de Odontología. UNC. Córdoba, Argentina

La homeostasis del Ca^{2+} extracelular es celosamente controlada por las hormonas calcio-trópicas, las cuales modulan los flujos del catión a nivel del intestino, hueso y riñón. En nuestro laboratorio demostramos que la diabetes mellitus (DM) produce estrés oxidativo en intestino y en hueso con disminución de la absorción del Ca^{2+} y alteraciones en las propiedades físicas y estructurales del hueso. Otros autores observaron que la DM producía aumento del filtrado glomerular, disminución de la reabsorción renal de Ca^{2+} , incremento en la producción de ROS, alteración de la biogénesis mitocondrial y síntesis reducida de ATP. Recientemente, en un modelo de DM experimental, comprobamos que la alteración del metabolismo energético provocada por el estrés oxidativo en mitocondrias de riñón se evitó mediante el tratamiento crónico con naringina (NA). Sobre la base de estos resultados, el objetivo del presente trabajo fue determinar si el tratamiento con NA, flavonoide natural con propiedades antioxidantes, previene las alteraciones observadas en la morfología y función del riñón y en la estructura mitocondrial. Se utilizaron ratas Wistar machos adultos: 1) controles, 2) diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg de peso corporal) y c) diabéticas tratadas con NA en forma subcutánea durante 30 días consecutivos (40 mg/kg de peso corporal a partir del 3.^{er} día de la inducción con STZ). Los animales se pesaron y se determinó la glucemia antes de la inducción y a los 30 días post-inducción. Por espectrofotometría se midieron urea, creatinina y HbA_{1c} en sangre y en orina se determinó la presencia de proteínas. La insulina se midió por RIA. La histología renal se analizó mediante la tinción de hematoxilina-eosina y la tinción tricrómica de Masson. Fragmentos de corteza renal se procesaron para microscopía electrónica de transmisión realizándose el estudio morfológico y morfométrico de mitocondrias de túbulos proximales. Los resultados se evaluaron mediante test de ANOVA y de Bonferroni como prueba *post hoc*. En las ratas STZ el peso corporal disminuyó y la relación peso riñón/peso corporal se incrementó. El tratamiento con NA no modificó estas variables. Los valores de uremia, creatininemia y proteinuria aumentaron en las ratas STZ y fueron normalizados con el tratamiento. En cortes histológicos de riñón de las ratas STZ se observaron aumento de la luz de los túbulos distales, alteraciones vacuolares del epitelio y, en los glomérulos, una incipiente esclerosis. El tratamiento con el antioxidante normalizó la luz de los túbulos distales, pero no la vacuolización epitelial. El estado hiperglucémico se asoció a cambios morfométricos y morfológicos en las mitocondrias, las que adoptaron formas redondas u ovals y menor longitud en comparación con las estructuras elongadas visualizadas en mitocondrias de ratas controles. El tratamiento con NA recuperó su longitud promedio. En conclusión, nuestros resultados demuestran que el tratamiento crónico con NA atenúa las alteraciones morfológicas observadas en el riñón de las ratas diabéticas y normaliza la función renal. Además, mejora los parámetros morfológicos y morfométricos de las mitocondrias renales. El uso coadyuvante de NA podría constituirse en herramienta terapéutica de gran utilidad para prevenir las complicaciones de la función renal en la DM.

CL 3. Estudios imagenológicos de la implementación de matrices fibrosas nanocompuestas para ingeniería de tejidos óseos

Gatti DA,^{1,2*} Venegas Rojas FM,^{1*} Chullo Llerena V,¹ Díaz M,¹ Missana LR,³ Stur M,² Rivero G,⁴ Abraham GA,⁴ Feldman S^{1,5} *Comparten primera autoría.

¹LABOATEM, Fac. Cs Médicas, UNR. ²Hospital del Centenario, Rosario. ³FOUNT-Proimi-CONICET.

⁴INTEMA (UNMdP-CONICET) Mar del Plata. ⁵CIUNR-CONICET. Argentina

Las matrices poliméricas micro/nanofibrosas presentan características estructurales y topográficas que imitan la matriz extracelular natural, por lo que resultan interesantes para estimular la regeneración de tejidos. La tecnología de electrohilado (*electrospinning*) permite la obtención de matrices fibrosas incorporando nanopartículas y/o diversos agentes terapéuticos. Las matrices electrohiladas basadas en poli (caprolactona) (PCL) poseen demostrada biocompatibilidad y biorreabsorbabilidad, se degradan en productos no tóxicos que son completamente eliminados por rutas metabólicas, por lo que se consideran apropiadas para la regeneración de tejido óseo. La combinación con componentes biocerámicos como nanohidroxiapatita (nHAp) está inspirada en la naturaleza híbrida del hueso, material compuesto conformado por fibras de colágeno e hidroxiapatita. La presencia de nHAp en fibras de PCL da lugar a la formación de matrices bioactivas, PCL-nHAp, con excelente biocompatibilidad y gran potencial osteoinductivo y osteoconductor. El objetivo de este trabajo fue evaluar mediante estudios imagenológicos los procesos post-implante de PCL-nHAp en un modelo óseo femoral de conejos. Métodos: Se empleó la tecnología de electrohilado para producir matrices poliméricas nanocompuestas, a partir de soluciones de PCL (15% p/v) con nHAp (20% p/p respecto de PCL) en cloroformo/metanol. Se cortaron discos de 5,1 mm de diámetro, se modificaron superficialmente para incrementar la hidrofiliidad por tratamiento alcalino y se esterilizaron con ácido peracético. La morfología se caracterizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Se realizaron ensayos de bioactividad en solución SBF. Modelo experimental: 12 conejas hembras (4 meses) divididas en 2 grupos (n=6 cada uno): L (con lesión óseo femoral de 5,1 mm en cara medial, zona ubicada entre la epífisis distal y la diáfisis del fémur) y LI (L+implante de PCL-nHAp), todo bajo protocolos de anestesia, tratamiento del dolor y antibióticos. Los fémures se estudiaron mediante tomografía computarizada multi-corte, 90 días post-implante, con equipo Activion16[®] Toshiba, con adquisición isotrópica, reconstrucciones en plano axial, sagital y coronal y filtro especial para estructuras óseas y para partes blandas. Los diámetros de las lesiones de los grupos L y LI se compararon U de Mann Whitney (Infostat). Resultados: se prepararon matrices fibrosas de PCL-nHAp incorporando un 20% de fase biocerámica. Las micrografías SEM mostraron que las fibras presentaron morfología uniforme y un diámetro medio de $1,32 \pm 0,81$ μ m, mientras que las matrices tuvieron un espesor de $0,31 \pm 0,11$ μ m. El apilamiento de discos permitió estructurar tridimensionalmente una matriz con espesor de 3 mm. La inmersión en SBF mostró la capacidad de las membranas de formar cristales de apatita en superficie. En L no se constató disminución del área de lesión provocada, sin observarse neocortical en vías de osificación, ni reacción perióstica adecuada. En todas las muestras LI se observó disminución del área de la lesión y tejido neocortical ocupando el sitio de la lesión. Comparación de los diámetros de la lesión de L vs. LI dieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0022$). En 4 de los 6 LI, la reparación de la estructura cortical fue total. Conclusiones: se sintetizaron y caracterizaron PCL-nHAp, las que habrían promovido una reparación de la estructura cortical del hueso previamente lesionado.



CL 4. Regulación purinérgica de la diferenciación de osteoblastos de rata y efectos de una elevada concentración de glucosa extracelular

Laiuppa JA, Gili V, Santillán GE

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

El conocimiento de la regulación de los procesos de proliferación y diferenciación de osteoblastos es de fundamental importancia para el desarrollo de nuevas terapias anabólicas aplicables en fisiología ósea. Décadas de trabajo han mostrado que GSK3/β-catenina y el sistema de señalización purinérgico (mediado por ATP y otros nucleótidos) cumplen un rol fundamental en los mecanismos de comunicación intercelular, en diversos organismos, regulando procesos de proliferación, migración, diferenciación y/o apoptosis en variados tipos celulares, incluyendo osteoblastos. Por otro lado, la diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico que cursa con hiperglucemia crónica. La hiperglucemia es provocada por deficiencias en la secreción de insulina, en la acción de esta hormona o una combinación de ambos. La osteoporosis es una de las complicaciones crónicas de la diabetes, a su vez asociada a un alto índice de fracturas. Se ha implicado a la hiperglucemia en la patogénesis de la pérdida de hueso vinculada a la diabetes, en estudios *in vitro* e *in vivo*, y en paciente humanos. Se ha reportado que altas concentraciones de glucosa disminuyen la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina (FAL), la expresión de genes específicos de linaje osteoblástico y la capacidad mineralizante de células osteoblásticas, tanto en modelos *in vitro* como en animales. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la regulación purinérgica de la diferenciación osteoblástica, en un modelo de cultivo primario de calvaria de rata. Además, se evaluaron los efectos de un medio hiperglucémico sobre marcadores de maduración/diferenciación de osteoblastos. Para esto, las células fueron tratadas con UTP 10 μM, en presencia y ausencia de Ly294002 10 μM (inhibidor de PI3K) o LiCl 8 mM (inhibidor de GSK3), o expuestas a concentraciones elevadas de glucosa (11, 16, 5, 22 y 27,5 mM) similares a condiciones encontradas en estados prediabéticos y diabéticos, en seres humanos, durante distintos tiempos, y se evaluó la viabilidad celular, por tinción con rojo neutral, actividad enzimática de FAL, empleando un kit comercial, y la mineralización de la matriz extracelular, por tinción con rojo de alizarina. Los datos obtenidos fueron analizados por ANOVA con análisis *post-hoc* por método de Bonferroni. El tratamiento con UTP 10 μM durante 4 y 7 días no indujo cambios en la actividad FAL, mientras que LiCl 8 mM la incrementó ($p < 0,001$). Este último efecto fue revertido ($p < 0,005$) por el inhibidor de PI3K Ly294002. La deposición de calcio aumentó luego de 15 ($p < 0,005$) y 18 ($p < 0,05$) días de tratamiento con UTP 10 μM. Estos aumentos fueron contrarrestados por incubación simultánea con Ly294002 ($p < 0,01$) o LiCl ($p < 0,05$). En medio hiperglucémico, luego de 7 y 15 días de incubación no se observaron cambios en la viabilidad celular, actividad enzimática de FAL o mineralización de los cultivos. Estos resultados sugieren que UTP potencia la diferenciación osteoblástica, al aumentar la capacidad de mineralización de la matriz extracelular. Este efecto estaría mediado, al menos parcialmente, por activación de PI3K y GSK3. Por otro lado, elevadas concentraciones de glucosa no resultaron perjudiciales para la supervivencia celular y no produjeron cambios en los marcadores de diferenciación estudiados.

CL 5. Características prebióticas de un yogur que contiene galactooligosacáridos (GOS), generado enzimáticamente a partir de la lactosa de la leche. Efecto sobre la absorción y retención de calcio en ratas en crecimiento

Seijo M,¹ Vénica C,² Pita Martín de Portela ML,³ Bergamini C,² Wolf I,² Perotti MC,² Zeni S¹

¹Lab. Enf. Metabólicas Óseas-INIGEM/CONICET/UBA. ²Inst. de Lactología Industrial UNL/CONICET, Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe. Argentina. ³Cátedra de Nutrición. FFyB-UBA. Argentina.

Los galactooligosacáridos (GOS) son prebióticos presentes en leche materna, responsables de la elevada absorción de calcio (Ca) en lactantes. GOS pueden generarse “in situ” por acción enzimática sobre la lactosa durante la manufactura de alimentos lácteos fermentados (yogures), generando un alimento con bajo contenido en lactosa. Su consumo estimularía el desarrollo de probióticos, cuyos productos metabólicos favorecerían la absorción de calcio y posiblemente su biodisponibilidad. Objetivo: evaluar el efecto prebiótico de un yogur que contiene GOS, desarrollado en el Instituto de Lactología Industrial (UNL/CONICET, Santa Fe) utilizando un modelo experimental de crecimiento normal. Métodos: ratas recién destetadas (n=10/grupo) recibieron durante 30 días una dieta control preparada según AIN'93-G (C-Y) o una dieta a base del yogur (GOS-Y). Se determinaron consumo de alimentos, peso corporal (PC), desarrollo de lactobacilos (LB), absorción de Ca (%AbsCa; balance), pH y contenido de ácido propiónico y ácido butírico cecal (HPLC-IR), DMO y CMO del esqueleto total (densitometría). Se aplicaron test de normalidad Shapiro-Wilk y de Levene, y test t de Student para determinar diferencias entre grupos mediante programa SPSS 19.0® para Windows, considerando significativo un $p < 0,05$. Resultados (media \pm SE): el consumo de alimentos (16,4 \pm 0,7 vs. 15,5 \pm 0,6 g) y PC inicial y final (231,8 \pm 11,33 vs. 212,1 \pm 5,3 g) no fueron significativamente diferentes. GOS-Y mostró mayor número de colonias de LB ($p < 0,05$); pH cecal menor ($p < 0,01$); concentración de ácidos propiónico y butírico mayor ($p < 0,001$, para ambos AGCC) y 10% de aumento en AbsCa ($p < 0,05$) sin diferencias en CMO (1,288 \pm 0,127 vs. 1,292 \pm 0,250) y DMO (0,317 \pm 0,006 vs. 0,319 \pm 0,005). Conclusión: los resultados ($< \text{pH}$, $>$ producción de AGCC, $>$ desarrollo de *lactobacilospp.*) evidencian las características funcionales del producto, las cuales serían responsables de su efecto a nivel de la absorción intestinal y masa ósea. Parcialmente subvencionado por UBACyT y CONICET.

CL 6. La exposición prenatal a NaF altera la erupción dental mediante la disminución del número de osteoclastos en el hueso supracoronal del primer molar de ratas

Interlandi V, Fontanetti P, Ponce R, Gallará R, Centeno V

Cátedra “A” de Química Biológica. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

La erupción dentaria es un proceso finamente regulado y programado espacial y temporalmente que comienza durante la gestación y que continúa posteriormente durante la vida postnatal. Una etapa celular crítica en la erupción dentaria es la formación de los osteoclastos necesarios para resorber el hueso supracoronal de la canastilla ósea y formar un canal de erupción. En ratas, el pico de osteoclastogénesis en el folículo dental se observa en el día 3 de vida postnatal. Previamente demostramos que la exposición prenatal a 50 mg/L de NaF produjo un aumento del volumen óseo basal de la mandíbula y disminución del grado de erupción dental. El objetivo del trabajo fue estudiar los eventos morfológicos y bioquímicos desencadenados



por la exposición prenatal de NaF durante la etapa preeruptiva en el hueso supracoronar del primer molar de rata. Para ello se emplearon crías de rata provenientes de dos grupos de madres que bebieron agua con diferentes concentraciones de F⁻ en forma de NaF: controles y tratadas (50mg/L NaF) (n=5). El tratamiento se desarrolló durante 30 días previos al apareamiento y el período de gestación y lactancia. Los animales se sacrificaron a los 3 y 10 días de vida postnatal por dislocación cervical. Se determinaron calcemia, fosfemia y fosfatasa alcalina total (FAL) en muestras de plasma. Las mandíbulas completas se extrajeron, procesaron histológicamente y se colorearon con H&E o se realizó la detección histoquímica de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP). Sobre microfotografías digitalizadas de cortes seriados, obtenidos a nivel del primer molar en sentido bucolingual, se analizaron los parámetros histomorfométricos: volumen óseo trabecular [BV/TV (%)] del hueso de la canastilla ósea, número de osteoclastos por milímetro trabecular (N.Oc/mm) y número de osteoclastos TRAP+. Los resultados fueron analizados con el test "t" de Student considerando diferencias significativas p<0,05. La fosfemia se incrementó en las crías de 3 y 10 días de vida postnatal provenientes de madres tratadas con 50 mg/l de NaF durante el período de gestación y lactancia respecto de las provenientes del grupo control (p<0,05). Por el contrario, la calcemia no mostró diferencias significativas debidas al tratamiento con F⁻. La FAL total se incrementó en las crías de 10 días de edad expuestas al F⁻ durante el período prenatal. El análisis histomorfométrico demostró un incremento en el BV/TV (%) del hueso supracoronar de crías de 3 y 10 días expuestas al F⁻ durante el período temprano de formación ósea estudiado (p<0,01); el incremento del volumen trabecular provocado por el F⁻ se asoció con disminución del N.Oc/mm² (p<0,01) y del número de células TRAP+, en ambas edades estudiadas. Los resultados sugieren que la actividad resortiva en la zona de formación del canal eruptivo se encuentra disminuida en las crías expuestas al F⁻ durante el período prenatal. En conclusión, el volumen óseo aumentado y el número menor de osteoclastos observado en el área supracoronar de la mandíbula de crías de 3 y 10 días provenientes de madres tratadas con NaF puede interpretarse como un efecto disruptivo producido por la exposición materna a F⁻ sobre los eventos de formación del canal eruptivo en las crías, lo que se traduce en una disminución del grado de erupción. Este trabajo fue subsidiado por SECyT-UNC, 2016-2017.

CL 7. La glutamina promueve la autofagia en enterocitos. ¿Un nuevo mecanismo de protección de la absorción intestinal de calcio bajo condiciones de estrés oxidativo?

Moine L,¹ Díaz de Barboza G,¹ Maldonado C,² Tolosa de Talamoni N¹

¹Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D Dr. Cañas. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-UNCba). Argentina.

La glutamina (GLN) es un aminoácido importante para el intestino, no solo como fuente de energía sino por su rol protector llevado a cabo por mecanismos no totalmente dilucidados. En un trabajo anterior demostramos que GLN protege al intestino de la inhibición de la absorción intestinal de Ca²⁺ producida por drogas prooxidantes mediante bloqueo del estrés oxidativo y de la muerte de los enterocitos por apoptosis. En modelos celulares *in vitro*, otros autores han reportado que GLN contribuye a la sobrevivencia celular mediante estimulación de la autofagia e inhibición de la apoptosis inducida por condiciones estresantes. Es por ello que, en el presente estudio, nos propusimos evaluar el efecto de GLN sobre el proceso de autofagia y su vinculación con la capacidad del aminoácido para proteger la disminución de la absorción intestinal

de Ca^{2+} en un estado oxidativo. Se emplearon pollos (*Gallus domesticus*) de 4 semanas, alimentados con una dieta comercial, los que fueron distribuidos en los siguientes grupos experimentales: 1) Controles (tratados con vehículo), 2) Animales con estrés oxidativo (EO). Para ello se trataron con 2,5 μmoles de menadiona (MEN)/kg pc por vía intraperitoneal, 30 min, 3) Tratados con GLN (0,5g/kg pc por vía oral, 30 min), 4) Animales con EO y tratados con GLN (30 min antes de MEN). La autofagia se evaluó a través de la medición de las organelas vesiculares ácidas (OVA) por microscopía de fluorescencia en enterocitos aislados. La expresión de la proteína LC3-II se evaluó en homogeneizado de mucosa intestinal por Western blot. La ultraestructura celular y la presencia de autofagosomas se analizó por microscopía electrónica (ME). Se utilizó el programa SPSS 21® para el análisis estadístico de los datos, comparando los grupos mediante el análisis de la varianza ANOVA seguida por el test *post hoc* de Bonferroni. Las diferencias fueron consideradas significativas a $p < 0,05$. Los resultados revelaron incremento en la fluorescencia correspondiente a las OVA en el grupo con EO en relación con la del grupo control. GLN produjo un aumento similar tanto en presencia como en ausencia de EO. La expresión proteica de LC3-II aumentó en los grupos EO y GLN con respecto a la del Control. En el grupo GLN+EO, el incremento de LC3-II fue mayor que en el del grupo con EO. La ME confirmó la presencia de vesículas de doble membrana con restos de organelas, estructuras compatibles con autofagosomas. Dado que en trabajos anteriores demostramos que el EO generado por el tratamiento con MEN desencadena muerte de enterocitos por activación de vías apoptóticas, el incremento de la autofagia observado en el grupo con EO podría deberse a un mecanismo celular de protección contra la apoptosis, pero que no logra evitar la muerte celular. Por otro lado, se sabe que GLN contribuye a la sobrevivencia de las células en condiciones fisiológicas por mecanismo mediado por mTor y p38 MAPK e independiente de apoptosis. Nuestros resultados sugieren que GLN, al favorecer la autofagia, podría contribuir con los mecanismos de defensa celulares permitiendo mantener viables las células intestinales con capacidad absorbente. De este modo proponemos que el incremento de la autofagia sería un nuevo mecanismo por el cual GLN preserva la absorción intestinal de Ca^{2+} bajo condiciones de EO.

CL 8. Efecto de la combinación de los componentes de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre células osteoblásticas

Villarreal L,¹ Di Loreto VE,¹ Rico MJ,^{2,3} Rozados VR,^{2,3} Scharovsky OG,^{2,3} Brun LR^{1,3}

¹Laboratorio de Biología Ósea. ²Instituto de Genética Experimental. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. ³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

El consumo de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) es muy frecuente en países como la Argentina, Uruguay, Brasil y Paraguay. Varios fitoquímicos activos como xantinas (cafeína) y polifenoles (ácido clorogénico, quercetina, rutina) han sido identificados en extractos acuosos de *Ilex paraguariensis*. La cafeína en altas concentraciones ha mostrado un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO), en particular, cuando se asoció con dietas con bajo contenido de calcio. Contrariamente, los polifenoles han demostrado efectos beneficiosos a nivel del tejido óseo por su efecto antioxidante. Previamente, se ha demostrado mayor DMO de columna lumbar y cuello femoral en mujeres postmenopáusicas tomadoras de al menos 1 litro de mate/día en comparación con controles que no bebían mate. En ratas, la infusión de yerba mate incrementó la DMO y el volumen de hueso trabecular sin efecto sobre las propiedades biomecánicas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de los componentes de la yerba mate sobre



células osteoblásticas. Se utilizó la línea celular MC3T3-E1 que se mantuvo en estufa gaseada a 37 °C (Thermo Scientific®, USA) en una atmósfera húmeda con 5% de CO₂. El medio de cultivo utilizado fue DMEM® (Gibco) con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/estreptomicina. Se evaluó proliferación celular (*Cell Proliferation Reagent WST-1*, Roche) ante exposición de las células (48 horas) a los componentes de la yerba mate: ácido clorogénico (AC 1, 5 y 10 µg/ml), cafeína (C 0,66, 1,66 y 3,33 µg/ml), y las posibles combinaciones entre las mencionadas concentraciones de ácido clorogénico + cafeína (n=8 por grupo). La diferencia de rango entre las concentraciones de AC y C se establecieron en función de que se pueda evaluar una combinación con relación AC/C=15/1 de acuerdo con valores previamente obtenidos de polifenoles y cafeína en infusiones de yerba mate. Los resultados se expresan como porcentaje de variación respecto del control (n=18). Los datos se expresan como media±SD. Las diferencias entre los grupos se analizaron utilizando la prueba ANOVA. La diferencia se consideró significativa si p<0,05. Resultados: se observó un incremento significativo de la proliferación celular en todas las concentraciones individuales evaluadas: AC1=123,7±4,2*, AC5=135,2±6,5*, AC10=118,6±11,4*, C0,66=120,3±18,3*, C1,66=116,2±7,2*, C3,33=119,9±5,4* (*p<0,05 vs. control). También se observó incremento significativo para todas las combinaciones evaluadas sin observarse efecto sinérgico: AC1+C0,66=119,6±11,3*, AC1+C1,66=116,3±6,7*, AC1+C3,33=118,7±5,3*, AC5+C0,66=118,3±9,6*, AC5+C1,66=123,2±6,4*, AC5+C3,33=116,0±7,8*, AC10+C0,66=117,7±12,1*, AC10+C1,66=116,5±17,2*, AC10+C3,33=118,4±6,6* (*p<0,05 vs. control). Se concluye que los componentes de la yerba mate –en las concentraciones evaluadas– tienen un efecto positivo sobre las células osteoblásticas. Se destaca la combinación AC10+C0,66 en la cual se cumple la relación 15/1 existente en las infusiones habituales de yerba mate. Nuestros datos sugieren que los efectos positivos a nivel del hueso de la yerba mate previamente descriptos *in vivo* tanto en mujeres postmenopáusicas como en animales de experimentación podrían deberse, al menos en parte, al incremento de la supervivencia de los osteoblastos.

CL 9. Efecto dual del extracto del alga *Dictyota dichotoma* en células tumorales de mama y osteoblásticas normales

Lezcano V,^{1,3} Mariani F,³ Fernández C,^{2,3,4} Parodi E,^{2,3} Morelli S^{1,3}

¹INBIOSUR UNS-CONICET. ²IADO UNS-CONICET. ³Dpto. BByF UNS. ⁴UPSO-CIC (CEDETS), Bahía Blanca, Argentina.

Los fitoestrógenos son polifenoles que poseen similitud estructural y funcional con los estrógenos. Los más conocidos son las isoflavonas, que se encuentran en los vegetales y tienen un demostrado efecto anticancerígeno. En estudios previos demostramos los efectos benéficos del fitoestrógeno quercetina en células osteoblásticas normales, así como su acción antitumoral en células de cáncer de mama. Buscando compuestos naturales alternativos, y teniendo en cuenta que las macroalgas son uno de los recursos naturales más ricos en compuestos bioactivos, en el presente trabajo estudiamos *in vitro* el efecto antitumoral del extracto del alga (EA) *D. dichotoma*, una macroalga que forma grandes bancos a lo largo de la costa atlántica y presenta alto contenido de polifenoles y poder antioxidante. Se estudió el efecto antitumoral del EA evaluando proliferación, migración y adhesión de células derivadas de cáncer mamario humano (MCF-7) que expresan receptor de estrógeno. El contenido de polifenoles del EA se midió mediante la técnica de Folin-Ciocalteu® y fue de 586,96±5 µg GAE/g alga seca. La actividad antioxidante se evaluó mediante el ensayo de atrapamiento de radicales DPPH y fue de

17,61±0,82% para un EA de concentración 12 mg/ml. Los ensayos de proliferación celular realizados por tinción con azul de tripán, indican que 24 horas de tratamiento con EA inhiben significativamente la proliferación celular en forma dependiente de la dosis, siendo más efectiva la mayor dosis estudiada (81,78±4,71% vs. control), con un incremento concomitante de células muertas (18,22±4,71% vs. control). El ensayo colorimétrico de viabilidad MTS también mostró una disminución significativa de células viables en forma dependiente de la dosis del EA, luego de 48 horas de tratamiento y a partir de 100 µg/ml (82,63±4,19% vs. control). Mediante la técnica de reparación de la herida se demostró que el EA inhibe la migración celular en un 23,4±4,49% y 65,7±5,04% con respecto al día cero, para 250 y 500 µg/ml, respectivamente. Asimismo, el EA disminuyó considerablemente la capacidad de adhesión de estas células a todas las dosis evaluadas, obteniendo valores de 23,56±3,24%, 34,03±0,94%, 29,74±9,72% y 4,19±1,44% vs. control, para 100, 200, 250 y 500 µg/ml, respectivamente. Mediante tinción con violeta cristal se evaluaron los efectos del EA sobre células normales derivadas de osteoblastos humanos (hFOB) y se encontró que dosis inferiores a 200 µg/ml no modifican la morfología y el número de células con respecto al control. Sin embargo, 500 µg/ml de EA se comporta como una dosis citotóxica para estas células. A su vez, se realizaron estudios de diferenciación celular con bajas dosis de EA (1 µg/ml) y el bifosfonato lidandronato (LID, 1nM) en células preosteoblásticas MC3T3-E1. Ambos tratamientos estimularon significativamente la actividad de fosfatasa alcalina a 7 días de incubación (128,73±1,28% EA vs. control; 111,74±4,45% LID vs. control). Luego de 21 y 28 días de incubación en medio osteogénico se encontró un incremento significativo de marcadores de diferenciación tardíos (depósitos de calcio y producción de colágeno), analizados por métodos colorimétricos. En conjunto, los resultados indican que *D. dichotoma* constituye una fuente valiosa de compuestos bioactivos con potencial uso en la industria farmacéutica por su efecto antiproliferativo en células derivadas de cáncer mamario humano, su baja citotoxicidad en células normales de hueso y sus efectos positivos en la diferenciación osteoblástica.

CL 10. Efectos de extractos de *Opuntia megapotamica* (Cactaceae) en la proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras

Gili V, Laiuppa JA, Santillán GE

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

Tradicionalmente, se ha atribuido a las plantas del género *Opuntia* un amplio espectro de propiedades nutricionales y medicinales pero su acción sobre el metabolismo óseo es un campo aún muy poco explorado. El interés creciente en el estudio de productos naturales para prevenir, detener y/o curar afecciones óseas se debe, en parte, a que ofrecen la posibilidad de tiempos de exposición más prolongados y menores complicaciones secundarias en comparación con las drogas sintéticas. El objetivo de este trabajo es evaluar el rol de extractos acuosos de frutos de *Opuntia megapotamica* en la proliferación y diferenciación osteogénica de cultivos primarios calvariales de rata neonata. Las células se trataron con distintas diluciones (1/10-1/1000) del extracto vegetal y se analizaron la viabilidad, la proliferación y la mineralización de los cultivos celulares por métodos espectrofotométricos empleando las tinciones de rojo neutral, cristal violeta y rojo de alizarina, respectivamente. La diferenciación celular se determinó mediante la actividad de la enzima fosfatasa alcalina con un kit comercial. Los valores medios se compararon mediante las pruebas *posthoc* de comparaciones múltiples de Bonferroni y de la Diferencia Mínima Significativa (DMS) de Fisher. En todos los casos analizados se observó



que el extracto vegetal ejerce un efecto positivo sobre la viabilidad celular ($p < 0,05$). Con respecto a la proliferación se encontraron aumentos estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en los cultivos expuestos a la dilución 1/1000 que también ocasionó un ascenso marcado en la mineralización ($p < 0,05$). En ninguno de los casos analizados se encontraron variaciones estadísticamente significativas a nivel de la fosfatasa alcalina. Estos resultados demuestran que el extracto acuoso de frutos de *Opuntia megapotamica* exhibe efectos benéficos sobre la viabilidad, proliferación y mineralización de cultivos primarios de calvaria de rata, alentando la profundización de estos estudios *in vitro* a nivel molecular y el empleo de *Opuntia megapotamica* en estudios preclínicos y clínicos que evalúen su potencial aplicación en osteopatías.

CL 11. Ensayo clínico VERO sobre el estado de la vitamina D y los efectos de los niveles séricos de la 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) en el riesgo de fracturas con el uso de teriparatida versus risedronato

Minisola S,¹ Marin F,² Kendler DL,³ Geusens P,⁴ Zerbini C,⁵ Russo L,⁶ Greenspan SL,⁷ Casado E,⁸ Fahrleitner-Pammer A,⁹ Stepan JJ,¹⁰ Lespessailles E,¹¹ Moerck R,¹² Bagur A,¹³ Lakatos P,¹⁴ López-Romero P,² Body JJ¹⁵

¹Universidad de la Sapienza, Roma, Italia. ²Centro de Investigación Lilly Europa, Madrid, España. ³Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá. ⁴Centro Médico de la Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos. ⁵Centro Paulista de Investigación Clínica, São Paulo, Brasil. ⁶Centro de Análisis y Pesquisas Clínicas LTDA, Río de Janeiro, Brasil. ⁷Centro de Osteoporosis, Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, USA. ⁸Hospital Universitario Parc Taulí Sabadell (UAB), Barcelona, España. ⁹División de Endocrinología, Universidad Médica de Graz, Graz, Austria. ¹⁰Instituto de Reumatología y Facultad de Medicina, Universidad de Charles, Praga, República Checa. ¹¹Hospital Regional, Universidad de Orleans, Orleans, Francia. ¹²Instituto de Medicina Preventiva e Investigación Clínica, Magdeburgo, Alemania. ¹³Centro de Osteopatías Comlit, Buenos Aires, Argentina. ¹⁴Escuela de Medicina de la Universidad de Semmelweis, Budapest, Hungría. ¹⁵CHU Brugmann, ULB, Bruselas, Bélgica.

Introducción: VERO es un estudio a 24 meses controlado con principio activo, en mujeres pos-menopáusicas con baja masa ósea y fracturas vertebrales prevalentes (FV). Los riesgos de nuevas FV y fracturas clínicas en pacientes aleatorizados a teriparatida (TPTD) se redujeron en un 56% y 52%, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos) en comparación con risedronato (RIS).¹ Se analizó el estado sérico de 25OHD durante el estudio y la incidencia de fracturas en mujeres con suficiencia frente a insuficiencia de 25OHD al momento de la selección. Métodos: se aleatorizaron 1360 mujeres que recibieron TPTD o RIS. Se excluyeron pacientes con niveles séricos de 25OHD $< 9,2$ ng/ml (23 nmol/l). Las pacientes fueron categorizadas en la visita de selección como insuficiencia de 25OHD ($\geq 9,2$ ng/ml y < 20 ng/ml [50 nmol/l]) o suficiencia de 25OHD (≥ 20 ng/ml). Las pacientes recibieron 1g de calcio y 400-800 UI/día de suplementos de vitamina D, o 2000 UI/día si tenían insuficiencia de 25OHD en la selección. La concentración de 25OHD fue evaluada por quimioluminiscencia (*DiaSorin*®). La incidencia de nuevas fracturas se comparó utilizando regresión logística ajustada por tratamiento, categoría de 25OHD al inicio, interacción de tratamiento por categoría de 25OHD al inicio, una fractura vertebral clínica reciente y uso reciente de bifosfonatos. Resultados: al momento de la selección, los niveles séricos medios (DE) de 25OHD fueron 31,9 (26,4) ng/ml y 31,5 (19,1) ng/ml en los grupos de TPTD y RIS, respectivamente. Doscientos treinta y tres (17%) tenían insuficiencia de 25OHD [media (DE): 15,7 (3,0) ng/ml]. La frecuencia de cambio de suficiencia de 25OHD a niveles de insuficiencia durante

el estudio fue 19,1% y 16,3% en el grupo de TPTD en comparación con 1,8% y 1,6% con RIS luego de 3 y 6 meses, respectivamente. Los niveles séricos medios (DE) fueron 23,8 (7,7) y 31,9 (9,8) a los 3 meses, y 24,5 (7,9) y 32,2 (10,4) ng/ml a los 6 meses en los grupos de TPTD y RIS, respectivamente (diferencia entre los grupos: $p < 0,001$). La reducción del riesgo de nuevas FV, fracturas clínicas y fracturas no vertebrales no fue significativamente diferente en ninguna de las categorías de 25OHD ($p > 0,1$ para la interacción de tratamiento por categoría). Conclusión: en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa, el tratamiento con TPTD comparado con RIS fue asociado con niveles menores de 25OHD (posiblemente debido a una mayor conversión de 25OHD a $1,25(\text{OH})^2 \text{D}$). Sin embargo, la reducción del riesgo de fractura de TPTD comparado con RIS no fue significativamente diferente en mujeres con niveles de insuficiencia o suficiencia de 25OHD en el momento de la selección.

¹ Kendler DL, et al. *The Lancet*; 2018

Conflicto de intereses: Financiado por Lilly.

CL 12. Diseño del estudio y características basales de la población inscrita en el estudio multinacional, observacional de teriparatida (ALAFOS)

Chen C-H,¹ Alsalmawy A,² Ish-Shalom S,³ Lim S-J,⁴ Al-Ali N,⁵ Cunha-Borges JL,⁶ Yang H,⁷ Casas N,⁸ Altan L,⁹ Moll T,¹⁰ Gurbuz S,¹¹ Brnabic AJM,¹¹ Marin F,¹⁰ Florez S (presentadora solamente)¹²

¹Universidad Médica de Kaohsiung, Kaohsiung, Taiwán. ²Hospital Especializado Al Noor Makkah, La Meca, Arabia Saudita. ³Centro de Investigación Endocrina Lin, Haifa, Israel. ⁴Escuela de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Seúl, Corea del Sur. ⁵Hospital Amiri, MOH, Kuwait. ⁶Universidad Católica de Brasilia, Brasilia, Brasil. ⁷Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Soochow, Suzhou, China. ⁸Riesgo de Fractura CAYRE, Bogotá, Colombia. ⁹Facultad de Medicina de la Universidad Uludağ, Bursa, Turquía. ¹⁰Centro de Investigación Lilly, Windlesham, Reino Unido. ¹¹Laboratorios de Investigación de Lilly, Indianápolis, USA. ¹²Presentando en nombre de los autores.

Objetivo: estudios prospectivos, observacionales, han analizado el uso de teriparatida (TPTD) en la práctica clínica habitual en los Estados Unidos, Europa y Japón. No existen datos equivalentes de pacientes tratados en otras zonas. Describimos el diseño del estudio y las características basales de las pacientes incluidas en el “Estudio Observacional de Fracturas de Asia y América Latina” (ALAFOS). Pacientes y métodos: ALAFOS es un estudio no intervencional, prospectivo, observacional, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con TPTD durante el curso de la práctica clínica normal por hasta 24 meses, y con un seguimiento posterior al tratamiento con TPTD de hasta 12 meses. Las características iniciales evaluadas incluyen datos demográficos, factores de riesgo para osteoporosis y caídas, función física, dolor de espalda (escala de calificación numérica de 11 puntos [NRS]), conocimiento de osteoporosis y calidad de vida relacionada con salud (CVRS). Resultados: se analizaron 3031 pacientes en 156 centros de 20 países en Asia, América Latina, Medio Oriente y Rusia. La mayoría de las participantes eran blancas (47,4%) o asiáticas (42,7%). Las medias (DE) de edad e IMC fueron 72,5 (10,4) años y 24,9 (5,0) kg/m², respectivamente. Se reportó menopausia temprana en 4,7% de las pacientes. Los valores medios (DE) de *T-score* en columna lumbar, cadera total y cuello femoral fueron -3,06 (1,40), -2,43 (1,14), y -2,60 (1,05). En general, el 63,2% de las pacientes reportaron una historia de fractura luego de los 40 años (33,0% de las pacientes con fracturas



de columna, 14,2% de cadera), y 40,5 % de las pacientes habían experimentado ≥ 1 caída en el año previo a la inscripción. Al ingreso, el 43,7% de las pacientes no habían recibido tratamiento para la osteoporosis, y 2,9% estaba tomando glucocorticoides. La clase terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis más frecuente fue bifosfonatos (27,6% de las pacientes). Hubo una alta frecuencia de diabetes tipo II (12,7%) y trastornos reumatológicos (9,1%). La media de NRS(DE) para el peor dolor de espalda durante las últimas 24 horas fue 4,6 (3,3). Las medias (DE) del puntaje total de funcionalidad EQ-5D-5L, la escala análoga visual (EAV) EQ-5D-5L y el puntaje de la función física en OPAQ fueron 0,50 (0,36), 61,0 (21,8) mm y 45,1 (30,6). Conclusión: las características iniciales de la cohorte del estudio ALAFOS indican que las pacientes a las que se les prescribió TPTD en los países participantes padecen osteoporosis grave con fracturas altamente prevalentes, dolor de espalda incapacitante y CVRS deficiente. La frecuencia del tratamiento previo para la osteoporosis fue menor que en otros estudios.

Conflicto de intereses: Financiado por Lilly.

CL 13. Tratamiento con bifosfonatos luego de suspendido el denosumab: Experiencia clínica

Pelegrin C, Miechi L, Sarli M, Silveira F, Zanchetta MB

IDIM. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: al suspender el tratamiento con denosumab (Dmab) se observa una rápida pérdida de la DMO, un aumento de los marcadores de resorción y ha habido reportes de fracturas vertebrales. La administración de un tratamiento antirresortivo al suspender el Dmab podría ser una alternativa para mantener la ganancia en la DMO. Objetivos: comparar los cambios en la DMO y en los marcadores óseos entre pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos luego de la suspensión del Dmab vs. los que no reciben tratamiento. Material y métodos: estudio prospectivo, observacional. Incluimos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con Dmab al menos durante 1 año. Dividimos a los pacientes en 2 grupos según recibiesen o no tratamiento antirresortivo luego de la suspensión. -Grupo tratado: zoledronato (5 mg de zoledrónico EV) o antirresortivo oral (ibandronato/risedronato 150 mg, mensual vía oral) por un año. -Grupo no tratado: realizamos DXA, marcadores de remodelación ósea (*crosslaps* séricos, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea) basal (6 meses después de la inyección de Dmab) y a los 12 meses. Análisis estadístico: para la comparación entre los grupos tratados y no tratados se utilizó el test de Student para muestras independientes (si las variables no tenían distribución normal se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test) y para la comparación de la evolución dentro de cada grupo se utilizó el test de Student para muestras pareadas (Wilcoxon Signed Rank Test para aquellas variables sin distribución normal). Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Resultados: incluimos 33 pacientes post menopáusicas: 23 no recibieron tratamiento luego de suspender el Dmab y 10 recibieron bifosfonatos. En el grupo no tratado observamos una disminución densitométrica al año de suspensión del $6,4 \pm 6,6\%$ ($p < 0,01$) en columna lumbar (CL) y del $6 \pm 5,4\%$ ($p < 0,01$) en cuello femoral (CF), mientras que en el grupo tratado observamos una disminución del $3,6 \pm 4,5\%$ ($p = 0,05$) y del $1,1 \pm 3,7\%$ ($p = 0,29$), respectivamente. Al comparar ambos grupos no hubo diferencia significativa en CL ($p = 0,19$) aunque sí en CF ($p = 0,02$). El nivel de *crosslaps* séricos aumentó un $1063,4 \pm 737,9\%$ ($p < 0,01$) al año de suspensión en el grupo no tratado y un $372,9 \pm 333,5\%$ en el grupo tratado ($p < 0,01$); al comparar ambos grupos observamos una diferencia significativa ($p < 0,01$). El nivel de osteocalcina sérico aumentó un $263,6 \pm 199,8\%$ ($p < 0,01$) al año de suspensión en el grupo no tratado

y un $130,8 \pm 102,4\%$ en el grupo tratado ($p < 0,01$); al comparar ambos grupos no hallamos una diferencia significativa ($p = 0,06$). El nivel de fosfatasa alcalina ósea aumentó un $150,5 \pm 109,9\%$ ($p < 0,01$) en el grupo no tratado y un $68,1 \pm 76,0\%$ ($p = 0,03$) en el grupo tratado, al año. Al comparar los cambios entre ambos grupos no encontramos una diferencia significativa ($p = 0,11$). Conclusiones: observamos que el tratamiento con bifosfonatos posterior a Dmab disminuye la pérdida densitométrica. Además, disminuye el “rebote” de los marcadores de remodelación ósea, en particular de los *crosslaps* séricos. Aún son necesarios más estudios para determinar qué tipo de bifosfonato sería el más eficaz, el tiempo de tratamiento y si este tratamiento disminuye el riesgo de fracturas vertebrales después de la suspensión. De acuerdo con nuestros datos y con lo publicado, consideramos fundamental la indicación de bifosfonatos luego de terminado el tratamiento con Dmab.

CL 14. Efecto de teriparatida sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo: experiencia argentina

Costanzo PR,¹ Sánchez A,² García ML,³ Sarli M,⁴ Rey P,⁴ Zanchetta MB,⁴ Giacoia E,⁵ Salerni H,¹ Maffei L,⁶ Premrou V,⁶ Oliveri B,⁷ Pavlove MM,⁸ Karlsbrum S,⁸ Larrourdé MS,⁹ Brance ML,¹⁰ Brun LR.^{11,12} Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis

¹Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO). ²Centro de Endocrinología, Rosario. ³Sanatorio Julio Méndez. ⁴Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. ⁵Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Posadas. ⁶Consultorios Asociados de Endocrinología Dra. Laura Maffei, Buenos Aires. ⁷Mautalen Salud e Investigación, Buenos Aires. ⁸Hospital Durand, Buenos Aires. ⁹Centro Rossi. ¹⁰Reumatología y Enfermedades Óseas Rosario. ¹¹Laboratorio de Biología Ósea, Fac Cs Médicas, UNR. ¹²CONICET. Argentina.

La teriparatida (TPTD, PTH₁₋₃₄) es una adroga anabólica que, a diferencia de los antirresortivos, incrementa la función osteoblástica. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en esqueleto central y periférico y disminuye del riesgo de fractura vertebral y no vertebral. Objetivo: evaluar el efecto de TPTD sobre DMO y los marcadores de remodelado óseo en condiciones de práctica clínica en centros especializados de la Argentina. Materiales y métodos: se evaluaron de manera retrospectiva los registros de 143 pacientes: 9 hombres y 134 mujeres, que recibieron tratamiento con TPTD durante al menos 12 meses. Se consideraron: calcemia, fosfatemia, calciuria, calcio/creatinina en orina de 24 horas, PTH, 25OHD, fosfatasa alcalina (FAL), FAL ósea (FAO), osteocalcina (BPG), desoxipiridinolina (Dpyr) y CTX. La DMO (g/cm²) se midió por DXA (Lunar Prodigy®) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Los datos (media±DS) se analizaron con el test de Wilcoxon vs. basal y las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Resultados: se consideraron 143 pacientes de $68,5 \pm 11,6$ años (IMC $24,5 \pm 4,1$ kg/m², edad de menopausia: $47,8 \pm 5,0$ años) que completaron un año de tratamiento con TPTD (33 completaron 18 meses y 29 completaron 24 meses de tratamiento). El 28,7% no había sufrido fracturas previas y el 71,3% las presentaba (promedio de fracturas vertebrales 2,6 [rango= 1-9] y no vertebrales 1,5 [rango= 1-4]). El 81,2% (n=117) de los pacientes había recibido previamente bifosfonatos ($5,7 \pm 3,0$ años) y 18,2% (n=26) no había recibido tratamiento previo. Los marcadores del remodelado óseo aumentaron significativamente a partir de los 6 meses, retornando a valores basales a los 18 (FAL, Dpyr) o 24 meses (FAO y BPG). CTX se mantuvo incrementado a los 24 meses. La PTH disminuyó significativamente a los 6 meses y retornó a valores basales a los 24; la calcemia mostró un fenómeno contrario. No hubo cambios significativos en 25OHD, fosfatemia y calciuria. Se observó un incremento significativo de



la DMO (g/cm^2) de la CL a partir de los 6 meses (basal: $0,795 \pm 0,131$, 6 meses: $0,857 \pm 0,132^*$ (+7,8%) con un máximo a los 24 meses: $0,867 \pm 0,129^*$ (+9,2%), (* $p < 0,05$ vs. basal). Hubo un incremento significativo de la DMO de CL en el seguimiento posterior hasta los 18 meses. Se halló incremento significativo en CT a partir de los 6 meses (+7,9%) con un máximo a los 24 (+9,3%). La DMO de CF aumentó significativamente más tarde (mes 12) pero con magnitud similar al resto de las regiones al mes 24 (+9,7%). Con respecto al uso previo ($n=117$) o no ($n=26$) de bifosfonatos se halló incremento significativo de la DMO de CL y CT a los 6 y 12 meses respecto del basal en ambos grupos (CL: +6,2% vs. +9,5% y CT: +2,7% vs. +2,6%, a los 12 meses, respectivamente), mientras que en CF se observó una tendencia no significativa al mes 12 en ambos grupos, sin diferencias al mes 6. En este subanálisis no se pudo analizar la DMO a 18 y 24 meses por bajo número de pacientes. Conclusiones: al igual que lo reportado en estudios clínicos, en pacientes tratados con TPTD en la práctica clínica habitual se observa un incremento significativo de marcadores de formación y resorción desde los 6 meses que se mantienen hasta finalizar el tratamiento y un aumento de la DMO desde los 6 meses con efecto máximo a los 24 meses. El uso de TPTD produce aumento de la DMO independientemente del tratamiento previo con bifosfonatos aunque en los pacientes que lo recibieron se observó menor incremento en la DMO de CL al año de tratamiento.

CL 15. Teriparatida para el tratamiento de la osteoporosis en la vida real: nuestra experiencia

Varsavsky M, Guelman R

Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: múltiples ensayos clínicos han demostrado ganancia de masa ósea en pacientes tratados con teriparatida. Existen pocos estudios que valoren los resultados de este tratamiento en pacientes que no estén participando en ensayos clínicos. Materiales y métodos: seleccionamos 94 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con teriparatida. Edad media: 66 ± 11 años. Se determinó densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) y se registraron los valores de marcadores séricos de remodelado óseo: osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea (FAO) y telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 (CTX), en los siguientes momentos: previo al inicio del tratamiento, y a los 6, 12, 18 y 24 meses de su comienzo. Resultados: las pacientes recibieron teriparatida 20 mcg sc/día durante un tiempo medio de 19 meses (2-26 meses). El mayor aumento en la DMO se observó en aquellas mujeres que completaron los 24 meses de teriparatida. La DMO en columna lumbar aumentó un 8,9% ($0,843 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,102$ vs. $0,925 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,116$, $p < 0,01$) a los 24 meses de tratamiento con teriparatida. La DMO en cuello femoral aumentó 5% ($0,705 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,094$ vs. $0,742 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,088$, $p < 0,01$) a los 24 meses del inicio del tratamiento. La DMO de cadera total aumentó un 4,1% ($0,731 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,094$ vs. $0,762 \text{ g}/\text{cm}^2 \pm 0,094$, $p < 0,01$) a los 24 meses del inicio del tratamiento. El mayor aumento en los niveles de osteocalcina sérica se observó a los 6 meses del inicio del tratamiento con un incremento del 59,8% respecto del valor basal ($20,37 \pm 11,11 \text{ ng}/\text{ml}$ vs. $50,6 \pm 46,36 \text{ ng}/\text{ml}$, $p < 0,01$) continuando con leve descenso en sus niveles medios durante el resto del tratamiento. El mayor aumento en los niveles de FAO sérica se observó a los 12 meses del inicio del tratamiento con un incremento del 23,8% respecto de los niveles basales ($13,61 \pm 7,06 \text{ ng}/\text{ml}$ vs. $17,87 \pm 9,1 \text{ ng}/\text{ml}$), también observándose un leve descenso en sus niveles medios durante el resto del tratamiento. El mayor aumento en los niveles de CTX séricos se observó a los 12 meses del inicio del tratamiento con un

incremento del 36,7% (337 ± 152 pg/ml vs. 532 ± 279 pg/ml) y posterior descenso durante el resto del tratamiento. Al evaluar a las pacientes que alcanzaron valores de osteocalcina >40 ng/ml a los 6 meses del inicio del tratamiento observamos que tenían un mayor incremento en su DMO lumbar al finalizar el tratamiento frente a las pacientes con niveles inferiores (10,5% vs. 6,8%). Lo mismo ocurre con la DMO en cuello femoral (7,9% vs. 0,1%) y cadera total (6,27% vs. 2,01%). Conclusiones: en nuestro grupo de pacientes ambulatorias posmenopáusicas con osteoporosis, la teriparatida produjo un aumento en la masa ósea de columna lumbar, cuello femoral y cadera total con predominio lumbar, semejante al observado en los estudios pivotaes. Los marcadores de remodelado óseo demostraron mayor incremento durante el primer año de tratamiento; la osteocalcina sérica fue el que más se incrementó. Además, el aumento significativo de la concentración de osteocalcina constituyó un predictor de una respuesta densitométrica favorable.

CL 16. Aporte del Trabecular Bone Score (TBS) en pacientes con enfermedad de Gaucher con DMO normal

Larroudé MS,¹ Aguilar G,¹ Rossi I,¹ Brun LR,² Drelichman G.³ Grupo Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

¹Centro de Diagnóstico Rossi. ²Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. ³Hospital Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

La enfermedad de Gaucher (EG) es una causa secundaria de osteoporosis y se ha asociado a incremento de fracturas. La densidad mineral ósea (DMO) medida por DXA es el *gold standard* para realizar el diagnóstico de osteoporosis (OP). Sin embargo, existen pacientes con osteopenia leve o DMO normal que presentan fracturas. El índice de hueso trabecular (TBS) mide la microarquitectura ósea y se correlaciona con el incremento de fracturas vertebrales. Objetivo: evaluar el aporte del TBS como método complementario de la absorciometría de rayos X dual (DXA) en un grupo de pacientes con EG tras dos años de seguimiento. Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo observacional de 151 pacientes adultos con EG en tratamiento con imiglucerasa (dosis media 59 ± 14 U/kg [rango: 11-90]) con un seguimiento a dos años. La DMO fue medida en columna lumbar por DXA (Lunar Prodigy Advance[®]) y el TBS fue informado con el TBS iNsight (Medimaps[®]). Los datos son expresados como media \pm SD y las diferencias fueron consideradas significativas si $p < 0,05$. Resultados: se analizaron 88 mujeres (58,3%) y 63 hombres (41,76%), con una edad media 36 ± 13 años (98% tenían esplenomegalia, 49,2% hepatomegalia y 7,9% fueron esplenectomizados). La edad al diagnóstico fue 194 ± 168 meses (rango 8-702) y la media de edad de inicio de tratamiento fue 280 ± 172 meses (rango 25-835). La DMO fue normal en el 74,8% y un 25,5% mostró osteopenia/OP. Un significativo incremento en la DMO en columna lumbar fue observado al primer año de tratamiento (% de cambio: +1,15) sin diferencias en el segundo año. Se encontró correlación positiva entre la DMO y el TBS (Spearman, $r=0,46$, $p=0,0005$). Los pacientes con OP (1297 ± 121) presentaron más bajo valor TBS que el grupo sin OP (1394 ± 105) (Mann Whitney test, $p=0,004$). La alteración de la microarquitectura (calidad ósea) medida por TBS se halló en el 34% de los pacientes sin OP y en el 66% de los que mostraron OP por DXA. Cuando evaluamos solamente los pacientes con alteración de la calidad ósea en el grupo sin OP, el 14,3% tenían TBS degradado y el 85,7% parcialmente degradado. En el grupo con OP, el 42,1% estaba degradado y el 57,9% parcialmente degradado. Se detectó un incremento significativo en el TBS de 2,15% al año de tratamiento con imiglucerasa (test Wilcoxon, $p=0,02$) y 1,57% después de 2 años de tratamiento



($p=0,04$). Conclusión: la densitometría nos permitió evaluar la ganancia de masa ósea en pacientes con EG tratados con terapia de reemplazo enzimático y el TBS pudo detectar pacientes con alteración de la calidad ósea.

CL 17. Relaciones densitométricas entre las masas mineral y magra del cuerpo entero y de los miembros en 1490 hombres sanos con distintos hábitos de actividad física
Denova-Gutiérrez E, Clark P, Capozza RF, Nocciolino LM, Ferretti JL, Velázquez-Cruz R, Rivera B, Cointry GR, Salmerón J

Centro de Inv. en Nutrición y Salud, INSP; Unidad de Inv. en Epidemiología Clínica, Hosp. Infantil Federico Gómez; Facultad de Medicina, UNAM; México. Centro de Estudios de Metab. Fosfocálcico, UNR, Argentina.

La masa muscular es uno de los principales determinantes de la masa ósea y el único estudiado que tiene correlato biomecánico dinámico. Previamente estudiamos una gran población de hombres y mujeres estableciendo cartas de referencias z-scorizadas por sexo y estado reproductivo. En este trabajo se estudia el efecto de la actividad física recreativa sobre parámetros densitométricos [Lunar DPX] de contenido mineral óseo (CMO), masa magra (MM) de cuerpo entero (CE), miembros superiores (MS) e inferiores (MI) en hombres adultos. Se estudiaron 1490 varones de entre 20 y 86 años de las ciudades de Cuernavaca y Toluca, todos trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. De ellos, 395 eran sedentarios y el resto practicaban diferentes actividades físicas, al menos 4 horas por semana. Los ejercicios eran caminata (263), carrera (273), fútbol (320), ciclismo (76), natación (50), básquet (45), gimnasia aeróbica (37), tenis (22) y pesas (23). Las diferentes actividades ejercieron diferentes efectos sobre el CMO y la MM de CE, MS y MI respecto del grupo de sedentarios, que alcanzaron significado estadístico para las prácticas de básquet ($p<0,001$), fútbol ($p<0,001$), tenis ($p<0,001$), pesas ($p<0,01$) y carrera ($p<0,001$). También se observó la asociación del básquet con el peso y la talla ($p<0,001$). La relación entre CMO/ talla² fue significativamente diferente de la del grupo sedentario, en básquet, fútbol, tenis y carrera ($p<0,001$). Las correlaciones múltiples efectuadas mostraron que, en general, el poder determinante de la musculatura respecto de la determinación biológica de la masa ósea en las piernas fue significativamente mayor que el calculado para el peso o la talla. En congruencia con lo anterior, las gráficas Z-scorizadas muestran los Z-scores de los distintos grupos respecto de las correlaciones simples CMO vs. MM, observándose que los mejores significados también corresponden a basquetbolistas y futbolistas. Esto justifica el análisis gráfico de las correlaciones CMO vs. LM de todos los grupos, con curvas separadas para basquetbolistas y futbolistas (los únicos que mostraron diferencias significativas vs. sedentarios para los Z-scores de CMO/MM en las piernas) y con una sola curva global para todo el resto de deportistas. Esto parece confirmar que las actividades cíclicas de poca carga o impacto (ciclismo, gimnasia aeróbica, nadar, caminar) no estimularían significativamente al mecanostato. En cambio, las de altas cargas (pesas) o impactos (carrera, tenis, fútbol, básquet, en ese orden creciente) sí constituirían un estímulo formativo importante de masa ósea, resultante del trabajo adaptativo del mecanostato para mejorar la eficiencia mecánica del diseño seccional de los huesos largos que soportan al cuerpo (piernas), sin que esa relación se muestre obligadamente en los huesos no-portantes (brazos). De acuerdo con lo esperado, las pendientes de las relaciones CMO/LM fueron significativamente más altas para los basquetbolistas y para los futbolistas que para los sedentarios y el resto de las actividades físicas (ANCOVA pendiente, $p<0,01$), en CE y MI, aunque no así en MS. Esto apoyaría la hipótesis que jerarquiza las activi-

dades que generan mayor impacto óseo, respecto de su eficiencia para reforzar la estructura (reflejada en la masa) ósea, en especial en los huesos largos portantes en varones.

CL 18. Composición corporal pediátrica por DXA: mínimos cambios significativos en personas de ambos sexos

Saraví FD, Uzuriaga Castro CG

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

Introducción: en la evaluación longitudinal de densidad mineral ósea debe conocerse el mínimo cambio significativo (MCS) para informar con cierto nivel de confianza si hay un cambio real. Igual procedimiento se aplica a los cambios en la composición corporal por DXA, útil en el monitoreo de la evolución en pacientes celíacos, obesos o con trastornos de la conducta alimentaria, entre otros. En un trabajo previo hallamos diferencias entre sexos en los MCS de sujetos pediátricos, pero una muestra ampliada nos obliga a matizar las conclusiones preliminares. Métodos: se estudiaron 106 personas (60 de sexo femenino) con un rango de edad de 4 a 19 años. Previo consentimiento informado de los padres (y de los participantes si su edad lo permitía) y ayuno de 12 horas, se realizaron dos barridos de cuerpo entero con reposicionamiento entre ambos. Solo se excluyeron quienes no pudieron ser posicionados adecuadamente. Todas las adquisiciones fueron realizadas por una técnica certificada por la International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Se empleó un densitómetro GE Lunar Prodigy® con *software* pediátrico, calibrado según el fabricante. Los valores de MCS se calcularon a partir de las desviaciones estándar (DE), con el método propuesto por la ISCD. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad 6.0® para Windows. El nivel de significación fue $p < 0,05$. Resultados: no hubo diferencia significativa por sexo en la edad ($p = 0,241$), masa corporal ($p = 0,217$) ni contenido mineral óseo total (CMO; $p = 0,125$), aunque la masa magra fue mayor en los varones ($p = 0,003$) y la masa grasa mayor en las mujeres ($p = 0,026$). Los MCS (IC 95%) fueron, para la masa grasa, de 1306 g en mujeres, de 1207 g en varones y de 1264 g para ambos sexos; para la masa magra, de 1385 g en mujeres, de 1209 g en varones y de 1313 g para ambos sexos; para el CMO, de 126 g en mujeres, de 75 g en varones y de 107 g para ambos sexos. Hubo correlaciones lineales positivas entre la masa corporal y el DE de la masa grasa (mujeres, $r = 0,593$, $p < 0,001$; varones, $r = 0,535$, $p = 0,0001$), el DE de la masa magra (mujeres, $r = 0,645$, $p < 0,0001$; varones, $r = 0,339$, $p = 0,021$) y el DE del CMO (mujeres, $r = 0,743$, $p < 0,0001$; varones, $r = 0,504$; $p = 0,0004$). La relación entre masa corporal y CMO fue mayor en mujeres ($p = 0,0003$ para la diferencia de pendientes). En mujeres, las DE mostraron correlación lineal positiva más débiles con la edad para masa grasa ($r = 0,338$; $p = 0,008$) y masa magra ($r = 0,370$; $p = 0,004$), pero no para el CMO ($p = 0,1598$). No hubo correlación entre edad y DE en varones para ninguna variable (DE masa grasa, $p = 0,082$; DE masa magra, $p = 0,347$; DE CMO, $p = 0,695$). Conclusión: comparada con nuestro informe preliminar, en la presente muestra solamente hallamos una diferencia de +8% para el MCS de la masa grasa y de +15% en el MCS de la masa grasa de mujeres versus varones, lo cual sugiere que podrían emplearse MCS obtenidos en muestras de ambos sexos con un error de estimación menor del 10%. No obstante, para el CMO, el MCS es 68% mayor en las mujeres. Esto corrobora que los valores de MCS obtenidos para ambos sexos subestima los MCS de mujeres y sobrestima los MCS de varones (particularmente para CMO), por lo cual es preferible calcular los valores de MCS para cada sexo por separado.



CL 19. Utilidad clínica de la reconstrucción 3D a partir de densitometría de cadera en pacientes con artritis reumatoidea tratados con diferentes esquemas terapéuticos. Datos preliminares

Brance ML,^{1,2} Pons-Estel BA,³ Quagliato NJ,⁴ Jorfen M,⁵ Winzenrieth R,⁶ Humbert L,⁶ Del Rio L,⁷ Di Gregorio S,⁷ Brun LR^{1,2,8}

¹Reumatología y Enfermedades Óseas, Rosario. ²Laboratorio de Biología Ósea. Fac. Cs. Médicas, UNR, Rosario ³Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario. ⁴Hospital Provincial. ⁵CEMAR. ⁶Galgo Medical. España. ⁷CETIR España. ⁸Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una poliartritis inflamatoria crónica, simétrica y progresiva con pérdida de masa ósea. En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos conocidos como drogas biológicas modificadoras de la enfermedad (b-DMARDs). Si bien varios estudios demuestran acción favorable de las drogas biológicas sobre el hueso, no hay datos concluyentes sobre la prevención de fracturas. El análisis tridimensional (3D) del fémur proximal por DXA ha demostrado muy buena correlación con la tomografía computarizada y permite valorar el hueso cortical y trabecular por separado. Dado que en la AR se afecta predominantemente el hueso trabecular, este análisis podría ser una herramienta útil. El objetivo de este estudio fue evaluar cambios en el hueso cortical y trabecular de la cadera en pacientes con AR tratados con diferentes esquemas terapéuticos. Materiales y métodos: se evaluaron 26 pacientes de sexo femenino con AR de los cuales 11 estaban en tratamiento con b-DMARDs (AR+Biol) y 15 con DMARDs no biológicos (AR+No-Biol) sin diferencia en tiempo de evolución de la enfermedad ni dosis de glucocorticoides acumulada. Como grupo control (C) se analizaron 20 pacientes apareados por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC). La masa ósea de cuello femoral (CF) y cadera total (CT) fue evaluada en fémur derecho por DXA (mg/cm^2) en un equipo Hologic Discovery Wi® (coeficiente de variación $<1\%$). El análisis 3D del fémur proximal se realizó con el software 3D-Shaper (v2.8, Galgo Medical) ® y se consideraron los siguientes parámetros: DMO volumétrica integral (cortical+trabecular = integral vBMD [mg/cm^3]), DMO cortical (cortical vBMD [mg/cm^3]), espesor cortical (mm), densidad superficial (cortical sBMD [mg/cm^2]) y DMO trabecular (trabecular vBMD [mg/cm^3]). La distribución de los datos se evaluó con el test de Shapiro-Wilk y se utilizaron test paramétricos o no paramétricos según correspondiera. Los datos se expresaron como media \pm SD y se consideró significativo cuando $p<0,05$. Resultados: no se observaron diferencias significativas entre los grupos en edad (años) (Control: $52,0\pm 8,9$, AR+No-Biol: $54,3\pm 10,0$, AR+Biol: $55,4\pm 10,0$) e IMC (Control: $28,2\pm 5,4$, AR+No-Biol: $28,4\pm 5,4$, AR+Biol: $28,5\pm 3,8$). La DMO de CF y CT fue significativamente más baja en el grupo AR+No-Biol vs. Control (CF= C: $0,810\pm 0,08$, AR+No-Biol: $0,683\pm 0,114$, $p<0,05$; CT= C: $0,941\pm 0,09$, AR+No-Biol: $0,799\pm 0,153$, $p<0,05$). El grupo AR+Biol (CF= $0,749\pm 0,112$; CT= $0,895\pm 0,09$) no mostró diferencias vs. control. El análisis 3D de la cadera mostró que el grupo AR+No-Biol tiene afectación tanto del hueso trabecular como del hueso cortical (trabecular vBMD= C: $200,6\pm 34,6$, AR+No-Biol: $166,3\pm 47,5$, $p<0,05$; cortical vBMD= C: $844,0\pm 50,6$, AR+No-Biol: $787,6\pm 67,5$, $p<0,05$; espesor cortical=C: $1,95\pm 0,15$, AR+No-Biol: $1,82\pm 0,22$, $p<0,05$; cortical sBMD=C: $165,7\pm 20,1$, AR+No-Biol: $144,3\pm 29,3$, $p<0,05$; integral vBMD=C: $347,3\pm 49,1$, AR+No-Biol: $299,5\pm 70,5$ $p<0,05$). El grupo AR+Biol no mostró diferencia significativa respecto del control en ninguna de las variables analizadas. Conclusiones: 1) el uso de drogas biológicas en los pacientes con AR sería beneficioso para el tejido óseo; 2) el análisis 3D ofrece la posibilidad de evaluar el estado del tejido cortical y

trabecular por separado de la cadera y podría ser de utilidad en la valoración de cambios evolutivos específicos y cambios tempranos en el hueso trabecular, sitio principalmente afectado por esta entidad.

CL 20. Significativa alteración de la resistencia ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Longobardi V, Zanchetta MB, Massari F, Silveira F, Zanchetta JR

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

Introducción: la densidad mineral ósea (DMO) evaluada por DXA es el método de elección para predecir riesgo de fracturas; sin embargo, no siempre representa un indicador preciso, y explica solo en forma parcial la resistencia a ellas. La tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) permite la evaluación en vivo de la microarquitectura ósea y densidades volumétricas, así como la porosidad cortical y parámetros de resistencia ósea. Objetivos. Primario: evaluar la porosidad cortical y la resistencia ósea en un grupo de mujeres pre y post menopáusicas mediante HR-pQCT. Secundario: evaluar la diferencia en la porosidad cortical y la resistencia ósea entre las mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas con osteopenia y con osteoporosis. Materiales y métodos: analizamos en forma retrospectiva la porosidad cortical y la resistencia ósea mediante HR-pQCT (XtremeCT®, Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) en radio y tibia distal, en un grupo de mujeres ambulatorias que concurren a nuestra institución para evaluación ósea. La HR-pQCT fue solicitada para evaluar microarquitectura ósea y densidades volumétricas como complemento de la evaluación clínica y densitométrica. Mediante *softwares* específicos de Scanco, analizamos la porosidad cortical como el porcentaje de “void space” en la corteza, y la resistencia ósea mediante el cálculo de la rigidez y “failure load” por análisis microestructural de elementos finitos (FEA). A todas las pacientes se les realizó una entrevista consignando factores de riesgo para osteoporosis, historial de fracturas, tratamientos concomitantes y DXA. Se excluyeron las pacientes que tuvieran alguna afección que pudiera alterar el metabolismo óseo, pacientes con fracturas por fragilidad, y quienes recibieron tratamiento osteoactivo en algún momento de su vida. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante ANOVA de un factor, y por el test no paramétrico Kruskal-Wallis según la distribución de los datos. Resultados: se incluyeron un total de 132 mujeres: 55 premenopáusicas, 19 posmenopáusicas con osteopenia y 58 posmenopáusicas con osteoporosis. La edad media de las mujeres pre menopáusicas fue $36,4 \pm 8$, y de las posmenopáusicas osteopénicas vs. osteoporóticas fue 58 ± 8 vs. 57 ± 5 ($p=ns$), respectivamente. Los 3 grupos fueron similares en peso, talla e IMC ($p=ns$). El *T-score* densitométrico en columna lumbar fue (media \pm DE) $-0,7 \pm 1,3$, $-1,7 \pm 0,6$, y $-2,9 \pm 0,9$; y en cuello femoral $-0,5 \pm 1,2$, $-1,6 \pm 0,6$, y $-2,2 \pm 0,7$, para las mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas con osteopenia y con osteoporosis, respectivamente ($p < 0,01$). En cuanto a los parámetros de resistencia ósea, las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis presentaron menor rigidez y “failure load” -10% ($p=0,03$) en el radio, y -9% ($p=0,02$) en la tibia, respecto a las pacientes posmenopáusicas con osteopenia; y -24% ($p < 0,01$) en el radio, y -21% ($p < 0,01$) en la tibia, respecto de las mujeres premenopáusicas. Asimismo, las mujeres posmenopáusicas con osteopenia tuvieron menor rigidez y menor “failure load” que las mujeres premenopáusicas: -16% ($p < 0,01$) en el radio y -13% ($p < 0,01$) en la tibia. No hubo diferencias en la porosidad cortical entre las mujeres posmenopáusicas con osteopenia y osteoporosis ($p=ns$), pero si fue significativamente mayor en ambos grupos de



posmenopáusicas respecto a las pre menopáusicas, en radio y tibia ($p < 0,01$). Conclusiones: si bien es esperable una mayor resistencia ósea y menor porosidad cortical en las mujeres más jóvenes, encontramos significativa reducción de la resistencia ósea en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin fracturas, respecto de un grupo con osteopenia de similar edad e IMC. Creemos que otros estudios prospectivos con mayor número de pacientes podrán evaluar el alcance de estas determinaciones en el riesgo y tipo de fracturas por fragilidad.

CL 21. Factores estructurales óseos en fémur y masa magra evaluados por 3D-DXA en pacientes con fractura de cadera. Datos preliminares

Di Gregorio S,¹ Del Río L,¹ Mihaylov M,² Martínez S,² Sánchez P²

¹CETIR Grup Mèdic, Barcelona. ²Hospital Mutua de Terrasa, Reumatología. España.

La densidad mineral ósea (DMO), la macro y la microestructura así como la masa muscular han sido identificadas como principales factores relacionados con la resistencia del tercio superior del fémur. El objetivo de este estudio es la evaluación de la contribución del hueso cortical y trabecular y de la masa muscular en la producción de las fracturas de cadera. Se ha utilizado la aplicación DXA-3D que reconstruye la distribución del tejido óseo y su densidad mineral en tres dimensiones y proporciona parámetros de geometría y grosor cortical. Métodos: se han analizado las mediciones DXA-3D de una cohorte de pacientes de edad avanzada que han sufrido una fractura de cadera reciente. Se trata de un estudio prospectivo de pacientes de ambos sexos, mayores de 75 años, que han sufrido una fractura de cadera interior en un intervalo promedio de 2 semanas. La tecnología DXA-3D (Galgo Medical S.L., Barcelona, España) permite el cálculo de DMO volumétrica del hueso trabecular y cortical por separado y la distribución del grosor cortical. Se realizó en estos pacientes una exploración DXA de cuerpo completo para valorar la composición corporal. Los parámetros fueron comparados con los valores de referencia obtenidos de voluntarios sanos emparejados por edad y sexo y de sujetos jóvenes de su mismo sexo. Resultados: analizados 96 pacientes, el 47,1% de estos fueron osteoporóticos. La vDMO y el CMO fueron significativamente menores en el hueso cortical y trabecular ($p < 0,001$). El grosor cortical promedio fue también menor en los sujetos con fracturas (1,49 mm) en comparación con las referencias ajustadas por edad (1,63 mm, $p < 0,001$). Esta diferencia fue más importante (26%) en el radiante anterosuperior del cuello femoral. La masa muscular de las extremidades inferiores se correlacionó con todos los parámetros óseos (r^2 : 0,218-0,375). Se advirtió una mayor desviación con respecto a los valores de referencia en los parámetros del hueso trabecular (vDMO, CMO). Conclusión: la aplicación de la reconstrucción ósea mediante DXA-3D confirma una disminución significativa de los componentes tanto del hueso trabecular como del cortical en los pacientes que sufren una fractura de cadera.

CL 22. Utilidad de la DXA en el diagnóstico y seguimiento del síndrome doloroso regional complejo

Mana DL, Zanchetta MB

IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas), Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Introducción y objetivos: el síndrome doloroso regional complejo (SDRC) se presenta principalmente como una condición de dolor crónico, junto a una combinación de síntomas y signos característicos. Suele existir compromiso óseo, que se manifiesta como desmineralización. El

diagnóstico es clínico y los criterios de la Asociación Internacional de Estudio del Dolor suelen ser los más empleados. La utilidad de los métodos por imágenes reside en el diagnóstico diferencial con otras patologías. La DXA (absorciometría por doble haz de rayos X) ha sido propuesta como método de asistencia en la confirmación del diagnóstico y en la cuantificación de la gravedad de la afección ósea. Se describen la alta sensibilidad y la especificidad de este método, pero sobre la base de estudios con muy escasa cantidad de pacientes. Los objetivos del presente trabajo son: 1) Describir los resultados de la valoración por DXA en pacientes con SDRC. 2) Valorar el cambio postratamiento con bisfosfonatos (BFF). Materiales y métodos: se examinaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 60 pacientes ambulatorios atendidos en una institución especializada en enfermedades óseas y metabólicas, desde junio de 2013 a septiembre de 2017. Veintiséis pacientes se realizaron DXA al momento del diagnóstico, y en 10 se repitió luego del tratamiento. Se tuvieron en cuenta 2 regiones de interés (ROI) en el sitio de lesión y 2 en la zona simétrica contralateral (de igual área). Se obtuvieron los valores de la densidad mineral (DMO) y del contenido mineral óseo (CMO). Los resultados se expresaron como $\text{media} \pm \text{DS}$ (desvío estándar). La comparación entre grupos se realizó con t de Student. Se consideró significativo con una $p < 0,05$. Resultados: la DXA fue realizada en 26 pacientes, 23 fueron de pies y 3 de muñeca/mano. Se calculó la media de DMO y de CMO tanto en el miembro afectado como en el sano. Todos los promedios (DMO del ROI 1 y 2, CMO ROI 1 y 2) del lado afectado fueron menores (entre 13 y 16%) que del lado sano, con diferencias estadísticamente significativas. En 10 pacientes, además, se realizó un control postratamiento. Los tratamientos que habían recibido fueron: 1 ampolla de ácido zoledrónico (5 pacientes), entre 1 y 4 ampollas de ibandronato (4 pacientes) y 1 ampolla de 60 mg de pamidronato (1 paciente). El tiempo entre ambos estudios fue en promedio de 9,5 meses (± 5 meses, rango de 4 a 18). En la comparación del miembro afectado antes y después del tratamiento se observó mejoría tanto en la DMO como en el CMO entre el 4 y el 15%, aunque solo la DMO del ROI 1 mostró significancia estadística. Si comparamos el porcentaje de diferencia entre miembro afectado y sano, antes y después del tratamiento, se pudo observar que la diferencia se redujo, aunque sin significancia estadística. Conclusiones: nuestros resultados confirman la utilidad de la DXA como parte del estudio del SDRC. Permite la cuantificación objetiva tanto de la diferencia entre el miembro afectado y el contralateral sano, así como también su mejoría postratamiento. Es un método simple, objetivo, no invasivo, que requiere mínima preparación y con baja irradiación sobre el paciente, y que puede realizarse en forma rápida. Al utilizar 2 ROI se disminuyó el riesgo de subestimar la pérdida ósea por medición de una zona poco afectada.

CL 23. Evaluación de los componentes de cadera mediante parámetros 3D y sus potenciales factores determinantes

Di Gregorio S, Bonel E, Del Río L

Departamento de Densitometría. Departamento I+D+i Cetir Ascires. Barcelona. España

La densidad mineral ósea (DMO), la macro y la microestructura así como la masa muscular han sido identificadas como principales factores relacionados con la resistencia ósea. La densitometría 3D permite valorar los componentes volumétricos trabeculares (vDMOTrab), cortical (SDens) y el espesor de la cortical (EspCort), en el tercio proximal del fémur. Objetivo: establecer los valores de referencia y la relación entre diversos factores y los componentes óseos volumétricos evaluados. La tecnología DXA-3D (Galgo Medical S.L., Barcelona, España) permite el cálculo de DMO volumétrica el hueso trabecular y cortical por separado y la distribución del



grosor cortical. Métodos: se incluyeron sujetos sanos (790), de ambos sexos, con un rango de edad de 20-94 años, con mediciones de cadera. Se realizó densitometría de cadera (derecha) y cuerpo entero con equipo IDEXA® (GE-Healthcare). Se analizaron los parámetros 3D mediante 3D Shaper® (Galgo Medical S.L.). Se estratificó la población según edad (décadas) y sexo. Se evaluaron los siguientes factores: estado de menopausia, la actividad física y masa muscular en las extremidades inferiores. El análisis estadístico (t-test para diferencias de medias y regresión lineal para asociación de factores y variable dependiente estudiada –parámetros 3D–) se realizaron usando SPSS ($p < 0,05$ corte de significancia estadística). En el grupo de mujeres se realizó un subanálisis para valorar el efecto de la menopausia en aquellas menores de 55 años. Resultados: como era de esperar, la edad fue un factor determinante en la evolución de los parámetros evaluados. A partir de la 5.ª década, las mujeres mostraron valores del vDMOTrab significativamente más bajos que la población joven (172,05 vs. 149,52g/mm³); asimismo el vBMD trabecular fue estadísticamente significativamente más bajo en las mujeres post menopáusicas (167 vs. 154g/mm³, $p = 0,002$). En cambio en los hombres se observó una disminución significativa tanto en el vBMDTrab (199,16 vs. 148,5 g/mm³) como del sDens (171,3 vs. 157,3g/mm²). El espesor de la cortical fue significativamente más bajo a partir de la 7.ª década en ambos sexos. Al analizar la actividad física, el EspCort fue significativamente más alto en las personas activas con respecto a las sedentarias (1,85 vs. 1,88; $p = 0,03$). Se encontró una asociación positiva entre el espesor cortical y la masa muscular ($R^2 = 0,356$). Conclusiones: de estos datos preliminares podemos concluir que la posibilidad de evaluar la masa ósea de cadera en sus componentes 3D demuestra que el hueso cortical responde a factores mecánicos (efecto de la actividad física y la masa muscular sobre el espesor cortical, mayoritariamente comprometida en los ancianos) y que el estatus de privación hormonal (menopausia) tiene influencia negativa sobre la cadera, afectando el hueso trabecular.

CL 24. Las diferencias antropométricas entre sexos de la columna lumbar, medidas por DXA, no afectan todas las vértebras en forma uniforme: probable implicancia en la incidencia de fracturas

Claus Hermberg H, Lozano MP, Rey M, Boffa S, Pozzo MJ

Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: las fracturas vertebrales osteoporóticas son más frecuentes en la mujer. El segmento toracolumbar es el comprometido preferentemente, en especial las vértebras D11 a L2, mientras que L4 contribuye en una proporción mínima a este evento. Esto es llamativo ya que los cálculos directos y computacionales relativos a la distribución de las cargas resultantes de la actividad diaria estiman que L4 está sometida cuantitativamente a las mismas cargas que el resto de la columna toracolumbar. Tampoco hay evidencias que muestren diferencias en la calidad del material óseo de las distintas vértebras. Hay, en cambio, diferencias en el tamaño de estas: L4 es de mayor tamaño que las demás, lo que le otorgaría una ventaja en sus propiedades biomecánicas. Similares argumentos explicarían la menor frecuencia de fracturas en los varones, cuyas vértebras son de mayor tamaño que las de las mujeres. El objetivo del presente estudio fue investigar si el menor tamaño de las vértebras lumbares en las mujeres con respecto a los varones involucra todas las vértebras por igual o solamente las que con más frecuencia se fracturan. Materiales y métodos: se analizaron en forma aleatoria los datos auxiliares de las densitometrías óseas (DXA) de región lumbar de 48 mujeres y 45 varones adultos realizadas con un densitómetro Lunar Prodigy Advance®. Se excluyeron estudios en los que las variaciones intervertebrales del Z-score eran mayores de 1 DS. Se consideró el ancho del segmento L1-L2 (S L1-L2) y de L4 como un subrogado del área de sus cuerpos vertebra-

les en virtud de la buena correlación entre ambos ($r = 0,7$, dato obtenido de un estudio previo de correlación entre el área del cuerpo vertebral medido por TC y el ancho medido por DXA). Se midió el ancho de S L1-L2 y de L4 y se calcularon las diferencias de ambas mediciones entre ambos sexos, la diferencia entre L4 y el segmento L1-L2 y el ancho relativo de S L1-L2 con respecto a L4 ($S\ L1-L2/L4$). Para determinar la significancia estadística se aplicó el test de Student. Por medio de análisis de covarianza se ajustó la media del segmento L1-L2 a la talla y L4, dada la diferencia de esta entre sexos. Resultados: se obtuvieron medias \pm DS de las variables y parámetros calculados en hombres y mujeres y la significación estadística de sus diferencias. Ancho S L1-L2 en hombres: $4,32\pm 0,33$ cm; en mujeres: $3,78\pm 0,23$ cm, $p < 0,001$. Ancho L4 en hombres: $5\pm 0,37$ cm; en mujeres: $4,66\pm 0,38$ cm, $p < 0,001$. Diferencia de L4 menos S L1-L2: hombres: $0,88\pm 0,27$ cm, Mujeres: $0,69\pm 0,25$ cm, $p < 0,001$. Ancho relativo ($S\ L1-L2/L4$) en hombres: $0,86\pm 0,04$, en mujeres $0,81\pm 0,04$ $p < 0,001$. S L1-L2 ajustado a sexo, talla y L4: (media \pm ES) en hombres: $4,22\pm 0,03$ cm, en mujeres: $3,86\pm 0,03$ cm, $p < 0,001$. Conclusiones: en el presente estudio observamos, en consonancia con lo ya conocido, que las mujeres tienen en promedio vértebras más pequeñas que los hombres. La diferencia de tamaño no es uniforme en las vértebras lumbares; el segmento L1-L2 es particularmente menor comparado con L4. Estas diferencias estructurales entre mujeres y hombres deben ser consideradas para explicar, dentro del contexto multifactorial de las fracturas vertebrales, la mayor incidencia de estas en el sexo femenino, en particular de L1 y L2.

CL 25. Evidencia original directa (dinamométrico-tomográfica) de la influencia sitio-específica de la musculatura sobre la estructura ósea. Hacia una concepción más amplia del accionar del mecanostato

Nocciolino LM, Lüscher SH, Pilot N, Pisani L, Cointry GR, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF

Unidad de Estudios Biomecánicos Ósteomusculares, IUGR, Rosario, Argentina; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico, UNR, Rosario, Argentina; Manchester Metropolitan University, UK; German Space Agency, Alemania.

No es fácil obtener evidencias directas del efecto direccional puntual del entorno muscular sobre la estructura del hueso afectado, ni de su repercusión sobre la regulación biológica de su eficiencia mecánica. El peroné humano, que presenta 5 regiones sucesivas con distinta aptitud de respuesta a las cargas (Cointry et al, *Bone*, 2016) podría constituir *a priori* un modelo apto para esa investigación, si se determinaran sus propiedades estructurales (calidad y distribución del tejido mineralizado) y su respuesta a los esfuerzos fisiológicos máximos que lo estimulan más directamente (para el caso, vinculados a la rotación y eversión del pie). Esa condición motivó el diseño del presente trabajo. Se estudiaron 22 hombres sanos de 18-33 años entrenados en fútbol competitivo por más de 4 años (F) y 9 controles etarios no entrenados (NE). Se determinaron: 1) por pQCT del tejido cortical, el área (CtA), la vDMO (vDMOc), y los momentos de inercia corticales para flexión anteroposterior y lateral ajustados a CtA para neutralizar su correlato alométrico (MI_{ap} , MI_{lat}) y las relaciones entre los MI y la vDMOc (curvas de 'distribución/calidad', d/c, que describen la eficiencia de la optimización biomecánica del diseño cortical por el *mecanostato* (Capozza et al, *JMNI*, 2013) en 18 cortes seriados tomados cada 5% de la longitud del peroné del lado hábil –desde 5% proximal al tobillo (sitio S5) hasta 10% distal a la rodilla (S90); 248 cortes en total– y 2) por dinamometría computarizada, las fuerzas máximas de salto y de rotación externa del pie. La vDMOc fue un 2-3% más baja en F que en NE en la mi-



tad proximal del hueso (ANOVA factorial, $p < 0,01$). Todos los demás indicadores tomográficos fueron significativamente mayores en F a lo largo de todo el hueso ($p < 0,01$ a $p < 0,001$). Los valores de MI de ambos grupos en conjunto crecieron exponencialmente en función de la fuerza de rotación del pie (no la de salto). El ajuste estadístico de las correspondientes correlaciones determinadas para cada sitio óseo escaneado resultó homogéneo para a MI_{ap} ($r = 0,33-0,55$), pero variable para MI_{lat} muy pobre distalmente (S5-S30, $r = 0,17-0,30$, ns) y mucho más alto proximalmente (S40-S75, $r = 0,42-0,60$, $p < 0,05$ a $p < 0,001$), en la región de inserción de los peroneos. El alto grado de ajuste proximal de estas relaciones para MI_{lat} coincidió, regionalmente, con significados recíprocamente bajos o nulos de las relaciones d/c evaluadas para ambos grupos juntos (independencia entre mejora arquitectónica y rigidez del material). Los resultados evidencian en forma original la influencia directa positiva de la tracción de la musculatura peronea sobre la arquitectura cortical subyacente, direccionalmente orientada por las cargas incidentes, con alta especificidad de sitio. Además, las asociaciones entre los indicadores estudiados sugieren que el *mecanostato* procedería, en este caso, optimizando una propiedad ósea (robustez estructural de las zonas de inserciones musculares) *asociada a la eficiencia en el desempeño de la disciplina entrenada* (en concordancia con evidencias filogenéticas relativas al desarrollo peroneo en los Euterios predadores), *antes que a mantener la resistencia del hueso a fracturarse* proporcionada a su entorno mecánico. Esta nueva concepción del *mecanostato* extendería su espectro regulatorio al control (prioritario) de variables estructurales óseas con alto contenido selectivo, por encima de su asociación con la resistencia a la fractura.

CL 26. Afectación cardiovascular en hiperparatiroidismo primario (HPP)

Salerni HH,¹ Spivacow FR,² Margulis F³

¹CICEMO. ²IDIM. ³Hospital Argerich. Buenos Aires, Argentina.

Asistimos hoy a una nueva etapa en la historia natural del HPP: los pacientes se diagnostican con calcemia total e iónica normales o levemente aumentadas y PTH que se eleva constante e injustificadamente. Los datos acerca del compromiso cardiovascular en el HPP son controvertidos, pero algunos estudios demostraron que el aumento de la rigidez vascular (RV), un marcador independiente de riesgo cardiovascular (RCV), es una alteración frecuente en el HPP leve. Objetivo: evaluar la RV y la asociación con factores reconocidos de RCV en pacientes con HPP. Material y métodos: se estudiaron 41 mujeres, edad 60 años (56,5-68); 31 tenían HPP normocalcémico y 10 hipercalcemia menor de 1 mg/dl por encima del límite superior. La RV se midió a través de la fotopletismografía digital (Pulse Trace®, Micro Medical Ltd, UK), para el cálculo de IMVI (g/m^2) se utilizó la fórmula de Penn. Estadística: los datos se expresaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil según su distribución normal o no y se usaron los test correspondientes de acuerdo con dicha distribución; una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Resultados: IMC: 25,9 (24,9-30,2), cintura: 91,4±10,5 cm, TA sistólica: 122,7±13 y TA diastólica: 74±7,5 mmHg, RV: 9,74 (8,67-15,9) m/s. FRCV asociados: 39% HTA, 36,6% dislipidemia, 9,8% diabetes 2 y/o resistencia a la insulina, 56,1% tabaquismo, 43% sedentarismo. Calcio total (CaT) 10,2±0,5 mg/dl, Calcio iónico (Cai) 5,27±0,46 mg/dl, 25OHD: 37,4±13,7 ng/ml y PTH (Eclia): 82,2 (73,8-102,3) pg/ml. La RV del grupo HPP macheada con mujeres por edad y factores de RCV fue 10,5 (8,7-15) vs. 8,5 (7,2-9,6) m/s $p = 0,0001$. Cuando analizamos las distintas variables según los diferentes cuartiles de la RV, encontramos que las pacientes del cuarto cuartil (RV > 14 m/s) tenían una edad significativamente mayor: 71 años (65-75) $p = 0,002$, un mayor IMC 28 (23,2-31,1) $p = 0,022$ y también niveles significativamente

más altos de PTH 138 (85,8-217,3) $p=0,027$. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los factores de RCV en los distintos cuartiles. Por otro lado, al analizar las variables según los cuartiles de PTH encontramos una RV significativamente más alta 13,5 m/s (10-15) $p=0,05$, un nivel significativamente menor de 25OHD 21,7 ng/ml (18,4-25,2) $p=0,002$, una calcemia significativamente más alta $10,7\pm 0,6$ $p=0,009$ y la incidencia de HTA significativamente mayor $p=0,045$. Pudo establecerse, además, una correlación positiva entre la RV con edad $r=0,478$ $p=0,002$, PTH $r=0,42$ $p=0,007$ y CaT $r=0,40$ $p=0,011$ y negativa con 25OHD $r=0,478$ $p=0,002$. Respecto de PTH correlacionó también positivamente con IMVI $r=0,769$ $p=0,003$ e IMVI /h 2,7 $r=0,650$ $p=0,022$. Conclusiones: los pacientes con HPP tienen mayor RV que los controles con RCV similar, probablemente relacionada con los valores de PTH y de calcemia, pero no de TA. Además, encontramos una mayor incidencia de HTA con niveles más altos de PTH y los niveles de PTH se correlacionaron en forma positiva y significativa con el IMVI, lo que podría implicar una morbimortalidad CV aumentada. Estos datos deberían considerarse al decidir la cirugía, en una población sin criterios quirúrgicos definidos según las guías actuales.

CL 27. Análisis etiológico e impacto del hipoparatiroidismo en calidad de vida

Tormo S, Cabrera S, Ledesma MV, Jarrín Reliche S, Serrano C, Rodríguez P, Giacoia E

Servicio de Endocrinología y Bioquímica. Hospital Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: el hipoparatiroidismo está caracterizado por hipocalcemia y parathormona (PTH) baja o inadecuada. Su causa más común es la postquirúrgica. El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo consiste en suplementos orales de calcio y formas activas de vitamina D. Este se asocia con un control incompleto de los síntomas y pobre bienestar, lo que sugiere que hay una reducción de calidad de vida en los pacientes. Objetivos: evaluar las etiologías del hipoparatiroidismo y analizar calidad de vida utilizando cuestionario SF-36 en la presente serie. Materiales y métodos: se analizaron pacientes con hipoparatiroidismo evaluados entre 2015 y 2018. Se consideró hipoparatiroidismo: calcemia (Ca) $< 8.5\text{mg/dl}$ con normoalbuminemia y PTH baja o inadecuada (Quimioluminiscencia, segunda generación, Beckman Coulter), en dos determinaciones. Definimos hipoparatiroidismo definitivo cuando el trastorno permanecía más de 6 meses. Se solicitó completar formulario SF-36 validado en la Argentina con 36 ítems agrupados en 8 escalas para evaluar calidad de vida. Para el análisis estadístico se calculó media o mediana según la distribución de las variables con sus medidas de dispersión, se compararon los grupos con el test de U de Mann Whitney, test de χ^2 , test de Fisher, ANOVA y correlación de Pearson. Resultados: en un período de 3 años se analizaron 45 pacientes con hipoparatiroidismo. De ellos, 37 (82%) eran mujeres. La edad media fue $47,1\pm 13,9$ (19-76) años. En el 86,6% (39/45), la causa fue postquirúrgica [79,4% (31/39) definitivo y 20,6% (8/39) transitorios]. El 89,7% de estos pacientes fueron mujeres. En el 13,4% (6/45), la causa fue no quirúrgica (2 DiGeorge, 3 autoinmunes, 1 idiopático). El 66,6% de estos pacientes fueron varones. Al comparar la edad considerando la etiología, esta fue mayor en pacientes con causa postquirúrgica [$48\pm 2,5$ vs. $33,7\pm 2,5$ años; ($p=0,01$)]. Los pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico presentaron valores de calcemia más bajos ($p<0,02$), de fosfatemia más elevados ($p<0,02$) y menor requerimiento de calcio ($p<0,005$) y calcitriol ($p<0,001$). La fosfatemia fue predictor de hipoparatiroidismo definitivo. El 73% (33/45) de los pacientes completaron el SF-36. Las mayores dificultades se presentaron en el rol físico ($n=41$), en salud general ($n=46$) y rol emocional ($n=48$), teniendo como parámetro que la población general tiene una media de 50 normal. Conclusión: el hipo-



paratiroidismo postquirúrgico fue la etiología más común y el sexo femenino, el más frecuente. La fosfatemia fue predictora de evolución hacia definitivos. Los no quirúrgicos fueron pacientes masculinos, más jóvenes y con menor requerimiento de calcio y calcitriol. La encuesta SF-36 mostró que el hipoparatiroidismo presenta impacto en el rol físico, salud general y rol emocional de los pacientes.

CL 28. Respuesta ósea cortical y trabecular en fémur proximal de mujeres con osteoporosis tratadas con denosumab utilizando técnicas de modelado 3D obtenidas por DXA

Cons-Molina F,¹ Bejarano L,¹ Feuchter M,¹ Wiluzanski D,² Altieri C,² Romero E,² Mansur JL,³ Martelli Y,⁴ Humbert L⁴

¹Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali, México. ²CENTROSEO, Montevideo, Uruguay. ³Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Argentina. ⁴Galgo Medical, Barcelona, España.

El 3D-Shaper es una nueva aplicación que proporciona una reconstrucción en 3D del fémur proximal a partir de una densitometría areal (aDXA) adquirida en forma estándar con un densitómetro convencional. Realiza análisis 3D del hueso cortical y trabecular y con alta exactitud en comparación con QCT3. Objetivos: 1) Analizar cambios en densidad ósea volumétrica (vDMO) en regiones de hueso trabecular y cortical después de 2 años con DmAb en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas (OpPM) que fueron tratadas con denosumab (Dmab), o que no recibieron tratamiento durante 2 años. 2) Comparar los cambios en densidad mineral ósea areal (aDMO) y vDMO. 3) Establecer las diferencias en ganancia de vDMO en pacientes que fueron tratadas previamente con otros fármacos antiosteoporosis y en pacientes que recibieron Dmab como 1.º fármaco (*naïve* a tratamiento). 4) Analizar la respuesta dividiendo a las pacientes en terciles según su vDMO. Métodos: análisis retrospectivo 130 pacientes con OpPM. Las tratadas con Dmab (n=100) divididas en sin y con tratamientos previos: Dmab *naïve* (n=50); Dmab pretrat. (n=50). Se incluyó además a un grupo de pacientes sin Tx antiosteoporosis SinTrat (n=30). Las pacientes procedían de México, Uruguay y Argentina. Todos los estudios DXA fueron adquiridos empleando equipos GE-Prodigy en los 3 centros participantes y los estudios fueron centralizados vía electrónica en Mexicali, México. Se evaluó: 1) DMO volumétrica trabecular total (vDMOTrab), en mg/cm³ (indicador de resistencia trabecular); 2) densidad superficial cortical (CSD), en mg/cm² (espesor cortical × vDMO cortical, relacionado con resistencia cortical) y 3) la DMO volumétrica integral (vDMOInt), en mg/cm³ (mide ambos componentes), utilizando un *software* 3D-Shaper ver2.6 (Galgo Medical, España). Los cambios observados a 2 años se evaluaron en términos de % de cambio en vDMO. Se utilizó una prueba de t-Student pareada para comparar los parámetros desde la línea base. Resultados: después de 2 años, en el grupo SinTrat, se observó una disminución significativa en todos los parámetros 3D cuando se comparó con la línea base, adicionalmente a una disminución de aDMO. Con Dmab se observó una mayor respuesta trabecular en el grupo Dmab *naïve* (6,9%) vs. Dmab Pretrat (2,4%). Los otros parámetros (CSD, vDMO integral y aDMO) aumentaron igualmente en ambos grupos. La respuesta al tratamiento fue analizada en ambos grupos Dmab dividiendo en terciles la vDMO en línea base (bajo, medio, alto) para todos los parámetros 3D; se observó solo en el grupo Dmab *naïve* una mayor respuesta en aquellos del tercil más bajo vs. medio y alto (vDMOTrab 13,3%, 4,0%, 0,2%), CSD 6,2%, 2,2%, 1,3%), vDMOInt (5,7%, 2,5%, 0,1%). Por otra parte, el grupo Dmab Pretrat no mostró diferencias entre terciles en respuesta al tratamiento. Conclusiones: se observaron aumentos significativos en vDMO en compartimientos cortical

y trabecular en grupos Dmab. El hallazgo de una respuesta volumétrica más pronunciada al tratamiento en los Dmab sin tratamiento previo y en los del tercil inferior de densidad sugiere que la identificación de los pacientes puede proporcionar un tratamiento personalizado en este subgrupo de pacientes con riesgo alto de fractura.

CL 29. Tratamiento hormonal cruzado en transgénero varón: su efecto sobre hueso y composición corporal a corto plazo

Abdala R,¹ Nagelberg A², Zanchetta MB,¹ Silveira F,¹ Sesta M,¹ Vera M²

¹IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas). ²Div. Endocrinología Hospital Carlos G. Durand. Buenos Aires, Argentina.

Se denomina transgénero varón (TV) a una mujer biológica con identidad de género masculino. Para obtener caracteres sexuales secundarios del género autopercibido se puede recurrir al tratamiento hormonal cruzado (THC), a la cirugía de reafirmación genital o a ambos. Para el THC se utilizan diferentes formas farmacéuticas de testosterona; en nuestro medio se hallan disponibles el gel y la solución parenteral. El impacto del THC sobre el músculo y hueso es materia de estudio. Objetivos: evaluar las modificaciones que se producen a corto plazo con el THC en la composición corporal y densidad mineral ósea (DMO) en TV. Objetivo secundario: determinar si existen incrementos en la fuerza muscular luego del THC. Materiales y métodos: estudio de diseño prospectivo donde se incluyeron 9 pacientes TV en condiciones de comenzar THC. Todos ellos debían ser eugonádicos. Un equipo Lunar Prodigy[®] fue utilizado para la determinación de la composición corporal y de la DMO. Los parámetros que se midieron fueron: masa muscular de brazos, masa muscular de piernas, masa muscular apendicular o MMA, porcentaje de grasa total, distribución de la grasa mediante índice androide/ginoide, contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral de cuerpo entero, DMO de CL y CF. Para la medición de la fuerza se utilizó dinamometría de mano (*hand-grip*) y se aplicó el mejor valor de tres determinaciones de cada puño. El preparado de testosterona utilizado en cada paciente se eligió sobre la base de la disponibilidad y aceptación. Todas estas determinaciones fueron realizadas de manera basal. A partir de los 6 meses posteriores al primer control de laboratorio se solicitó repetir el estudio, siempre y cuando estuvieran dentro del objetivo bioquímico (valores de testosterona en rango masculino). El primer control de laboratorio fue realizado entre los 2 y 5 meses dependiendo del preparado utilizado. La significancia estadística se consideró con una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0[®]. Las muestras pareadas fueron evaluadas mediante test t de Student y Wilcoxon para aquellas sin distribución normal. Resultados: la edad media fue de 26 años (22 a 44) y el BMI basal 25,5 kg/m². Los valores hormonales basales de testosterona fueron de 0,4 ng/ml (VN: 3 a 9) para luego incrementar a 7,9 ng/ml. Los valores basales de gonadotrofinas fueron: FSH 5,71 mUI/ml (1,5 a 7) y LH 4,73 mUI/ml (1,1 a 9). Seis pacientes recibieron undecanoato de testosterona y 3 pacientes gel de testosterona. El tiempo medio de la segunda densitometría fue a los 11 meses, con un rango de 6 a 18 meses. Luego de iniciar el THC se observó incremento en: masa muscular apendicular 16,443 a 18,409 kg, fuerza de puño derecho 32 a 37 kg, fuerza de puño izquierdo 31 a 35 kg, DMO en CL 1.236 a 1,269 g/cm², todas estas variables ($p < 0,05$). También se observaron incrementos en la DMO de CF y cadera total pero no alcanzó significancia estadística, al igual que los cambios en la distribución de la grasa. Conclusiones: observamos incrementos significativos en la DMO, masa y fuerza muscular posterior al THC en TV. Podemos inferir que existe un efecto beneficioso de la testosterona o sus productos del metabolismo sobre el hueso



y músculo biológicamente femenino. Estos cambios se observaron ya a corto plazo de iniciar testosterona. Dado que habitualmente el THC puede extenderse por varias décadas, resulta importante evaluar su efecto sobre los parámetros estudiados a largo plazo.

CL 30. Prevalencia de sarcopenia en pacientes con IRC según diferentes definiciones

Abdala R, Del Valle E, Negri A, Zanchetta MB, Silveira F, Costa Rocha ME, Dalto J, Pinissi L IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas). Buenos Aires, Argentina.

Durante el proceso de envejecimiento se producen diferentes modificaciones en la composición corporal y función muscular. Esta pérdida de tejido magro que se produce con el envejecimiento fue acuñada por Irwin Rosemberg en 1989 como sarcopenia. Existen varios criterios para definirla, de acuerdo con los instrumentos utilizados para evaluar la masa y función musculares. La IRC constituye una causa secundaria de sarcopenia, ya que predispone un estado catabólico. Objetivo: determinar la prevalencia de sarcopenia en pacientes con IRC hemodializados, utilizando dos definiciones propuestas. Objetivo secundario: evaluar el impacto de la HD sobre el músculo y su función. Materiales y métodos: estudio transversal observacional descriptivo y analítico donde se evaluaron 103 pacientes prevalentes en diálisis. Todas las pruebas fueron realizadas entre la 2.^a y 3.^a sesión de HD trisemanal. Se determinaron por DXA: masa muscular apendicular (MMA en kg), índice de masa muscular esquelética o IMME (MMA/t2), masa grasa (%), índice androide/ginoide (A/G), DMO corporal total y contenido mineral óseo. La fuerza muscular (kg) fue evaluada en el brazo sin fístula, mediante dinamometría de mano (*hand-grip*). Las medidas de rendimiento físico que se evaluaron fueron: caminata de 4 metros y la prueba de sentarse y levantarse de la silla. El diagnóstico de sarcopenia se estableció según los criterios propuestos por dos consensos: 1.^{er} Consenso Europeo (EWGSOP) en el año 2010: IMME <7,26 kg/m² para hombres (H) y <5,5 kg/m en mujeres (M) acompañado de menor fuerza muscular (<30 kg en H y <20 kg en M) y menor rendimiento físico, 2.^o Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) MMA/IMC <0,789 en H y < 0,512 en M asociado a disminución de la fuerza muscular (<26 kg en H y < 16 kg en M). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el Test de Student y el test Wilcoxon Signed Rank para aquellas variables que no tenían distribución normal. La significancia estadística se consideró con una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0[®]. Resultados: la edad media en H (N: 61) fue 53,7 y en M (N: 42) 57,7 años. En H: el tiempo medio de diálisis fue de 4,5 años. La prevalencia de sarcopenia fue de 28% para EWGSOP y 15% para NIH. Los H con sarcopenia presentaron menor peso (71,1 vs. 81,3 kg), BMI (24,5 vs. 28,1), MMA (20,427 vs. 22,958 kg) y menor fuerza muscular (25 vs. 34 kg). Todas estas con una $p < 0,01$. En M: el tiempo medio de diálisis fue de 3,9 años con una prevalencia de sarcopenia de 31% para EWGSOP y 22% para NIH. Las M con sarcopenia tenían menor peso (52,6 vs. 66,2 kg), BMI (21,6 vs. 27,6), MMA (12,357 vs. 15,210 kg), masa grasa (33,7 vs. 41%) y menor índice A/G (0,79 vs. 0,99). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas $p < 0,05$. Conclusiones: la prevalencia de sarcopenia varió de acuerdo con cada consenso. El propuesto por NIH presenta criterios más estrictos y corrige la MMA por el IMC. Observamos correlaciones positivas entre la MMA y el IMC, que podrían justificar su utilidad. En la población general encontramos una prevalencia de sarcopenia para EWGSOP cercana al 20%, inferior a lo que observamos en IRC (30%). Además, evidenciamos un importante compromiso muscular en IRC. No existen datos en nuestro país en esta población y la literatura mundial sigue siendo escasa. Por lo tanto, caracterizar a los pacientes en HD como población de riesgo nos permitirá estrategias futuras para prevenir esta condición.

CL 31. Niveles de vitamina D en niños de Río Turbio y su relación a presencia de caries, dolor en miembros inferiores y talo valgo

Aguirre M,¹ Costanzo PR,² Giacoia E,³ Mansur JL⁴

¹Universidad Nacional de la Patagonia Austral, UNPA-UART y Hospital de la Cuenca Carbonífera de Río Turbio, Santa Cruz. ²Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO), CABA. ³Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Posadas, El Palomar. ⁴Centro de Endocrinología y Osteoporosis CEO, La Plata, Argentina.

El estatus de vitamina D tiene directa relación con la latitud geográfica y la exposición solar. Escasos trabajos han evaluado niveles de vitamina D en el sur argentino y las consecuencias del déficit. Objetivos: 1) Evaluar el nivel de 25OHvitamina D (25OHD) en población pediátrica de Río Turbio, localidad de la provincia de Santa Cruz, ubicada a 52° de latitud sur. 2) Registrar la prevalencia de eventos esqueléticos y dentarios y la posible relación con el déficit. Sujetos y métodos: se evaluó el nivel de 25OHD en 242 niños (110 mujeres y 132 varones), de 6 meses a 12 años de edad (5,6±3,6 años), que concurren a la consulta ambulatoria pediátrica por control de salud en Río Turbio, Santa Cruz. Se midieron 25OHD (QLDiasorin®), calcio (Ca), fosfatasa alcalina (FA) (colorimétricos) y fosfatemia (P) (UV). Se consideró “deseable” un valor de 25OHD ≥20 ng/ml. Se invitó a los padres a responder a un cuestionario con síntomas asociados inespecíficos. Análisis estadístico: test de t para muestras no apareadas y Chi cuadrado. Resultados: el nivel de 25OHD de la población evaluada fue: 20,6±6,9 ng/ml. El 47,5% (n=115) de los niños tuvo niveles de 25OHD <20 ng/ml, 42,2% (n=102) entre 20 y 30 ng/ml y 10,3% (n=25) >30 ng/ml. Presentaban obesidad 37 niños, pero no hubo diferencias en los niveles de 25OHD entre obesos y no obesos: 20,6±7,1 vs 20,4±6,2 ng/ml, p=ns. Los valores de Ca y P fueron normales. El 26,5% (n=64) presentó valores de FA elevados. Síntomas asociados: caries: 52,1% (n=126), dolor de miembros inferiores (dolor MI): 33,1% (n=80), erupción dental retrasada: 28,1% (n=68), desviaciones en miembro inferior/talo valgo (DMI/TV) 26,9% (n=65) y escoliosis: 12,0% (n=29). Ninguno presentó signos clínicos de raquitismo. Al comparar valores de 25OHD según la presencia de cada evento (no vs.sí): caries 21,5±7,1 vs. 19,6±6,7 ng/ml, p=0,0336; dolor MI 16,8±5,6 vs. 22,4±6,8 ng/ml, p<0,0001; erupción dentaria retardada 21,7±7,2 vs. 20,1±6,8 ng/ml, p=0,11; DMI/TV: 19,0±5,9 vs. 21,1±7,2ng/ml, p=0,0173 y escoliosis: 18,3±5,5 vs. 20,9±7,1 ng/ml, p=0,0606. Al evaluar los niveles de 25OHD según estación, el valor fue significativamente menor en invierno (16,2±5,4 ng/ml) que en las demás estaciones (vs. otoño p=0,0004, vs. primavera p=0,013 y vs. verano p<0,001), y en otoño (20,8±6,3 ng/ml) y en primavera (20,2±7,9 ng/ml) comparado con verano (23,3±6,2 ng/ml), p=0,02 y p=0,019, respectivamente. Los niños con 25OHD≥20 ng/ml tuvieron menos caries (46,4%) que los niños con 25OHD <20 ng/ml (59,1%), p=0,03. Conclusión: la mitad de los niños evaluados en Río Turbio presentaron niveles <20 ng/ml, esto se relacionó con la presencia de caries, dolores en miembros inferiores y talo valgo. Sin embargo, se necesitan más estudios para demostrar nuestros resultados.

CL 32. Hueso-estrona: una relación no tan conocida

Crescitelli MC, Rauschemberger MB, Massheimer V

Cátedra de Bioquímica Clínica II - INBIOSUR (UNS-CONICET). Bahía Blanca, Argentina

Introducción: es sabido que la disminución de niveles de estrógenos durante la menopausia impacta negativamente en la remodelación ósea. Durante esta etapa, si bien los niveles circulantes de estradiol (E₂) son considerablemente bajos, los de estrona (E₁) se mantienen debido a



su síntesis periférica y representan la mayor fuente de estrógenos circulantes. E_1 es el segundo estrógeno de producción ovárica con actividad biológica relevante. Aun cuando el impacto óseo del E_2 ha sido ampliamente investigado, poco se sabe sobre la acción celular y molecular de E_1 . Objetivo: el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto óseo de E_1 , específicamente sobre la modulación de maduración de osteoblastos. Resultados: como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de osteoblastos (OB) de calvaria de ratas Wistar neonatas, aislados por digestión enzimática. Los OB fueron cultivados de 3 a 15 días y expuestos *in vitro* a distintas concentraciones de E_1 (10^{-8} M- 10^{-10} M) durante las últimas 48 horas. La caracterización de los cultivos, realizada por ensayo RT-PCR y resuelta por electroforesis en gel de agarosa y tinción con bromuro de etidio, mostró un elevado nivel de expresión de los factores transcripcionales Runx-2 y BMP-2 (marcadores óseos), así como también de los dos tipos de RE, α y β . En tiempos cortos de cultivo (3-5 d), E_1 aumentó dos veces ($p < 0,05$) los niveles de ARNm de Runx-2, sin observarse cambios en la expresión de BMP-2. La hormona estimuló significativamente la producción de NO, medida por el método colorimétrico de Griess, a los 5 minutos de tratamiento ($31,53 \pm 7,32$ vs. $15,30 \pm 3,91$, E_1 vs. C, nmoles/mg proteína, $p < 0,001$). A tiempos mayores de cultivo (15 d), E_1 estimuló la proliferación celular, evaluada por el ensayo de conversión de MTT (38% s/C, $p < 0,05$) y confirmada por conteo celular (41% s/C, $p < 0,05$). El efecto se vio revertido al realizar el ensayo en presencia de ICI182780 (antagonista del RE) y los compuestos NAME y PD98058 (inhibidores de las vías NOS y MAPK, respectivamente). Se demostró que los OB maduros exhiben niveles altos de actividad de FAL (medido en medio de cultivo y lisados de OB, usando ensayos enzimáticos) y depósito de calcio extracelular (tinción con rojo de alizarina). Al evaluar el efecto de E_1 en ambos parámetros, observamos que el esteroide aumentó la actividad FAL ($22,80 \pm 2,60$ vs. $16,05 \pm 4,90$, E_1 vs. C, UI/ μ g proteína, $p < 0,001$) y el número y tamaño de núcleos de calcificación en la matriz extracelular (21% s/C, $p < 0,05$), con mayores efectos a tiempos mayores de cultivo. En concordancia con este resultado, observamos descensos marcados del contenido de calcio en medio de cultivo ($35,5 \pm 8,5$ vs. $78,3 \pm 11,1$, E_1 vs. C, μ g calcio/mg proteína, método colorimétrico de o-cresolftalein complexona, $p < 0,001$). Empleando la tinción de rojo sirio evidenciamos que E_1 incrementó el depósito de colágeno extracelular ($\uparrow 15\%$ s/C, $p < 0,05$, 15 d). Resultados similares a los observados con la hormona se obtuvieron cuando el tratamiento de OB fue realizado con el modulador selectivo del receptor de estrógenos raloxifeno, corroborando la participación del RE en todos estos eventos. En conclusión, los resultados presentados sugieren que la estrona exhibe una acción positiva sobre el hueso, promoviendo la osteoblastogénesis a través de mecanismos que involucran al RE, Runx-2 y las vías de señalización de NOS y MAPK.

CL 33. Efecto de los polimerosomas con vitamina D sobre la viabilidad de macrófagos en cultivo

Besada LN,^{1,2} Cortizo MS,² Cortizo AM.¹

¹LIOMM, Departamento de Cs. Biológicas, Facultad de Cs. Exactas, UNLP, La Plata, Argentina.

²INIFTA, Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, CCT- La Plata, CONICET CC 16, Suc. 4. Argentina.

La vitamina D desempeña un papel clave en la homeostasis mineral, ejerce efectos potentes sobre el crecimiento y la diferenciación celular y modula la respuesta inmunitaria. La deficiencia de vitamina D está asociada a enfermedades óseas, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer y también enfermedades autoinmunes.¹ Los sistemas de liberación controlada de

droga son métodos innovadores en el área farmacéutica, para mejorar la biodisponibilidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos transportados. Los polimerosomas son vesículas constituidas por copolímeros en bloque anfífilos, que poseen la capacidad de encapsular tanto una droga hidrofílica como una hidrofóbica. Además, son más estables comparados con los liposomas.² Nuestro grupo trabaja desde hace un tiempo en un proyecto de polimerosomas como sistema de liberación controlado de drogas, diseñado en varias etapas. En primer lugar, sintetizar y caracterizar los polimerosomas a partir de un copolímero tribloque. En segundo lugar, encapsular vitamina D y Oil Red, una droga hidrofóbica modelo, en las vesículas previamente sintetizadas y realizar ensayos de viabilidad celular con una línea de macrófagos. Y por último, evaluar la liberación de la vitamina D en el tiempo y sus efectos celulares. En el presente trabajo utilizamos los polimerosomas sintetizados y caracterizados previamente para encapsular vitamina D y Oil Red (utilizado como una droga hidrofóbica modelo). Evaluamos el diámetro promedio de las vesículas cargadas mediante dispersión dinámica de luz (DLS) y además estudiamos la viabilidad de macrófagos murinos RAW 264.7 en presencia de diferentes concentraciones de polimerosomas sin cargar y cargados (5 µg/ml, 10 µg/ml y 15 µg/ml) luego de 24 horas de cultivo a través de un ensayo de MTT. Los resultados de DLS mostraron un tamaño de 119±1 nm para los polimerosomas sin cargar, mientras que para las vesículas que encapsularon vitamina D y Oil Red fueron 198±7 nm y 209±7 nm, respectivamente. Los ensayos de viabilidad mostraron que los polimerosomas vacíos o cargados con vitamina D no afectan la viabilidad celular a las concentraciones ensayadas. Por otro lado, los polimerosomas cargados con Oil Red mostraron una disminución estadísticamente significativa (20-30% del control, $p < 0,001$) a todas las concentraciones estudiadas en este ensayo. Podemos concluir que el sistema desarrollado sería adecuado como sistema de liberación controlada de drogas hidrofóbicas.

Referencias

1. Heaney RP. Vitamina D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5):1535-41.
2. Lee JS, Feijen J. Polymersomes for drug delivery: design, formation and characterization. *J Control Release* 2012; 161:473-83

CL 34. Efecto a corto plazo de la diabetes tipo 1 sobre el cartílago metafisario y el hueso subcondral. Evaluación histomorfométrica y de la expresión inmunohistoquímica de Runx-2.

Sánchez LM, Vázquez MC, Bertinelli MI, Lacave M, Ubios AM, Bozal CB

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, UBA. Argentina.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de alta prevalencia con impacto negativo sobre el esqueleto. No solo altera la estructura ósea sino también afecta el crecimiento longitudinal de los huesos produciendo un retraso del crecimiento. En un trabajo previo en nuestro laboratorio observamos que, luego de seis semanas de la inducción de la diabetes, el volumen del hueso subcondral tibial y el ancho del cartílago metafisario disminuyeron significativamente en los animales experimentales respecto de los controles. En tanto la diferenciación de condrocitos está regulada por factores de transcripción como el *Runt-related transcription factor* Runx-2, el principal activador transcripcional de la condrogénesis y la osteogénesis, es posible que el retraso del crecimiento óseo resulte de una alteración temprana de la función del cartílago de crecimiento y la expresión de Runx-2. El objetivo del presente estudio fue evaluar el cartílago de crecimiento y el hueso subcondral de las tibias de ratas poco después de inducir experimental-



mente un cuadro de diabetes tipo 1. Se utilizaron en el estudio ratas Wistar machos de 3 meses de edad, divididas en dos grupos: T1DG (grupo diabético tipo 1 n=8) y CG (grupo control Sham n=8). La diabetes experimental se indujo con una única inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de peso corporal de estreptozotocina (STZ), generando una condición de hiperglucemia grave y permanente, comparable al estado de diabetes tipo 1. Los animales control recibieron un volumen equivalente de *buffer* citrato. La eutanasia se realizó siete días después del inicio del experimento. Se extrajeron las tibias, se descalcificaron con EDTA durante 60 días a 4°C y se procesaron histológica e inmunohistoquímicamente para detectar Runx-2. Los parámetros evaluados fueron: altura del cartílago de crecimiento (en μm) (zonas evaluadas: R: reposo, P: proliferación, H: hipertrofia), número de condrocitos ($n/\mu\text{m}^2$), volumen de hueso subcondral (VO: en μm^2), superficie trabecular (BS: en μm^2), número de trabéculas (TB.TN), separación trabecular (TB.SP), porcentaje de células Runx-2 positivas (Runx-2-C+%). Comparación estadística: prueba t de Student, $p < 0,05$. Resultados: en los animales del T1DG observamos una disminución significativa de la altura del cartílago metafisario ($p = 0,004$, CG: $507,84 \pm 28,48$; T1DG: $436,36 \pm 32,16$) con cambios de altura en las distintas zonas, y con disminución significativa en el número de condrocitos totales ($p = 0,0003$, CG: $240,16 \pm 29,35$; T1DG: $156 \pm 17,39$) como consecuencia de la disminución significativa del número de condrocitos en la zona P ($p = 0,0004$, CG: $176,5 \pm 30,72$, T1CG: $96,8 \pm 11,43$). El análisis inmunohistoquímico mostró una subexpresión de Runx-2 en los condrocitos. Los parámetros histomorfométricos del hueso subcondral no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Discusión: nuestros resultados muestran que, a 7 días de establecido el cuadro hiperglucémico, se manifiestan alteraciones en el cartílago metafisario sin evidenciarse aún en el hueso subcondral. Estos cambios podrían estar alterando el mecanismo de osificación endocondral, lo cual se asocia a la condición de osteopenia que genera el cuadro diabético a más largo plazo. Estos resultados ayudarían a esclarecer las causas del retardo en el crecimiento longitudinal de los huesos. UBACyT 20020130100270BA.

CL 35. Descripción de 55 pacientes con hipoparatiroidismo

Zanchetta MB, Spivacow R, Robbiani D

IDIM. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara caracterizada por hipocalcemia y niveles inadecuados o ausentes de PTH. Se asocia con aumento de riesgo de varias complicaciones, pero los datos sobre la historia natural de la enfermedad y su correcto manejo son escasos. Objetivo: describir las características clínicas y las complicaciones en un grupo de pacientes con hipoparatiroidismo seguidos en nuestra Institución. Secundariamente, describir cuántos pacientes cumplen con las recomendaciones de las guías internacionales para el tratamiento con rhPTH(1-84).¹ Materiales y métodos: fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo de más de 6 meses de evolución que concurrieron a la consulta entre junio de 2013 y diciembre de 2017. Las variables consignadas fueron: edad, edad al diagnóstico, sexo, etiología, antecedentes de fracturas, tratamiento recibido y dosis, complicaciones renales, valores bioquímicos y densitométricos, calcificaciones de tejidos blandos, convulsiones y hospitalizaciones. Resultados: se incluyeron 55 pacientes con hipoparatiroidismo; la edad media fue de $49,1 \pm 16,3$ años; 46/55 eran mujeres. Todos los pacientes estaban recibiendo suplementos de calcio y calcitriol. El 87,2% de los pacientes eran de etiología postquirúrgica, 3/55 presentaban síndrome de DiGeorge, uno era autoinmune, uno pseudohipoparatiroidismo

y dos de causa desconocida. Los valores de calcio fueron $8,5 \pm 0,7$ mg/dl ($n=53$) en las mujeres, $8,1 \pm 0,7$ mg/dl en varones, con diferencia significativa entre ambos géneros ($p=0,02$). El fósforo en el grupo total fue $4,9 \pm 1$ mg/dl y la PTH $15,4 \pm 7,2$ pg/dl ($n=25$). Los valores de vitamina D eran de $35,2 \pm 12,8$ ($n=37$), los de magnesio $1,8 \pm 0,2$ mg/dl ($n=28$) y la calciuria $229,7 \pm 175$ mg/24 h ($n=22$). Todos los valores densitométricos se encontraban dentro del rango normal para la edad (*T-score* $0,4 \pm 2,3$ ($n=9$) en columna, $0,5 \pm 1,3$ ($n=9$) en cuello femoral y $-0,4 \pm 1,2$ ($n=6$) en cadera total. 9/55 (16,3%) tenían historia de hipocalcemia con requerimiento de hospitalización (por abandono del tratamiento, titulación de dosis o intercurencia infecciosa). 3/55 tenían historia de fracturas (muñeca, cadera bilateral y tibia, las últimas dos en pacientes con síndrome de DiGeorge). 3/55 registraban historia de convulsiones. Solo 14/55 (25,4%) tenían realizada ecografía renal y en tres de ellos (21,4%) se evidenciaron cálculos renales. El 65% (36/55) tenían estudiada la calciuria de 24 horas y la mitad presentaba hipercalciuria. Solo 4/55 pacientes tenían imagen cerebral y dos de ellos presentaban evidencia de calcificaciones de ganglios de la base. Finalmente, 19/55 cumplían criterios de tratamiento con rhPTH (1-84) según las guías internacionales, la mayoría (13) porque su requerimiento de calcio era mayor de 2.5 g por día. Conclusión: a pesar de que estos pacientes estaban siendo seguidos en una institución con experiencia en el tratamiento de patologías óseas, el manejo clínico era muy heterogéneo y probablemente insuficiente para evaluar la totalidad de complicaciones potenciales de esta enfermedad crónica. El tratamiento con rhPTH no está aún disponible en la Argentina pero un alto porcentaje de pacientes cumplirían con los criterios internacionales. Conocer nuestro manejo médico actual y sus falencias es el primer paso para mejorarlo en el futuro.

1. Brandi ML. *JCEM* 2016; 101(6):2273-83.

CL 36. Variaciones fisiológicas del eje anatómico normal de miembro inferior a través de la medición del ángulo femorotibial en la población infantil. Influencia de músculos antigravitacionales

Cabral ME,¹ Gonzales Díaz GD,¹ Baleis R,¹ Gavini AA,¹ Chiorazo CL,¹ Furno Sola O,¹ Garuti G,¹ Nuesch D,¹ Pezzotto SM,^{2,3} Feldman S^{1,3,4}

¹LABOATEM - Área Crecimiento y Desarrollo. ²Área Metodología de la Investigación. ³CIUNR.

⁴CONICET. Fac. Cs. Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

El ángulo femorotibial (AFT), comprendido entre la diáfisis del fémur y la tibia, podría sufrir modificaciones que acompañan a la alineación normal del eje anatómico del miembro inferior (MI) en el plano frontal. En el inicio de la marcha aparece una separación normal de las rodillas (*genu varo*) que progresa a un acercamiento de estas (*genu valgo*), el que *a posteriori* debería corregirse espontáneamente; este proceso podría ser influenciado por la acción de músculos antigravitatorios. Se propone investigar, con fines predictivos, los cambios angulares del eje de MI a través del análisis de la potencial asociación entre AFT y edad, en posturas con diferente actividad muscular en la población infantil que cumple con parámetros antropométricos normales vigentes. Las unidades de análisis fueron 178 niños, 81 varones (edad media: $89,4 \pm 32,3$ meses) y 97 mujeres (edad media: $66,3 \pm 35,8$ meses), sin patología osteomusculoarticular. Para investigar el eje normal se midieron: distancia intermaleolar interna (DIM) comprendida entre las caras internas de los maléolos tibiales y distancia intercondílea femoral interna (DICFI) comprendida entre las carillas internas de los cóndilos femorales, mediante la utilización del instrumento IMADEM (Instrumento de Medición Antropométrico de Miembros desarrollado previamente por nosotros). Se determinó el AFT, con goniómetro *Prohab modelo U32100*[®], en ambos MI en



las posiciones de pie: AFT-*Genu proximal* (GP): con acercamiento de pies y caras internas de rodillas (acción activa de músculos antigravitatorios) y AFT-Pedio Lateral (PL): con separación de pies por una distancia análoga a la comprendida entre ambas articulaciones coxofemorales (mínima actividad de músculos antigravitatorios). Posteriormente se analizó la asociación de c/ AFT vs. edad en niños que solamente habrían alcanzado la alineación postural correcta. Para ello se utilizaron como criterios de inclusión: DIM inferior a 5 cm; DICFI entre 0 y 5 cm; AFT entre 15° y 5°, simétrico en ambos MI. Se realizaron análisis de regresión AFT vs. edad. Se calcularon los coeficientes de determinación (R^2) y sus correspondientes valores p . Resultados: alcanzaron la alineación postural correcta 33 varones (40,7%) y 24 mujeres (24,7%). Se estableció la regresión polinómica (cuadrática) como el modelo con mejor ajuste. Varones: AFT-GP Derecho (D) vs. edad: $R^2=0,59$ ($p=0,009$); AFT-GP Izquierdo (I) vs. edad: $R^2=0,66$ ($p=0,0075$); AFT-PL (D) vs. edad: $R^2=0,80$ ($p=0,0002$); AFT-PL (I) vs. edad: $R^2=0,70$ ($p=0,0001$). Mujeres: AFT-GP (D) vs. edad: $R^2=0,58$ ($p=0,0069$); AFT-GP (I) vs. edad: $R^2=0,59$ ($p=0,0034$); AFT-PL (D) vs. edad: $R^2=0,74$ ($p<0,0001$); AFT-PL (I) vs. edad: $R^2=0,71$ ($p<0,0001$). El 75,3% de las mujeres y el 59,8% de los varones estudiados no alcanzaron el eje anatómico normal de MI. Conclusión: AFT-PL y AFT-GP representan medidas antropométricas fidedignas de la alineación angular de MI en varones y mujeres que han alcanzado la actitud postural correcta según criterios antropométricos actuales. Las variaciones del AFT-PL tendrían mejor significado estadístico que el AFT-GP; esto revelaría la influencia de la acción de músculos antigravitacionales sobre el eje óseo anatómico. Dado que una amplia población no alcanzó el eje normal de MI, estamos actualmente profundizando el estudio de otros factores que condicionarían al esqueleto óseo impactando negativamente en el desarrollo normal, pudiendo ser un alerta el tipo y grado de actividad física desarrollada por los niños.

CL 37. Masa ósea y muscular en pacientes con artritis reumatoidea

Brance ML,^{1,2} Pons-Estel BA,³ Quagliato NJ,⁴ Jorfen M,⁵ Berbotta G,⁶ Cortese N,⁵ Meneses NL,¹ Razzini A,¹ Miljevic J,¹ Percudiani J,¹ Rubio P,¹ Raggio JC,⁶ Soldano J,⁴ Palatnik M,⁷ Chavero I,¹ Dieguez C,¹ Sánchez A,⁸ Di Gregorio S,⁹ Brun LR^{1,2}

¹Reumatología y Enfermedades Óseas, Rosario ²Lab. Biología Ósea. UNR. ³Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario. ⁴H. Provincial. ⁵Red Municipal. ⁶H. Baigorria. ⁷Centro de Reumatología. ⁸Centro de Endocrinología. ⁹CETIR España.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune progresiva caracterizada por inflamación crónica que produce deformidad y discapacidad en las articulaciones. Sin embargo, el hueso y el músculo también se ven afectados. El objetivo de este estudio fue evaluar la densidad mineral ósea total (tDMO) y la masa magra total en pacientes con AR. Materiales y métodos: se incluyeron 50 mujeres con diagnóstico de AR y un grupo de control (GC, n=34) apareado por edad e índice de masa corporal (IMC). Todos los pacientes eran mayores de 18 años de la ciudad de Rosario, Argentina. Criterios de exclusión: embarazo, malabsorción intestinal, enfermedad hepática o renal crónica, cáncer y fármaco que podrían afectar la masa ósea, excepto los glucocorticoides. La composición corporal total se realizó mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) (Hologic Discovery Wi®). La fuerza muscular de los miembros superiores se evaluó por dinamometría (Baseline Hydraulic Hand Dynamometer®, USA) y el rendimiento físico mediante las pruebas "sit to stand" y "timed up and go". Los datos se expresan como media±SD. Las diferencias entre los grupos se analizaron utilizando la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda. Las correlaciones se realizaron con la prueba

de correlación de Pearson o Spearman. Las tablas de contingencia se evaluaron con la prueba χ^2 . La diferencia se consideró significativa si $p < 0,05$. Resultados: no hubo diferencias en la edad (GC: 55,1 \pm 12,7 años, AR: 53,5 \pm 11,7 años), IMC (GC: 26,0 \pm 5,1, AR: 27,8 \pm 4,6) y porcentaje de mujeres pre y posmenopáusicas. De acuerdo con el IMC, no se observaron diferencias en la masa total por DXA (GC: 66,9 \pm 13,1 kg, AR: 68,0 \pm 13,1 kg). El contenido mineral óseo total (tCMO) y tDMO se encontraron disminuidos en pacientes con AR (tCMO = GC: 2111 \pm 319 g, AR: 1874 \pm 343 g, $p=0,0036$; tBMD = GC: 1,072 \pm 0,094 g/cm², AR: 1,016 \pm 0,109 g/cm², $p=0,0255$). Además, se observó una tendencia a la baja masa magra en pacientes con AR (GC: 57,3 \pm 5,2, AR: 55,7 \pm 5,3, $p=0,06$). La afectación muscular se confirmó en pruebas de fuerza muscular y rendimiento físico. El grupo AR mostró una fuerza muscular de los miembros superiores significativamente menor (GC: 21,4 \pm 4,9 kg, AR: 12,3 \pm 6,7, $p < 0,0001$), menor rendimiento en la prueba "sit to stand" (GC: 14,7 \pm 4,5 s, AR: 17,9 \pm 5,7 s, $p=0,0126$) y "timed up and go" (GC: 8,8 \pm 1,9 s, AR: 11,6 \pm 3,7, $p=0,0003$). Se encontró una correlación significativa entre tDMO y masa magra total ($r: 0,3$, $p=0,0128$). Además, se observó una correlación significativa entre la DMO regional (brazo izquierdo, brazo derecho, pierna izquierda y pierna derecha) y la masa magra de cada región. Por otro lado, se encontró un mayor porcentaje de grasa en pacientes con AR (GC: 39,4 \pm 5,7, AR: 41,9 \pm 5,7, $p=0,06$). Conclusión: la actividad de la enfermedad, la inmovilidad y el tratamiento con glucocorticoides afectaría la masa muscular en pacientes con AR y eso podría repercutir en la afectación articular y pérdida progresiva de masa ósea conduciendo a osteopenia y osteoporosis y aumento del riesgo de fractura.

CL 38. Relación entre niveles de vitamina D y perfil lipídico en embarazadas de alto riesgo Giacoia E, Ledesma V, Cabrera S, Grisales Rave K, Rodríguez P, Bacchini V

Servicios de Endocrinología y Bioquímica Hospital Posadas, Palomar, Buenos Aires. Sección de Endocrinología, H.I.G.A. Prof. Dr. Ramón Carrillo, Ciudadela, Buenos Aires. Argentina.

Introducción: En la Argentina, las embarazadas presentan alta prevalencia de hipovitaminosis D (aproximadamente 80%) y de obesidad (30% con índice de masa corporal [IMC]) >30 kg/m²). Ambas situaciones pueden aumentar la morbimortalidad materno-fetal mediante diabetes gestacional, hipertensión inducida por embarazo, parto prematuro y mayor indicación de cesárea. Bajos niveles de vitamina D (25OHD) se han relacionado con aumento del colesterol total, LDL, triglicéridos y descenso de HDL. Objetivo: evaluar niveles de 25OHD y su relación con el perfil lipídico en pacientes embarazadas de alto riesgo. Materiales y métodos: estudio de corte transversal de embarazadas de alto riesgo definido por la presencia de diabetes gestacional, hipertensión inducida por embarazo, disfunción tiroidea o diabetes pregestacional que asistieron al Servicio de Endocrinología durante el período septiembre de 2016 - abril de 2017. Se excluyeron pacientes que recibieron suplementos de vitamina D, disfunción tiroidea no compensada, malabsorción, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, dislipidemia familiar o cualquier etiología que genere déficit de vitamina D. Las variables analizadas fueron edad, semana de embarazo, estación del año, IMC pregestacional (kg/m²), ganancia de peso, colesterol total (colesT), HDL, LDL, triglicéridos (Tg) medidos por colorimetría Cobas Roche y niveles de vitamina D (25OHD) por quimioluminiscencia Diasorin. Los niveles plasmáticos de 25OHD se clasificaron en 3 categorías: suficientes ≥ 30 ng/ml, insuficientes entre 21-29 ng/ml y deficientes < 20 ng/ml. Se definieron como valores normales: colesT 0-200 mg/dl; HDL 60 mg/dl; LDL 0-100 mg/dl; Tg 0-100 mg/dl. Se calculó ganancia de peso considerando peso pregestacional y el peso en el momento de la consulta. Para evaluar ganancia de peso adecuada se utilizaron las recomendaciones de



nutrición y embarazo del Ministerio de Salud de la Nación según el gráfico IMC/edad gestacional con 5 curvas que corresponden al percentilo 50 ± 1 y 2 desvíos estándar. Se consideró ganancia de peso adecuada: área delimitada por las curvas -1 y $+1$ SD; baja por debajo de -1 SD; elevada mayor de 1 SD. Resultados: se incluyeron 86 pacientes embarazadas de $29,3 \pm 7,1$ años evaluadas durante la semana $28 \pm 6,5$. El IMC pregestacional fue $28,3 \pm 6,5$ kg/m² y la ganancia de peso $7 \pm 4,3$ kg. Los valores medios del perfil lipídico fueron: colesterol total 240 ± 54 ; LDL 156 ± 54 ; HDL 66 ± 15 ; Tg 204 ± 80 . La media de 25OHD fue de $23,8 \pm 9$ ng/ml con una prevalencia de hipovitaminosis D del 75,5%. Al evaluar la relación entre niveles de vitamina 25OHD y el perfil lipídico se observó que las pacientes con deficiencia e insuficiencia presentaban mayores valores de colesterol total y LDL ($p < 0,05$). Por otro lado, estas pacientes mostraban una tendencia a presentar mayores valores de triglicéridos sin significancia estadística. No se observó relación entre ganancia de peso y 25OHD. Conclusión: la prevalencia de hipovitaminosis D fue del 75,5%. Las pacientes con menores niveles de 25OHD presentaron mayores niveles de colesterol total y LDL. Se necesitan más estudios para demostrar nuestros resultados.

CL 39. Estudio descriptivo, observacional y prospectivo para evaluar la relación entre el nivel materno de vitamina D y el desarrollo de hipertensión, preeclampsia y eclampsia en el embarazo

Farías V,¹ Mattarelli J,² Levoratti E,² Corral X,² Mulinaris E,² Parino E,² Bagnato F³

¹Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). ²Clínica y Maternidad Suizo Argentina. ³1.ªCátedra Farmacología UBA. Buenos Aires, Argentina

Introducción y objetivos: es ampliamente conocido el rol de la vitamina D sobre el metabolismo óseo-mineral. Sin embargo, en los últimos años se han reconocido numerosos efectos pleiotrópicos de esta. Existen publicaciones recientes que sugieren una relación entre el nivel materno de vitamina D y el desarrollo de complicaciones del embarazo. El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre el nivel materno de vitamina D con el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo (HIE), *preeclampsia-eclampsia*, en una población de mujeres embarazadas que son asistidas en una maternidad de la Ciudad de Buenos Aires. Materiales y métodos: se utilizó un diseño de casos y controles, incorporando un control sano cada dos casos incluidos. Se inició la selección en el mes de septiembre y continuó hasta el mes de mayo. Se seleccionó un total de 84 participantes, 56 casos definidos como aquellas pacientes que ingresaron con diagnóstico de HIE, eclampsia o preeclampsia, y por cada dos casos se incorporó un control sano, definido como una embarazada de similares características pero que no haya presentado HIE, eclampsia ni preeclampsia durante el embarazo. Se incluyeron mujeres embarazadas asistidas en la maternidad, con una edad gestacional de 20 semanas o más, mayores de 18 años, que cumplieran con los criterios de inclusión y no presentaran ningún criterio de exclusión. Una vez seleccionadas, y previa firma del consentimiento informado, se les realizó un interrogatorio sobre antecedentes personales y medicaciones recibidas durante el embarazo, una toma de muestra de sangre periférica al ingreso para el dosaje de vitamina D, calcio, calcio iónico, fósforo, creatinina y glucemia. Además, se revisaron las historias clínicas de las participantes. Se utilizó 30 ng/ml como valor de corte para evaluar la suficiencia de 25OHVD. Resultados: el promedio de edad fue de: 33,25 años vs. 34,93 años en los controles, y el de semanas de gestación fue de: 36,15 semanas en los casos vs. 37,53 semanas en los controles. Las medias de TAS y TAD fueron de: 143,66 mmHg/88,75 mmHg, respectivamente, en los casos y 110,43 mmHg/66,52 mmHg en los controles. En relación con la suplementación

con vitaminas, 36 de los 56 casos recibieron polivitamínicos durante la gestación vs. 20 de los 28 controles, y en cuanto a la suplementación específica con vitamina D: 11 de 56 casos recibieron suplemento de vitamina D vs. 9 de los 28 controles. La media (promedio) de nivel de vitamina D fue de: 23,49 ng/ml y 30,11 ng/ml en casos y controles, respectivamente, y 41 (73,21%) de los 56 casos presentaron insuficiencia de vitamina D. Se confeccionó una tabla de contingencia y se demostró que los niveles inferiores a 30 ng/ml de vitamina D se asociaron con un riesgo 3,64 (*Odds ratio*) veces de padecer HIE, preeclampsia, eclampsia, con un IC 95% (1,40-9,46). Para este análisis se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson que resultó ser de 6,14 con una $p=0,013$. Conclusión: en la población de estudio, la deficiencia de vitamina D definida como valores inferiores a 30 ng/ml se asoció a un riesgo 3,64 veces mayor de padecer trastornos hipertensivos en el embarazo. Se necesitan estudios futuros con mayor número de pacientes que corroboren los datos hallados.

CL 40. Síndrome doloroso regional complejo: nuestra experiencia a partir de 60 casos Mana DL, Zanchetta MB

IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas), Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Introducción y objetivos: el síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es un cuadro de dolor crónico que por lo general afecta a una extremidad, acompañado de anomalías sensoriales, motoras, autonómicas, cutáneas y óseas. Los objetivos del presente trabajo son: 1) Describir las características demográficas de 60 pacientes con diagnóstico de SDRC. 2) Analizar los factores desencadenantes, las manifestaciones clínicas, los resultados de los métodos de diagnóstico utilizados y de los tratamientos realizados. Materiales y métodos: se examinaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 60 pacientes ambulatorios con diagnóstico de "Sudeck" atendidos en el Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, desde junio de 2013 a septiembre de 2017. Los resultados se expresaron como media \pm DS (desvío estándar). La comparación entre grupos se realizó con test t de Student. Se consideró significativo $p<0,05$. Resultados: la edad promedio fue de 55.3 ± 13 años (24-85 años); el 76,6% correspondió a sexo femenino. El 38% de los pacientes eran profesionales de la salud. La mitad de los pacientes fueron derivados por otro especialista, en su mayoría traumatólogos especialistas en pie (93%). El traumatismo con fractura fue el factor desencadenante más frecuente (65%) y las caídas, su principal causa. El segundo factor fueron las cirugías programadas, predominantemente la de *hallux valgus*. Los miembros inferiores fueron los más afectados (90%), especialmente los pies (70%). En miembro superior, la muñeca fue el sitio más comprometido (83%). No hubo predominio de lateralidad. Los signos y síntomas que predominaron fueron el dolor (83%) y el edema (58%). En el laboratorio encontramos un valor medio de vitamina D de 22,9 ng/ml, y 3 pacientes con valores por debajo de 10 ng/ml. El 67% de las radiografías describió descalcificación parcheada o pérdida de la trama ósea. El 90% de los centellogramas óseos de 3 fases con Tc^{99} mostró un patrón de hipercaptación compatible con Sudeck. La RMN informó edema y compromiso óseo en el 80% de los casos. Se realizó una densitometría mineral ósea del miembro afectado y del contralateral sano en 26 pacientes (23 de pies y 3 de muñeca/mano). Se obtuvieron los valores de la densidad mineral y de contenido mineral óseo. Todos los promedios del lado afectado fueron menores (entre 13% y 16%) que del lado sano. En 10 pacientes, además, se realizó un control postratamiento observándose mejoría del miembro afectado y reducción de la diferencia entre ambos miembros. Cincuenta pacientes fueron tratados con



bifosfonatos: ibandronato (22), zoledronato (15), pamidronato (12) y alendronato (1). Todos los que recibieron pamidronato refirieron mejoría clínica, mientras que con ibandronato lo hicieron el 94% y el 76% con zoledronato, pero con esta última droga el tiempo de mejoría fue más rápido. El 14% de los pacientes refirieron haber sufrido síndrome pseudogripal y síntomas de fase aguda como único efecto adverso. Conclusiones: encontramos que, en nuestra población de pacientes con SDRC, la edad promedio fue de 55 años, con mayor prevalencia de mujeres. El factor desencadenante más común fue la fractura, y el compromiso de los miembros inferiores fue más frecuente. Todos los métodos por imágenes mostraron excelentes réditos diagnósticos. Los bifosfonatos fueron el principal tratamiento implementado con excelentes resultados y escasos efectos adversos.

CL 41. Estudio retrospectivo observacional de los cambios del metabolismo mineral óseo post cirugía bariátrica

Elias NO, Gómez JV, Lemma AV, Reynoso CN, Curriá MI

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: la cirugía bariátrica (CB) se ha convertido en uno de los tratamientos para la obesidad mórbida y para los casos de obesidad asociados a diabetes. Sin embargo, hay cierta evidencia de que la cirugía bariátrica produce pérdida de masa ósea y alteraciones en el metabolismo mineral óseo. Poco se sabe sobre los efectos de la CB sobre el esqueleto. En comparación con los controles obesos, los marcadores de recambio óseo fueron significativamente más elevados en pacientes post CB con disminuciones significativas en el contenido mineral óseo. Por su parte, la deficiencia de vitamina D y el aumento de PTH son altamente prevalentes en individuos obesos. En contraste con la resolución o mejoría de diferentes comorbilidades asociadas a la obesidad, luego de la CB la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario no mejoran y aún pueden empeorar. En la actualidad, existen pocos estudios realizados en nuestro país a largo plazo que evalúen el impacto de la CB en el metabolismo mineral óseo y el riesgo de fracturas. Objetivos: los objetivos de este estudio son evaluar los cambios en el metabolismo mineral óseo en los pacientes que fueron sometidos a CB. Resultados: el test estadístico utilizado es el test no paramétrico de Wilcoxon. Cincuenta y seis pacientes con datos de metabolismo óseo fueron sometidos a cirugía bariátrica en el período 06/2007-03/2016. Mediana de edad 47(26-70). A 50 pacientes les realizaron gastrectomía vertical en manga y a 6 pacientes *bypass* gástrico. Los pacientes fueron suplementados con un promedio de 650 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. En los casos de insuficiencia recibieron 100000 UI de vitamina D3/mes. La adherencia al tratamiento fue parcial. Los resultados se expresan como mediana y rango, previo y 18 meses post cirugía y valor de p comparando ambos grupos. PTH pg/ml pre: 65 (25-135), post: 40 (27-60), p=0,2; Calcemia mg/dl pre: 8,8 (8,6-9,8), post:8,95 (8,6-10,1) p= 0,228; albúmina g/dl pre: 4 (3,7-4,8), post:4 (3-4,6) p=0,2654; fosfatemia mg/dl pre: 3,7 (2,9-4,6), post : 3,9 (3-5,2) p=>0,99; magnesemia mg/dl pre:2 (1,4-2,4), post:1,9 (1,7-2,2) p= >0,99; beta crosslaps pg/ml pre:244 (177-538), post :451 (195-986) p=0,19; vitamina D ng/ml pre:22 (8-46), post:37(13-53) p=0,194; FAL U/l pre:80(52-135), post:76(50-390) p=0,99; calciuria mg/24 horas pre:139 (10-323), post: 167 (6,1-503) p= 0,45; creatinuria mg/24 horas pre:1294 (852-2657), post:1117 (52-1850) p=0,07; magnesinuria mg/24 horas pre:41 (21-146), post:119 (25-2410) p=0,194; fosfaturia mg/24 horas pre:992(40-3278), post:777 (354-2013) p=0,54. Conclusiones: a diferencia de lo referido en la literatura, no encontramos hiperparati-

roidismo secundario ni aumento de los marcadores de resorción ósea post cirugía. Se constató una deficiencia de vitamina D precirugía que revirtió post cirugía, probablemente debido a la pérdida de peso con menor esteatosis, por consiguiente mayor metabolización hepática, y a la liberación de la vitamina D que estaba secuestrada en el tejido adiposo. Consideramos que es necesario realizar un estudio prospectivo con mayor cantidad de pacientes que incluya la evaluación de la densidad mineral ósea.

CL 42. Estudio de corte transversal: evaluación de parámetros del metabolismo fosfocálcico, testosterona y densidad mineral ósea en hombres con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable

Costanzo PR,¹ Castro H,² Wainstein E,² Suárez S,¹ Maritano J,² Knoblovits P¹

¹Sección Andrología. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. ²Sección de Neumonología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La hipovitaminosis D es un problema frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que oscila entre un 31 y 77%. También el hipogonadismo es frecuente en estos pacientes (22-69%). Objetivos: 1) estimar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en hombres con EPOC estable; 2) evaluar prevalencia de hipogonadismo y 3) evaluar la masa ósea en pacientes con EPOC. Materiales y métodos: se realizó un estudio de corte transversal en un Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires, durante el período junio de 2016 a enero de 2018. El muestreo fue consecutivo por conveniencia. Se reclutaron 95 pacientes del estudio COPDTESTO (Clinical trials.gov NCT02824809). Se incluyeron 80 varones no fumadores sin patología o medicación que afecte los niveles de vitamina D ni de testosterona como grupo control. Se realizó extracción de sangre en ayunas para medir: 25OHD, PTH, calcio, testosterona total (TT), SHBG, estradiol y prolactina. La T libre (TL) y bio-disponible (TB) se calcularon según fórmula de Vermeulen. La DMO (g/cm²) se midió por DXA (Lunar Prodigy®) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Se consideró insuficiencia y deficiencia de vitamina D a aquellos con valores de 25OHD entre 20-29,9 ng/ml y < 20 ng/ml, respectivamente. El hipogonadismo fue definido por niveles bajos de testosterona: TT <3 ng/ml, TL <6,1 pg/ml o TB <1,2 ng/ml. Para comparar pacientes con EPOC y grupo control se utilizaron test de T para muestras no pareadas y Chi cuadrado. Resultados: se reclutaron 95 hombres con EPOC estable de 68,7±7,8 años e IMC: 27,5±4,5 kg/m² y 80 hombres del grupo control de 68,6±4,7 años e IMC: 27,9±3,1 kg/m². Los pacientes con EPOC tuvieron menores niveles de 25OHD vs. grupo control: 21,3±8,2 vs. 25,3±9,3 ng/ml (p=0,0032). La prevalencia de insuficiencia de vitamina fue del 40% (n=38) en el grupo EPOC y del 42,4% (n=34) en el grupo control (p=ns) y la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue del 45,3% (n=43) en los pacientes con EPOC y de 28,7% (n=23) en el grupo control (p=ns). Los niveles de PTH fueron mayores en el grupo EPOC vs. grupo control: 81,9±31,5 vs. 55,5±21,5 pg/ml (p<0,0001). No hubo diferencias en calcemia. Al comparar con el grupo control, los pacientes con EPOC tuvieron menores niveles de TT: 3,3±1,4 vs. 4,5±1,7 ng/ml (p<0,0001); menores niveles de TB: 1,2±0,6 vs. 1,5±0,7 ng/ml (p=0,0175) y una alta prevalencia de hipogonadismo: con TT 44,3% vs. 16,2% en grupo control (p=0,0005), con TB 49,5% y con TL 41,8%. No hubo diferencias en estradiol. Al evaluar la DMO, los pacientes con EPOC tienen menor masa ósea vs. el grupo control en CL: 1,186±0,184 vs. 1,264±0,234 (p=0,03) y CF: 0,890±0,138 vs. 0,930±0,133 (p=0,04) y una tendencia a menor DMO en CT: 0,946±0,152 vs. 0,983± 0,173 g/cm² (p=0,09). Conclusiones: los pacientes con EPOC tienen una elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de



vitamina D y menores niveles de 25OHD y mayores niveles de PTH al compararlos con varones sin EPOC. La prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con EPOC es elevada y tienen menos niveles de testosterona que los del grupo control. La masa ósea en estos pacientes es más baja. Los pacientes con EPOC deben tener una evaluación andrológica y del metabolismo fosfocálcico en su seguimiento.

CL 43. Efecto de la intoxicación con cadmio vía oral sobre huesos largos

Rodríguez J, Mandalunis PM

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, UBA. Argentina.

En estudios previos (AAOMM, 2013, *Exp Toxicol Pathol* 2016; 68:391-7) hemos demostrado que la administración subcutánea de 0,5 mg/kg CdCl₂ durante 3 meses tiene efecto sobre la remodelación ósea, generando una disminución en el volumen óseo subcondral y un aumento en el tejido adiposo de la médula ósea. Continuando con el estudio y con la idea de proyectarlo a los efectos en el ser humano se ha desarrollado un diseño experimental por vía oral e ingesta crónica. Por lo antedicho, el *objetivo* del presente trabajo ha sido estudiar el efecto de la intoxicación con cadmio (Cd) vía oral durante 6 meses en huesos largos. *Materiales y métodos:* se utilizaron ratas Wistar macho de 45 ± 10 g y se dividieron en dos grupos: control (C) (n=8) y Cd (n=8). El grupo Cd recibió 25 mg CdCl₂/ml en el agua de bebida y el grupo control solo agua durante 6 meses. Hacia el final del ensayo se colocó a los animales en jaulas metabólicas y se recolectaron muestras de orina de 24 horas para determinar la concentración de Cd. Antes de la eutanasia, los animales se anestesiaron y se les extrajo sangre mediante punción cardíaca para evaluar calcemia y fosfatemia. Luego de la eutanasia, se extrajeron las tibias, se pesaron, se registró su longitud y se procesaron histológicamente para la obtención de cortes histológicos orientados que se colorearon con H&E. Sobre microfotografías digitalizadas y mediante la utilización de *software* adecuado se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos: volumen óseo (BV/TV%); espesor de cartílago de crecimiento (HpZ.Th μm), médula ósea amarilla (MOA%). Los datos obtenidos se analizaron mediante el test t-Student. *Resultados:* se registró un aumento de la concentración de Cd en orina en animales intoxicados (Control: 89±33, Cd: 245±76) mg/dl. No se registraron diferencias significativas en la calcemia (mg/dL) (Control: 9,8±0,08; Cd: 9,15±0,32) ni en la fosfatemia (mg/dl) (Control: 7,84±0,81; Cd: 6,74±1,6) de ambos grupos. En relación con la evaluación de las tibias, no se registraron diferencias ni en el peso ni en la longitud de estas. En cuanto a la evaluación histomorfométrica no se observaron diferencias significativas en el volumen óseo (%) (Control: 24,98±6,14; Cd:24,03±3,98) ni en el espesor del cartílago de crecimiento; sin embargo, el grupo Cd presentó un aumento leve en el porcentaje de médula ósea amarilla (%) (Control: 33±7; Cd: 39±4, p≤0,05). *Conclusión:* los resultados de este estudio demuestran que, a pesar de los 6 meses de intoxicación con Cd, la vía oral en la dosis utilizada, no afecta en forma significativa el crecimiento ni la arquitectura de los huesos largos. El aumento en el porcentaje de médula ósea amarilla es un dato que sugiere que el Cd podría afectar la diferenciación de células mesenquimáticas a adipocitos disminuyendo el *stock* celular capaz de generar nuevos osteoblastos. *Agradecimientos:* UBACyT 2017 20020160100034BA y Facultad de Odontología UBA.

CL 44. PTHrP como agente causal de hipercalcemia en un paciente con cáncer de pene y metástasis cutánea. Presentación de una nueva estrategia para el diagnóstico de la hipercalcemia humoral maligna

Barcia RE, Martín MJ, Pérez de la Hoz A, Juárez MA, Gentili C

Hosp. de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - INBIOSUR, Dept. de Biología Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Argentina

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) se expresa en numerosos tipos de cáncer y elevados niveles de esta hormona se correlacionan con un mal pronóstico en tumores malignos. La hipercalcemia en pacientes hospitalizados generalmente se debe a enfermedades malignas y se sabe que la hipercalcemia humoral maligna es secundaria a la secreción de PTHrP, en su mayoría por tumores de células escamosas. El cáncer de pene (CP) es una enfermedad rara en los Estados Unidos y otros países desarrollados y en la Argentina los casos de CP reportados están asociados con infecciones por VPH y fimosis y hasta ahora no se han informado pacientes con CP asociados con otras causas. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de PTHrP en un paciente masculino de 49 años, con carcinoma de células escamosas en el pene, al cual se le había realizado una penectomía y linfadenectomía parcial bilateral y había sido tratado con cisplatino y 5-fluorouracilo debido a la recidiva local. Este paciente además tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, pero no de infecciones por VPH o fimosis. Un año después de la cirugía y del tratamiento se observó la aparición de lesiones metastásicas cutáneas en la zona pélvica, pero no presentaba metástasis óseas. El paciente fue nuevamente hospitalizado y los análisis clínicos revelaron hipercalcemia grave, con valores de calcio ionizado 2,13 ng/dl (rango normal: 1,0-1,3), calcio sérico 14,4 mg/dl (rango normal: 8,6-10) y fósforo sérico 1,9 mg/dl (rango normal: 2,4-4,5), y con niveles normales y bajos de PTH y calcitriol (40 pg/ml y 13 ng/ml, respectivamente). El estudio de la biopsia de tejido tumoral reveló un carcinoma de células escamosas invasivo, poco diferenciado. Se analizaron los niveles de ARNm de PTHrP de tejido cutáneo tumoral y normal mediante PCR cuantitativa y se observaron niveles elevados de ARNm de PTHrP en el tejido metastásico de este paciente, respecto de los observados en tejido normal (>40000 veces), indicando que el paciente tenía hipercalcemia humoral maligna (HHM) secundaria a la secreción de PTHrP asociado a CP. Se le administró hidratación parenteral, pamidronato intravenoso durante tres semanas y calcitonina con respuesta parcial. Mientras se analizaban las biopsias, el paciente tuvo complicaciones infecciosas de las lesiones cutáneas metastásicas y falleció. Según nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado en la Argentina de hipercalcemia inducida por PTHrP en CP humano. Además, consideramos que la medición de los niveles de ARNm de PTHrP mediante una técnica molecular como PCR cuantitativa es un recurso innovador para aplicaciones diagnósticas de pacientes con PC.

CL 45. Registro de enfermedades óseas poco frecuentes de un centro de la ciudad de Rosario

Brance ML,¹ Castiglioni A,² Cóccharo N,² Ramírez Stieben LA,¹ Kilstein J,³ Mariño M,² Moleoznik L,⁴ Palatnik M,⁵ Roitman P,⁶ Plantalech L⁶

¹Reumatología y Enfermedades Óseas. ²Sanatorio Británico. ³Sanatorio Parque. ⁴H. Privado de Rosario. ⁵Centro de Reumatología. ⁶Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción: se define como una enfermedad poco frecuente (EPF) a aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a 1 en 2000 personas. Su denominación se relaciona no



solo con los pocos casos reportados, sino también con el desconocimiento de su fisiopatología o la falta de terapéutica para tratarlas. También se conocen con el nombre de “enfermedades orfanatas” o “enfermedades raras”. Se calcula que existen, en la actualidad, más de 8000 EPF diferentes. Casos clínicos: se presenta un registro de 19 casos de EPF óseas de un centro de la ciudad de Rosario de los últimos 5 años: A) Osteopetrosis (n=4): 2 mujeres y 2 hombres, entre 18 y 41 años, 3 de ellos con osteopetrosis autosómica dominante tipo 2 (OPADO2). De los pacientes con OPADO2 dos presentaron múltiples fracturas mientras que el caso restante presentó hipercalciuria. El cuarto caso corresponde a osteopetrosis autosómica recesiva maligna infantil con mutación sin sentido, de comienzo a los 8 años, edad actual de 28 años, que se manifestó con acroosteólisis, hipoacusia y osteoesclerosis. Ninguno de los casos presentó compromiso de médula ósea. B) Displasia fibrosa (n=4): 3 de ellos masculinos, edad entre 16-52 años, 2 monostótico y 1 poliestótico; la única manifestación clínica fue el dolor óseo. El cuarto caso corresponde a una mujer de 45 años con compromiso en cráneo. Recibieron tratamiento con pamidronato EV. C) Quistes óseos aneurismáticos (n=3): mujeres entre 7 y 28 años, localizados en húmero e ilíaco; en tratamiento con denosumab. D) Osteogénesis imperfecta (n=2): de ambos sexos, de 57 y 64 años, con escleras azules, múltiples fracturas; en tratamiento con zoledronato. E) Gorham-Stout (n=2): un caso de sexo femenino de 56 años, con osteólisis multifocal, de 20 años de evolución con osteoporosis y múltiples fracturas. Otro caso de sexo masculino de 70 años, monostótico en escápula. Ambos con buena respuesta a zoledronato. F) Síndrome de Mazabraud (n=1): mujer de 51 años, con displasia fibrosa poliestótica y mixomas musculares; en tratamiento con pamidronato. G) Osteomalacia oncogénica (n=1): hombre de 49 años con dolores óseos generalizados, triple fractura de cadera derecha, hipofosfatemia e hiperfosfaturia. Luego de la detección del tumor mesenquimático y su extirpación resolvió el cuadro clínico. H) Tumores pardos (n=1): mujer de 39 años, con antecedente de tres años de dolores óseos. Se diagnostican tumores pardos por hiperparatiroidismo por adenoma paratiroideo. Resolución del cuadro luego de la cirugía. Si bien el HPT es frecuente, no lo son los tumores pardos. I) Hemagioendotelioma pseudomiogénico (n=1): paciente de 24 años con dolores óseos y múltiples quistes óseos en miembro inferior izquierdo. Se llega al diagnóstico luego de realizar radiografías simples, tomografías computarizadas, RMI, *PET-scan* y biopsia ósea. Al momento recibió pamidronato por aumento del remodelado óseo. Conclusión: el 80% de las enfermedades poco frecuentes posee un origen genético identificado, con implicación de uno o varios genes. La mayoría de estas entidades comienza en la infancia pero, en muchas de ellas y cuando las formas no comprometen la vida, el diagnóstico se realiza durante la adultez. La mayoría no tiene tratamiento específico. La participación interdisciplinaria es importante para el manejo de estos casos, como lo es también el estudio genético para que el campo de la investigación pueda avanzar en el estudio y tratamiento de estas entidades.

CL 46. Importancia del estudio genético en el diagnóstico de las enfermedades óseas esclerosantes

Brance ML,^{1,2} Moloeznik L³

¹Reumatología y Enfermedades Óseas. ²Lab. Biología Ósea. UNR. ³Hospital Privado de Rosario. Argentina.

Introducción: las enfermedades osteoesclerosantes se caracterizan por un aumento de la densidad mineral ósea y de la fragilidad ósea. Dentro de este grupo, las más comunes constituyen el grupo de la osteopetrosis. La osteopetrosis autosómica dominante tipo 2 (OPADO2)

es una enfermedad ósea esclerosante de baja prevalencia, más común en adultos, mientras que la forma recesiva maligna lo es en la infancia. La picnodisostosis es una enfermedad ósea poco frecuente autosómica recesiva con una prevalencia estimada en 1/1000000. Se caracteriza por la presencia de osteoesclerosis generalizada, corta estatura, acroosteólisis, fracturas ante traumatismo mínimo y fascie típica; su diagnóstico es clínico. Presentamos el caso clínico de una paciente mujer con cuadro compatible con picnodisostosis pero que en su estudio genético revela variante de osteopetrosis. Caso clínico: paciente de sexo femenino de 27 años que comenzó a los 8 años con dolores óseos en falanges distales de manos. No se conocían antecedentes patológicos personales ni familiares. Dentición y deambulación a edad habitual, menarca a los 12 años. Por los dolores realizó varias consultas donde se evidenció a partir de los 8 años, acroosteólisis de tercer dedo de mano izquierda. En las radiografías de pie se evidenciaban tres fracturas en 1.ª falange de pies bilateral. Habían descartado patologías autoinmunes, sin antecedentes de psoriasis. Por dicho cuadro fue remitida a nuestro centro. En las diferentes placas radiográficas se observaba osteoesclerosis generalizada que respetaba médula ósea. Se realiza laboratorio general y de metabolismo mineral óseo que no presenta alteraciones. La densidad mineral ósea evaluada por DXA (Hologic Discovery Wi®) mostraba marcado aumento: L2-L4: 1,787 g/cm², Z-score: 6,5. El examen audiométrico mostró hipoacusia conductiva bilateral. Examen físico: peso 43 kg, talla 1,46 m, IMC 20,2 kg/m². Presentaba fascie típica con ángulo mandibular prominente. No se evidenció visceromegalia, ni sinovitis, sí múltiples calcificaciones en bazo como hallazgo. Con la evidencia de osteoesclerosis generalizada, acroosteólisis, fracturas, hipoacusia conductiva bilateral, baja talla, se realiza el diagnóstico clínico de picnodisostosis. Sin embargo, el análisis genético halló dos variantes en el gen TCIRG1 del cromosoma 11 (11q13.2) [c.2162T>A, p.Ile721Asn - rs150260808 - ExAC 0.0004818 no hom] y [c.2186C>T, p.Ser729Phe - ExAC N/A]. TCIRG1 que codifica una subunidad de un complejo proteico conocido como vacuolar H⁺-ATPasa (V-ATPasa) compuesta por un dominio V1 citosólico y un dominio V0 transmembrana. Este complejo está involucrado en la regulación del pH de los compartimentos intracelulares y organelas de células eucariotas, incluido el pH de los osteoclastos. Las mutaciones en este gen están asociadas con la osteopetrosis autosómica recesiva maligna infantil. Discusión: en primer lugar se debe realizar el diagnóstico diferencial con los diferentes subtipos de osteopetrosis. En la variante osteopetrosis benigna del adulto se observa un marcado aumento de la esclerosis ósea y de la DMO, pero no presenta acroosteólisis, ni las otras alteraciones descriptas. Una de las mutaciones descriptas se ha asociado con osteopetrosis autosómica recesiva maligna infantil. Nuestra paciente presenta un comienzo tardío comparado con los casos reportados. Quizá la presencia de ambas variantes sea la causa de un fenotipo no severo.

CL 47. Dolor óseo y múltiples quistes óseos como forma de presentación de hemangioendotelioma

Brance ML,^{1,2} Cócáro N,³ Roitman P,⁴ Castiglioni A⁵

¹Reumatología y Enfermedades Óseas. ²Lab. Biología Ósea. UNR. ³Sanatorio Británico. Diagnóstico por imágenes. ⁴Hospital Italiano de Buenos Aires. Anatomía Patológica. ⁵ Sanatorio Británico. Traumatología y Ortopedia. Argentina.

Introducción: los hemangioendoteliomas son tumores vasculares poco frecuentes, que presentan diferente potencial de malignidad. Pueden afectar múltiples regiones del cuerpo. Si bien lo más común es la afectación de tejidos blandos, el tejido óseo le sigue en frecuencia. Cuando



afecta hueso, las diáfisis o metáfisis son las más afectadas. Si bien las lesiones solitarias son las más comunes, en un 18-25% de los casos afectan más de un área. Caso clínico: paciente de 25 años que consulta por cuadro de dolor en falanges distales de pie izquierdo, tobillo izquierdo, rodillas, bilateral con predominio de izquierda después de *trekking*, de dos meses de evolución. Desde años refiere edema en tobillos bilateral. En ese momento trae a la consulta los siguientes estudios: RMN rodilla y tobillo izquierdos con edema óseo y quistes óseos subcondrales simples. TAC tobillo: múltiples quistes simples en retropié. Ante la presencia de múltiples quistes óseos con desmineralización y dolor importante se solicitan estudios generales: ecografía abdominal, ginecológica, mamaria, todos sin alteraciones. Centellograma óseo Tc 99 m presentó captación positiva en tobillo y rodilla izquierda. Laboratorio de metabolismo mineral óseo sin alteraciones significativas. DMO de columna acorde con la edad. Cuatro meses después presenta dolor en cara anterior de la tibia. Por laboratorio, solo deoxipiridinolina aumentada. Se decide repetir radiografías simples donde se observan quistes simples pequeños, de milímetros con predominio de tibias y rodillas. Se repite RMN donde se observan pequeñas lesiones óseas endomedulares en platillos tibiales, otras corticales en sector mediodiafisiario tibial sobre el sector posterior. Iguales lesiones en fémur. En partes blandas de piernas se observan imágenes nodulares sólidas e hipervascularizadas, entre 7 y 10 mm, en músculos, interpretadas como hemangiomas. Por tal cuadro se indica biopsia en calcáneo y fémur. La biopsia, luego de la tinción de hematoxilina-eosina y de la inmunohistoquímica, fue positiva para CKAE1/AE3, CD31, Fli-1 y ERG y negativa con proteína-S100 y CD34. La expresión de IN1 se halló retenida; compatible con hemagioendotelioma pseudomiogénico. Con este diagnóstico se realizó nueva exploración sistémica con TAC tórax, abdomen y pelvis, sin hallazgos patológicos. También se solicitó 18 FD-PET scan, el cual mostró áreas metabólicamente activas en miembro inferior izquierdo (fémur-tibia-pie) en huesos y músculos. Debido al compromiso óseo se realizó DMO de columna lumbar y de cuerpo entero con valoración comparativa de miembro contralateral, hallándose la mayor diferencia de DMO en el extremo distal tibia izquierda y una disminución de la DMO del 9,21% respecto de su contralateral. Se indicó pamidronato EV 90 mg, mensual, con control estrecho para evaluar evolución del hemagioendotelioma. Hay descripciones de casos con respuesta favorable, al igual que en otros tumores vasculares óseos bajo tratamiento con bifosfonatos. Discusión: si bien el hemagioendotelioma se considera una entidad benigna, tiene potencial de malignidad. Realizar el diagnóstico diferencial entre hemangioma epiteloide y hemagioendotelioma epiteloide no es posible solo con las imágenes. En estos casos se requiere intervención de anatomía patológica con la inmunohistoquímica correspondiente. Esta distinción es crítica para realizar un control evolutivo y terapéutico acorde.

CL 48. Caso clínico: niña con sarcoma de células de Langerhans y múltiples aplastamientos vertebrales. Evolución con tratamiento con pamidronato endovenoso

Martorelli T,¹ Tau C,² Pascot S,¹ Stegmann F,¹ Abramovich N,¹ Kadi S,¹ Fradinger E,³ Rosso D¹
¹Departamento de Pediatría, Hospital de Clínicas, Buenos Aires. ²Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. ³Instituto de Investigaciones Metabólicas, IDIM. Argentina.

Introducción: en pediatría, las enfermedades crónicas pueden acompañarse de trastornos óseos severos por inmovilización prolongada, trastornos nutricionales, influencia medicamentosa y trastornos hormonales que causan disminución de la masa ósea y fracturas. Presentamos el caso clínico de una niña con sarcoma de células de Langherans y afección ósea severa,

y su evolución con tratamiento con dabrafenib y bifosfonatos endovenosos. Caso clínico: Paciente de 2 años oriunda de Jujuy con diagnóstico de histiocitosis multisistémica desde los 10 meses de edad, inició tratamiento según protocolo LCH- vinblastina y corticoides por 3 meses. Por falta de respuesta realizó nuevos esquemas con prednisona, vincristina y citarabina que luego rotó a citarabina e indometacina por constatarse signos y síntomas de corticoterapia prolongada. Por presentar dolor en región lumbar, realizó RMN y se constataron aplastamientos vertebrales de C6, D3, D8 y L1, con mínima invasión del canal raquídeo por parte de C6. Inició tratamiento con vitamina D a 3000 UI/día. A la edad de 2 años y 10 meses fue derivada a nuestro servicio, donde inició protocolo LCH-S-01 modificado (terapia de Salvatage). Presentaba facies de Cushing, talla: *Z-score* -3,32, peso: *Z-score* -0,2, posición antálgica en decúbito dorsal permanente, imposibilitada de realizar movimientos dada la intensidad del dolor óseo sin respuesta a tratamientos analgésicos habituales. La Rx de columna mostró aplastamientos vertebrales múltiples. Con un laboratorio con niveles de calcio y vitamina D normales, inició tratamiento con pamidronato endovenoso a 1 mg/kg cada 2 meses, continuando con aporte diario de vitamina D 1500 UI y 1 g de suplemento de calcio. Previamente a cada infusión realizó laboratorio con mediciones en suero de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas totales, creatinina, PTH, CTX beta *crossLaps*, hemograma con plaquetas, y en muestra de orina: calcio, creatinina y D-pyridolina. Simultáneamente, por la falta de respuesta de la enfermedad de base al tratamiento quimioterápico, una nueva biopsia de adenopatía cervical informó sarcoma de células de Langerhans, y se inició tratamiento con dabrafenib. Evolución: a los 5 meses de iniciado el tratamiento con bisfosfonatos realizó la primera densitometría ósea (DXA, Prodigy Lunar®): densidad mineral ósea (DMO) L2-L4: 0,38 g/cm², contenido mineral óseo (CMO) L2-L4: 3,69 g, *Z-score* -4,4 y -5,0, respectivamente. Al año de tratamiento se observó franca mejoría clínica, sin dolor y reinicio de la deambulacion. Al examen físico, talla: *Z-score*: -2,88. La Rx de columna mostró mejoría de alturas de cuerpos vertebrales y la DXA de columna lumbar mostró aumento de la masa ósea: DMO L2-L4: 0,52 g/cm², CMO L2-L4: 6,8 g, *Z-score*: -2,0 y -3,5, respectivamente. Continuó con infusiones de pamidronato cada 3 meses durante el segundo año de tratamiento. Al año y medio de tratamiento continúa buena evolución, la DMO de columna lumbar mostró continuo aumento de masa ósea, L2-L4:0,63 g/cm², CMO:7,76 g, *Z-score* de -0,4 y -2,0, respectivamente. Conclusión: los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas frecuentemente se acompañan de disminución de la masa ósea y fracturas. La paciente con sarcoma de células de Langerhans y múltiples aplastamientos vertebrales mejoró la función, el dolor y la masa ósea con tratamiento con dabrafenib y pamidronato endovenoso. Son relevantes el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento para minimizar la pérdida ósea y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

CL 49. Hipomagnesemia severa asociada a uso crónico de inhibidores de la bomba de protones

Pérez BM,¹ Kitaigrodsky A,¹ Buttazzoni M,¹ Recart D,² Vázquez FJ,² Serra M,² Diehl M¹

¹Sector Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

²Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) alteran la absorción intestinal de magnesio (Mg) y pueden producir hipomagnesemia. La mayoría de los casos son leves o asintomáticos y con frecuencia se asocian a otros factores de riesgo como malabsorción, alcoholismo o pérdida renal por diuréticos. Los IBP son medicamentos de uso frecuente y la determinación de Mg está recomendada cuando se utilizan en forma crónica. Se presenta una serie de pacientes



con hipomagnesemia severa sintomática en contexto de tratamiento con IBP. Se evaluaron 6 pacientes (4 mujeres, entre 65 y 85 años) que presentaron hipomagnesemia severa (Mg de <0,5 a 0,6 mg/dl VR 1,9-2,5) y sintomática (3 con convulsiones tónico clónicas, 3 con debilidad muscular severa y parestesias) luego de haber recibido IBP por 1 a 14 años (mediana 10). Tres pacientes tenían indicación médica de tratamiento con IBP. Dos de los 3 pacientes en quienes se pudo constatar medición previa de la magnesemia ya tenían hipomagnesemia. Se identificaron como factores asociados: uso crónico de tiazidas (n 3), consumo de alcohol (n 1) y diarrea (n 1). Al momento del diagnóstico de la hipomagnesemia, todos presentaban hipocalcemia (calcemia entre 4,8 y 8,1 mg/dl, VR 8,5-10,5), hipokalemia (entre 2,8 y 3,1 mEq/l, VR 3,5-5) y fosfatemia entre 3,4 y 5,4 mg/dl (VR 2,5-4,5). Requirieron aporte intravenoso (IV) de Mg y calcio (Ca) y evolucionaron con mejoría clínica y bioquímica. En 4 casos, la evaluación inicial sugirió malabsorción (excreción fraccional -EF- de Mg entre <0,1 y 1,2% VR 3-5), 2 pacientes pudieron evaluarse luego de la reposición IV (EFMg 3,3 y 3,5). La evaluación luego de la reposición mostró PTH entre 10 y 187 pg/ml, VR 8,7-77,1. Los anticuerpos para enfermedad celíaca fueron negativos en todos los pacientes. Tres pacientes discontinuaron las tiazidas y 5 los IBP. Ningún paciente repitió síntomas durante la internación. Se indicó al alta tratamiento con citrato de Mg y Ca vía oral. Un paciente discontinuó el seguimiento. Los restantes no requirieron aporte de Ca para mantener normocalcemia a largo plazo. El aporte máximo de Mg VO fue entre 220 y 495 mg de Mg elemental. Los dos pacientes que requirieron aporte IV de Mg dentro de los 15 días del alta, persistieron con hipomagnesemia (Mg 1,5) luego de 12 y 16 meses de tratamiento, respectivamente. Ambos se derivaron para estudio de malabsorción y uno recibió tratamiento por sobrecrecimiento bacteriano. La magnesemia alcanzó valores normales estables entre los 5 y 9 días en 3 pacientes. Ningún paciente reiteró síntomas durante el seguimiento (entre 0,5 y 10 años, mediana 1 año). La hipomagnesemia severa condiciona hipocalcemia por hipoparatiroidismo (alteración de la secreción y acción de PTH) e hipokalemia por aumento de las pérdidas renales. Se interpretó la hipomagnesemia en estos casos como asociada a IBP; la mayoría presentó otros factores concomitantes. Aunque es inusual la presentación en la práctica cotidiana de hipomagnesemia severa sintomática como consecuencia del uso de IBP, puede llevar a graves consecuencias clínicas. Por otro lado, es posible que la hipomagnesemia asintomática y la hipomagnesuria, reflejando una depleción corporal de Mg, sean más frecuentes en los pacientes que reciben este tratamiento en forma crónica. Se sugiere reconsiderar la necesidad del tratamiento crónico de IBP y evaluar la magnesemia, especialmente si coexisten otras condiciones de riesgo para hipomagnesemia.

CL 50. Dificultades en el diagnóstico y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica. A propósito de un caso

Pérez BM, Diehl M, Plantalech LC

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

En la enfermedad renal crónica (ERC) terminal, las alteraciones del metabolismo óseo y mineral (ERC-MOM) representan un desafío diagnóstico. La osteodistrofia requiere para su diagnóstico definitivo la histomorfometría ósea, herramienta de difícil acceso. Ante esta situación, el uso de datos clínicos resulta de vital importancia para un adecuado tratamiento. Presentamos el caso de un paciente con ERC en hemodiálisis (HD), en quien el diagnóstico clínico de osteomalacia permitió un abordaje terapéutico adecuado y una significativa mejoría clínica. Caso

clínico: paciente de 18 años al momento de la evaluación inicial. ERC por uropatía obstructiva, en HD desde los 13 años en su localidad de origen (Tierra del Fuego). Severas deformidades esqueléticas progresivas con imposibilidad para deambular: escoliosis, coxa vara, *genu valgo*, curvatura de antebrazo y baja talla (140 cm). Antecedente de paratiroidectomía a los 17 años (19 meses antes). Derivado para considerar reintervención por valores de PTH elevados (2178 pg/ml VR según guías KDIGO hasta 694), con evidencia de remanente paratiroideo derecho. Hipocalcemia (Ca 7,6 mg/dl VR 8,5-10,5) desde la cirugía, déficit de vitamina D (10 ng/ml) y fosfatasa alcalina (FAL) elevada (1678 UI/L VR 31-100), sin otra causa aparente. Insuficiente aporte de calcio y calcitriol (calcitriol 0,25 mcg/día y calcio 1 g/día), sin aporte de vitamina D, e irregular cumplimiento de tratamiento. Presentó convulsiones con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil a partir de la cirugía, con respuesta parcial a anticonvulsivantes (fenitoína). Se interpreta como osteomalacia por deficiencia de calcio y vitamina D (VD) con hiperparatiroidismo secundario. Se intensifica el aporte de calcio (3 g/día), VD (100000 UI quincenales por 1 mes y luego mensuales) y calcitriol (0,75 mcg/día). Continúa seguimiento en el centro de HD de su localidad y consulta luego de 9 meses de adecuado cumplimiento del tratamiento, sin haber repetido convulsiones. Se le había indicado cinacalcet 45 días antes, el cual se suspende. Se constata durante el seguimiento calcemia adecuada, normalización de 25OHD (56 ng/ml), con fosfatemia variable (entre 2,8 y 5,2 mg/dl) en función de dieta y tratamiento dialítico; progresiva mejoría de FAL (303 UI/l) y PTH (492 pg/ml), aunque con persistencia de dolores articulares asociados a la deformidad. Se plantea continuar el tratamiento actual hasta la resolución de la osteomalacia, momento en el cual se programará el trasplante renal con donante vivo relacionado. Comentario: el adecuado diagnóstico de ERC-MOM en ocasiones resulta desafiante. La corrección de hipocalcemia y baja VD son mandatorios para el control del hiperparatiroidismo. La coexistencia de deformidades esqueléticas progresivas, fosfatemia baja o sin elevaciones significativas, asociadas a FAL elevada, sugieren el diagnóstico de osteomalacia. En este caso, la progresiva mejoría de los diferentes parámetros de laboratorio bajo el adecuado aporte de vitamina D, calcio y calcitriol sustentó este diagnóstico, resolviendo el hiperparatiroidismo vinculado con la carencia de calcio y vitamina D y mejorando parte de la clínica.

CL 51. Displasia fibrosa poliostótica tratada con denosumab: reporte de un caso

Galich AM, Buttazzoni M

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

La displasia fibrosa (DF) poliostótica es una enfermedad rara que compromete al esqueleto y puede asociarse a manifestaciones extraesqueléticas; entre ellas, las más comunes son las cutáneas: “manchas café con leche”, y también a endocrinopatías hiperfuncionantes, como pubertad precoz, síndrome de Cushing, hipertiroidismo y exceso de hormona de crecimiento. Esta combinación de DF y otros compromisos se conoce como síndrome de McCune-Albright (SMA). La DF está producida por una mutación somática activante de la subunidad estimuladora de la proteína G (GNAS) en etapas tempranas de la embriogénesis. Las células óseas de la DF producen RANK-L. Se ha descrito que el tratamiento con denosumab (anticuerpo anti-RANK-L) es una alternativa terapéutica en pacientes muy comprometidos. Presentamos una mujer de 26 años con diagnóstico de DF por biopsia ósea a los 12 años debido a una fractura de fémur derecho por caída desde su altura. Tenía antecedentes de pubertad precoz a los 6 años atribuible a un tumor ovárico, quístico, de células de la granulosa de 5 cm, que fue rese-



cado. En su infancia fue tratada con dosis fisiológicas de vitamina D (400 UI/d). Consultó a los 18 años previamente a la corrección quirúrgica del acortamiento secuelar de fémur derecho. Al examen físico presentaba mancha café con leche en muslo derecho, acortamiento de miembro inferior derecho y protrusión frontal izquierda. Su talla 1,53 m, peso 54 kg, BMI 22,3 kg/m². En el centellograma óseo evidenciaba hipercaptación en cráneo, malares, costillas, ilíacos, peroné, tibia derecha de igual intensidad desde el diagnóstico inicial. El laboratorio mostraba fosfatasa alcalina ósea (FAO) 165 µg/L (valor referencia [VR] hasta 14), C-telopéptidos (CTX) 1,008 ng/ml (VR hasta 0,570) y PTH 17,2 pg/ml (VR 15-65). La función renal, calcemia y fosfatemia eran normales. Se indicó infusión de ibandronato 3 mg endovenoso (EV) prequirúrgico. Se le colocaron clavos endomedulares. Se decidió continuar con bifosfonatos (ibandronato EV 3 mg cada 2 meses (m) durante 6 m, luego zoledronato 5 mg y desde 2012 alendronato 70 mg/semana). A los 22 años, bajo alendronato, presentó colapso espontáneo de L1. Se le realizó fijación de columna con titanio. Retomó zoledrónico 4 mg/m durante 3 m. Repitió dicho tratamiento en 2015 por 6 m consecutivos. En agosto de 2016 presentó alteraciones visuales en el ojo derecho con compromiso del campo visual atribuible a probable progresión de la displasia. La RNM evidenciaba ensanchamiento del diploe de parietal derecho con compromiso de órbita y canal óptico. Neurocirugía planteó la descompresión quirúrgica. Previamente se decidió iniciar denosumab, 6 m de 120 mg/m; 6 m = 60 mg/m; 6 m = 60 mg bimestrales (actuales). Lo recibió con muy buena tolerancia. Luego del primer mes: FAO: 89, CTX: 0,09, PTH: 205. Mejoró la visión. Se desestimó la cirugía. Corrigió el hiperparatiroidismo 2° con altas dosis de calcio y calcitriol. Se encuentra asintomática y con remodelado óseo normal. Nuestra paciente tratada con altas dosis de Dmab, con buena tolerancia, logró controlar la enfermedad y evitar una cirugía de descompresión de nervio óptico. El Dmab es una alternativa para el tratamiento sintomático de la DF agresiva. En la literatura se han descrito pacientes con DF refractarios a bifosfonatos EV con muy buenos resultados, como en esta paciente. El uso de Dmab en DF es *off-label*. No se conoce el esquema de tratamiento con esta droga en DF, pero dependería de su extensión.