

COMUNICACIONES LIBRES

CL1. Asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportados por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas

Botticella F, Cámpora MV, Ferro J, Scibona F, Villalba J, Torresani ME.

Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina UBA.

Introducción: El concepto de “densidad de nutrientes” permite comparar la cantidad de un nutriente determinado en relación a la energía aportada por un alimento. Los diferentes alimentos que integran las fuentes de calcio lácteo, presentan un aporte calórico muy variado y en consecuencia se amplía la variabilidad de la densidad de calcio que se observa. Objetivo: Estimar la asociación entre la densidad calórica y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente y el estado nutricional de mujeres pre y postmenopáusicas. Metodología: Diseño transversal. Muestra por conveniencia de mujeres >40 años concurrentes a gimnasios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Variables en estudio: a través de las covariables consumo de mg de calcio/día y consumo de Kcal/día, se obtuvo la densidad calórica (baja: <0,8; normal: 0,8 a 1; alta: >1) y densidad de calcio lácteo (mg de calcio consumidos por calorías) aportadas por alimentos fuente; estado nutricional según circunferencia de cintura (<80 cm, ≥80 cm), e IMC (<27,3 kg/m², ≥27,3 kg/m²). Se controló por la variable etapa biológica (pre y postmenopausia). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 calculando medidas de tendencia central, t de Student, Chi² y correlación de Pearson con significación p<0,05. Resultados: Se estudiaron 150 mujeres (52,9±7,7 años); IMC=24,4±3,6 kg/m² y CC=81,1±10,7 cm. El 44,7% estaba en premenopausia (PM): 13,4% con peso no saludable y 50,8% con CC aumentada. El 55,3% en postmenopausia (PoM): 21,7% con peso no saludable y 55,4% con CC aumentada. Las PoM consumieron significativamente mayor aporte de calcio (1024,1±556,3 mg/día), de calorías aportadas por lácteos (467,2±222,9 kcal/día) y de densidad de calcio (2,20±0,58) que las PM (741,1±327,7 mg/día, 389,6±181,6 kcal/día y 1,97±0,49 respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre las categorías de CC y la densidad calórica (p=0,82) y densidad de calcio lácteo aportado por alimentos fuente (p=0,52). Similares resultados se encontraron al relacionar el IMC (p=0,50 y p=0,16 respectivamente). La densidad de calcio consumida presentó correlación directa con la etapa biológica (r=0,21; p=0,009), con los mg consumidos de calcio (r=0,42; p=0,000) e inversa con la densidad calórica (r=-0,55; p=0,000). Conclusión: Independientemente del estado nutricional, las mujeres PoM consumieron significativamente mayor aporte y densidad de calcio que las PM. En esta muestra se vio que a medida que aumentaron la densidad calórica consumida, disminuyeron significativamente la densidad de calcio aportada por alimentos fuente. Proyecto UBACyT 2010-2012.

CL2. Efecto de la acción de prebióticos sobre la biodisponibilidad de calcio en un modelo de osteopenia establecida.

Bryk G^{1,2}, Gonzales-Chaves MMS^{1,2}, Rio ME^{3,4}, Somoza J^{2,3}, Orzuza R¹, Portela Pita ML⁴, Zeni SN^{1,2,3}.

1 Cát. de Bioquímica Gral. y Bucal, FOUBA; 2 Sección de Osteopatías Médicas. Htal. de Clínicas UBA; 3 C ONICET; 4 Cát.de Nutrición, FFYB, UBA.

Antecedentes: La incidencia de osteoporosis correlaciona inversamente con la ingesta de Calcio (ICa). Por lo cual la mejor estrategia para evitar su déficit nutricional sería aumentar la ingesta; sin embargo, a nivel mundial se observa que la ICa permanece inadecuada independientemente de la edad y el nivel socioeconómico. En consecuencia, aumentar la absorción de Ca sería una herramienta adecuada para optimizar la biodisponibilidad y por ende la salud ósea. De acuerdo a estudios previos el agregado a la dieta de oligo-



sacáridos no digeribles (OND) como fructooligosacáridos y/o galactooligosacáridos favorece la absorción de Ca. Dichos prebióticos al ser fermentados por la flora colónica generan ácidos grasos de cadena corta, bajan el pH favoreciendo la absorción activa y pasiva de Ca. Objetivo: Evaluar el efecto del consumo de OND en dietas con bajo aporte de Ca sobre el desarrollo de flora colónica benéfica, la absorción de Ca y su relación con la salud ósea en ratas ovariectomizadas (OVX) osteopénicas. Materiales y Métodos: Ratas Wistar hembras (190-220 g) fueron OVX y permanecieron sin tratamiento durante 45 días. Luego fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: AIN93 con 0,5% de Ca (A5: Control); AIN93 con 0,3% de Ca (A3); formula láctea con una mezcla de OND (F+) 0,3% Ca y formula láctea sin agregado de OND (F-) 0,3% por un periodo adicional de 45 días. Se evaluó el consumo de alimento semanalmente. Al sacrificio se estudió el contenido de agua en heces, desarrollo de lactobacilos, pH del ciego, calcemia, fosfatemia (P), fosfatasa alcalina ósea (FAO), y CMO (g) y DMO (mg/cm²) del esqueleto total (ET) y sub-areas por DXA (Small Animal Software, Lunar DPX). Resultados (X±DE):

Dieta	Peso Final (g)	Consumo (g)	Contenido agua en heces (%)	Crecimiento de Lactobacilos (UFC/g Heces)	pH del ciego
A5	329±44	12,5±3,2	11,4±2,4	8,9±0,5	6,4±0,6
A3	327±31	10,1±1,5	13,7±3,4	8,6±0,4	6,6±0,5
F-	271±34	8,2±1,5	12,2±1,6	9,13±0,8	6,4±0,4
F+	273±32	10,3±1,8	64,6±7,8*	11,28±0,9*	5,0±0,4*

Dieta	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	FAO (UI/l)	CMO/Peso (mg/g)-ET	DMO (g/cm ²)-ET	DMO (g/cm ²)-Columna
A5	9,6±0,3	4,8±0,5	55±5	0,939±0,117	293,4±25,5	234±20
A3	9,8±0,3	5,0±0,5	55±6	0,984±0,089	285,6±6,4	229±11
F-	9,8±0,3	5,4±0,9	56±7	0,982±0,129	284,5±7,5	239±20
F+	10,2±0,5	5,9±0,6	55±9	1,055±0,158*	289,0±4,5	245±12**

(*) p<0,05 respecto a los grupos restantes. (**) p<0,05 respecto a A3

El agregado de OND benefició el desarrollo de flora benéfica, disminuyó el pH y aumentó el CMO de ET en forma significativa. Conclusión: Estos resultados sugieren que los OND favorecerían la biodisponibilidad de Ca en una dieta deficiente en dicho mineral y por ende la salud ósea. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral del bioquímico Gabriel Bryk y fue parcialmente subsidiado por CONICET, UBA, y Nutricia Bago.

CL3. Relación entre masa ósea, esteroides sexuales y parámetros antropométricos en población masculina.

Costanzo PR¹, Suárez SM¹, De Benito A¹, Garay K¹, Lapidés L², Tamborenea MI², Galich AM¹, Knoblovits P¹.
1 Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. 2 Centro de Urología (CDU). Buenos Aires, Argentina.

La osteoporosis (OP) en el varón es un importante problema de salud. Ha sido poco investigada, diagnosticada y tratada. El hombre con fracturas tiene más complicaciones respecto de la mujer. La tasa de mortalidad post fractura vertebral o de cadera es mayor siendo el doble para cadera. Se describe mayor prevalencia de causas secundarias de OP en el hombre, entre ellas la disminución de esteroides sexuales. Objetivos: 1) Evaluar la relación entre masa ósea, datos antropométricos y esteroides sexuales en hombres >50 años; 2) Establecer la prevalencia de OP y osteopenia (OPE) en hombres >50 años por densitometría ósea (DMO) según criterios OMS. Material y Método: estudio de prevalencia, transversal. Se reclutaron 196

hombres con técnica de muestreo consecutiva entre quienes consultaron en endocrinología/andrología por motivos diferentes a sospecha de baja masa ósea, sin antecedentes de enfermedades o medicación que afecten la DMO. Se midió DMO por DXA (LUNAR Prodigy) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Se analizaron datos antropométricos: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC, kg/m²) y laboratorio específico: calcio total, parathormona, 25OH vitamina D (25OHD), testosterona total, testosterona biodisponible (TB) y estradiol (E2) en suero y calciuria de 24 horas. Análisis estadístico: Instat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01); Test estadísticos: test de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión lineal. Los datos se presentan como X±DE. Se consideró significativo un valor de p<0,05. Resultados: De los 196 pacientes, 86 (43,9%), edad: 64,6±9,1 años, tuvieron DMO normal y 110 (56,1%) tuvieron OPE/OP en alguna localización: OPE 93 (47,4%), edad: 66,6±8,8 años, y OP 17 (8,7%), edad: 67,8±10,2 años. No hubo diferencias al comparar la edad de los grupos. Al comparar pacientes con DMO normal (grupo N) versus pacientes con OPE/OP se halló diferencia significativa en peso: 84,4±11,6 versus 81,6±9,6 kg (p=0,035) y TB: 1,8±0,9 vs 1,3±0,7 ng/ml (p=0,0006), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs grupo N: 77,5±9,0 vs 84,4±11,6 kg (p=0,02) y 26,2±2,8 vs 28,1±3,4 kg/m² (p=0,03), respectivamente. Los pacientes con OP tuvieron menor peso y menor IMC vs pacientes con OPE: 77,5±9,0 vs 82,4±9,6 kg (p=0,05) y 26,2±2,8 vs 28,2±3,2 kg/m² (p=0,02), respectivamente. Motivos de consulta más frecuentes: disfunción eréctil, hiperglucemia y evaluación tiroidea. Los pacientes con OPE/OP presentaron mayor prevalencia de hipogonadismo (TB <0,8 ng/ml) vs grupo N: 21,9% vs 8,9% (p=0,04). Se hallaron correlaciones positivas entre DMO-CL con peso (r:0,16, p=0,02), edad (r:0,19, p=0,01), TB (r:0,19, p=0,01) y E2 (r:0,25, p=0,01); DMO-CF y DMO-CT con peso (r:0,20, p=0,004 y r:0,19, p=0,006, respectivamente) y TB (r:0,26, p=0,001 y r:0,26, p=0,001, respectivamente). Hubo correlación negativa entre DMO-CF y edad (r:-0,19, p=0,008). Conclusiones: Los pacientes con OP tuvieron menor peso e IMC. Hubo correlación positiva de TB con DMO en todas las áreas. En OPE/OP se verificó menor TB y mayor prevalencia de hipogonadismo. La prevalencia de OP fue 8,7% y OPE: 47,4%. La baja masa ósea masculina es una patología prevalente que debe investigarse para el correcto tratamiento.

CL4. Recuperación rápida de la masa ósea postparatiroidectomía en un adolescente de 15 años de edad con adenomas de paratiroides.

Viterbo G¹, Tau C¹, Ayarzabal V², Felipe L³, Belgorosky A¹.

1 Metabolismo Cálcico y Óseo, Endocrinología, 2 Cirugía, 3 Medicina Nuclear, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires.

El hiperparatiroidismo primario es extremadamente raro durante la niñez y la adolescencia. Se presenta el caso clínico de un paciente de 15 años y 3 meses de edad, cuyo cuadro comenzó 2 años antes de la consulta con gonalgia, genu valgum y astenia. No presentaba antecedentes previos personales ni familiares de importancia. Al examen físico presentaba peso: 73,5 kg (Z-Score: +1.35), talla: 164,2 cm (Z-Score: -0.20), desarrollo puberal completo, genu valgum severo con distancia intermaleolar mayor de 30 cm. Tensión arterial: 119/70 mmHg. La exploración clínica del cuello no evidenció patología, la glándula tiroidea presentaba tamaño normal a la palpación. Los exámenes de laboratorio mostraron hipercalcemia: 12,2 mg/dl (v.n. 8,8-10,6), hipofosfatemia: 2,3 mg/dl (v.n. 2,5-4,5), hipercalcemia: 6,4 mg/kg/día (v.n. <4), aumento de fosfatasas alcalinas: 2812 UI/l, y hormona paratiroidea elevada: PTH: 2653 pg/ml (v.n. 12-72), con función renal normal. El dosaje de 25-hidroxivitamina D fue de 6 ng/ml (v.n. 20-50) y el de catecolaminas urinarias fue normal. Las radiografías mostraron en el cráneo: osteopenia severa con imágenes en sal y pimienta, ausencia de la lámina dura periodontal; en miembros inferiores: osteopenia severa, raquitismo, genu valgum e imágenes osteolíticas; en ambas manos: osteopenia, raquitismo y múltiples imágenes de resorción subperióstica. La ecografía renal mostraba aumento de la ecogenicidad bilateral. La ecografía de cuello reveló una imagen nodular heterogénea de 3 x 2,6 x 2,1 cm (8,3 ml) en región de paratiroides inferior derecha que coincidía con una imagen hipercaptante en la centellografía con sestamibi-Tc99. El diagnóstico presuntivo fue adenoma paratiroideo. Las densitometrías informaron: L2-L4: 0,87 g/cm², Z-score: -2,3, fémur derecho: 0,67 g/cm², fémur izquierdo: 0,76 g/cm², y esqueleto total: 0,82 g/cm², Z-score: -3,4. Se realizó la excéresis quirúrgica de 2 adenomas paratiroideos localizados por encima y por debajo del lóbulo derecho de la glándula tiroidea. La anatomía patológica informó adenomas de células principales. El nivel circulante de PTH disminuyó a 38 pg/ml a los 30 minutos de la extirpación de los adenomas. El paciente desarrolló un síndrome de hueso hambriento severo después de la cirugía. La hipofosfatemia (1,4 mg/dl) se produjo muy rápidamente, incluso antes que la hipocalcemia. Como tratamiento requirió



calcio endovenoso, calcitriol hasta 7,5 µg/día, y suplemento de calcio oral hasta 14,5 g/día durante 19 días posteriores a la cirugía para normalizar la calcemia y la fosfatemia. La densitometría ósea realizada a los cuatro meses de la cirugía mostró un aumento importante de la densidad mineral ósea con normalización en todas las áreas: L2-L4: 1,192 g/cm², Z-score: +0,7; fémur derecho: 1,097 g/cm², fémur izquierdo: 1,088 g/cm², esqueleto total: 1,065 g/cm², Z-score +0,4. Conclusión: se presenta el caso de un adolescente con hiperparatiroidismo primario por adenomas de paratiroides que evolucionó favorablemente tras la exéresis quirúrgica, requiriendo altas dosis de calcio y calcitriol para normalizar los parámetros de laboratorio con recuperación completa de la masa ósea luego de 4 meses de la cirugía.

CL5. Dieta aterogénica: su impacto sobre la tibia de rata.

Nuñez F¹, Gubert MJ³, Gómez Echarren MP², Rodríguez P², Friedman SM^{2, 1,2} Gamba CA^{1,2}.

1 Cátedras de Histología y 2 Bioquímica, Facultad de Odontología, UBA y 3 Licenciatura en Producción de Bioimágenes, Facultad de Medicina, UBA. Argentina.

En estudios previos hemos centrado nuestra atención en la mandíbula. En el presente estudio se especula que la modelación ósea de la tibia, podría estar alterada por el consumo de una dieta aterogénica en ratas. Ratas Wistar macho (n=12) al destete se lotearon por peso en 2 grupos (sin diferencias de peso inicial; p>0,05): Control (C) y experimental (E). C recibió dieta stock para roedores (pellets) y E una dieta aterogénica (pellets+grasas saturadas+colesterol) durante 7 semanas (7s) se monitoreó antropometría y consumo de dieta. A 7s en suero (mg/dl) el perfil lipídico-lipoproteico aterogénico: colesterol total (col-T), triglicéridos (TG), col HDL y noHDL, confirmaron la aterogenicidad de la dieta. En las tibias izquierdas se midieron: peso seco (Ps), longitud (L), alto (Eal) y ancho (Ean) epifisarios y ancho diafisario (Dan) (Vernier ±1:20 mm). Las derechas se fijaron en formol-buffer fosfato al 10%; se decalcificaron en EDTA (pH 7,2) e incluyeron en parafina. Cortes orientados transversalmente en la diáfisis media -estandarizado- coloreados con hematoxilina-eosina permitieron realizar las mediciones: transversales total (Tt) y en las corticales (C1 y C2) (ua=unidades arbitrarias). Análisis estadístico: test t de Student (nivel de significación p<0,05). Resultados (media±DE): a 7s no hubo diferencias antropométricas ni en la ingesta (p>0,05), E mostro un mayor Dan (271±12 vs 259±3 mm; p=0,039) que se confirmó histológicamente con Tt (2271±195 vs 2045±132 ua; p=0,041). Las restantes medidas macroscópicas de la tibia y las microscópicas C1 y C2 no mostraron diferencias significativas (p>0,05). Estos resultados sugieren que una dieta aterogénica influiría en la forma definitiva de la tibia, indicando que la modelación ósea, podría estar alterada por el consumo elevado de grasas saturadas y colesterol cuando no se evidencia a nivel antropométrico. Clínicamente esto podría corresponder a un hueso más vulnerable.

CL6. Bioequivalencia y diferencias entre formulaciones sólidas y líquidas de un bisfosfonato.

Gómez Acotto C, Antonelli C, Flynn D, Mc Daid D, Roldán EJA.

Dpto Fosfo-Cálcico - Unlversidad Maimónides, Buenos Alres y Xeolas Ltd, Dublin.

Los bisfosfonatos de administración oral tienen muy baja tasa de absorción y un tiempo muy corto para hacerlo que está limitado por la ingesta de alimentos o bebidas. Significa que la fracción absorbible ocurre sólo en los 30-60 minutos de ayuno post-toma. Esto crea en la práctica del uso de tabletas diversas situaciones que afectan la calidad del tratamiento y sus resultados. Por ese motivo desarrollamos una fórmula bebible con aspecto naranja, sin el agregado de agua externa (que suele tener un contenido mineral incierto) y bajo contenido total en sodio. En un estudio controlado con grupos cruzados 2x2, en 106 varones sanos de 26,7±8 años de edad se compararon las tabletas de 70 mg de alendronato (At) del desarrollista con la solución de 70 mg/100 ml bebible (Ab), en condiciones regulatorias (EMA, agencia Europea) que incluye 4 horas de ayuno post-toma. A distintos tiempos se determinó la excreción urinaria de alendronato por HPLC (Shimadzu LC-10AS) siendo la acumulación a las 36 horas post ingesta de 124,4 µg para At y de 121,9 µg para Ab, con un margen de variación comparativa (ANOVA y Hodges-Lehmann) de 82-106% (bioequivalentes). En estas condiciones la tasa de excreción máxima (Rmax) fue de 41,9 µg/ml y 37,1 µg/ml respectivamente, también en el rango de 82-106% (bioequivalentes). Al sub-analizar el período más crítico, es decir la primera hora post-toma se observa una concentración urinaria en promedio similar de 190±302 µg/ml con At de 177±205 µg/ml para Ab, no significativa (p=0,73), pero la variación comparada por test F (varianza) es significativamente menor (p<0,05) con el Ab (-32%), por lo

que el valor promedio con esta formulación bebible se alcanza con absorciones más constantes y menos picos extremos (de probable exceso o falta de absorción). En todos los demás períodos no hay diferencias entre grupos. En un segundo test controlado con grupos de múltiples tratamientos, con voluntarios sanos de 52 (39-68) años de edad, se agregaron mínimas cantidades de contrastes a las formulaciones para su estudio radiológico por video-deglución (Pinnacle DC1000 MPEG 2) en un total de 72 estudios. El tiempo de llegada al estómago de At fue de 31 segundos de pie y 73 segundos cuando el sujeto está acostado, y de 7 segundos y 8,4 segundos respectivamente al tomar Ab (cola del bolo líquido), mientras que la varianza con At superó el tiempo confiable de observación de 480 segundos con At (determinado por la experiencia del evaluador radiológico con el método), la misma fue de 72 y 60 segundos con Ab. La desintegración gástrica de At ocurrió en menos de 4 minutos en ambas posiciones con una varianza de 14 y 23 minutos, incluso reportándose un caso de no desintegración, otro que demoró 17 minutos intacto, y otros tres casos de “estallido” asintomático de la tableta en el esófago. El acceso de Ab (cabeza del bolo) al intestino fue en promedio de 2 minutos en ambas posiciones con un máximo de 7,4 minutos (varianza) en la posición de pie. Significa que cuando se administra Ab el alendronato es dispuesto en el sitio adecuado de absorción en todos los casos y posiciones en un tiempo inferior a los 10 minutos, quedando luego un lapso suficiente de ayuno para garantizar una absorción adecuada. Cabe considerar que al estar la totalidad del alendronato en forma soluble en Ab, la disposición de una fracción del bolo en el duodeno es suficiente. Mientras que las tabletas si bien en su mayoría se disgregan rápidamente, ocurren casos de disolución esofágica (eventos adversos) o de disolución tardía (falta de absorción) en coincidencia con la mayor variación observada en la primera hora desde la toma en el estudio de bioequivalencia. Se concluye que la administración de alendronato en líquido minimiza los eventos fármaco-cinéticos indeseables que afectan la absorción del producto activo, demostrado en condiciones de estudio clínico controlado y contra la tableta de referencia. Por lo que en la práctica las ventajas se esperan que sean mayores aún, y que durante el uso cotidiano los pacientes tratados con Ab puedan remedar los resultados que se describen en los estudios clínicos bajo condiciones controladas.

CL7. Efecto de la yerba mate sobre el tejido óseo en ratas

Brun LR, Lombarte M, Brance ML, Moreno H, Maher C, Retamozo C, Rigalli A.
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Cs. Médicas. UNRosario.

El consumo de yerba mate en la Argentina es habitual. Por su contenido de cafeína tendría efecto negativo sobre el hueso. Sin embargo, un trabajo recientemente publicado (Conforti y col. Bone 2012) muestra, en mujeres postmenopáusicas tomadoras de mate (más de 1 litro/día en los últimos 5 años), una mayor densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral y cuello femoral analizado por DEXA. Dado que el mencionado trabajo sólo demuestra un aumento de la DMO, este trabajo tuvo como objetivo estudiar el efecto de la yerba mate sobre las propiedades biomecánicas del tejido óseo. Para ello ratas Sprague Dawley hembras de 7 semanas (n=8/grupo) fueron divididas en 3 grupos: 1. Ratas ovariectomizadas (OVX) que recibieron mate cocido como bebida (grupo Yerba [Y]). 2. Ratas OVX que recibieron agua de bebida (grupo Control [C]); 3. Otro grupo fue sometido a una cirugía simulada (grupo Sham [S]). El consumo de yerba mate se realizó *ad libitum* e inmediatamente post OVX. El mate cocido se preparó con 12,5 g de yerba mate por litro de agua a 90°C. La duración del experimento fue de 90 días. Para analizar las propiedades biomecánicas se emplearon los fémures a los que se les realizó ensayo de flexión a tres puntos para evaluar tejido cortical y ensayo de compresión para evaluar tejido trabecular. El ensayo de compresión se llevó a cabo sobre un corte transversal de 2,5 mm de espesor y una superficie plana de 7,068 mm² para ejercer la fuerza. Para evaluar el momento de inercia de corte transversal y variables indicadoras de la calidad del material (stress y modulo de Young) se determinaron el diámetro total y medular (software ImageJ 1.40, NIH) empleando cortes transversales de 1 mm al 50% del fémur utilizando una sierra de baja velocidad (IsoMet. Buehler Ltd. Illinois. USA). Además se analizó el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) de la tibia a través de una radiografía realizada en simultáneo con un patrón de calcio y analizada por un software específico (ImageJ 1.40, NIH). Los resultados se expresan como media±EE. A nivel del tejido cortical no se halló diferencia significativas entre los grupos Control y Yerba: fuerza de fractura (N): C=117,5±3,7 vs Y=121,4±2,2; fuerza máxima (N): C=119,6±4,1 vs Y=124,5±2,5; energía absorbida (mJ): C=59,6±6,8 vs Y=67,9±6,2; rigidez (N/mm): C=167,8±20,4 vs Y=207,3±25,8; CSMI (mm⁴): C=9,7±2,3 vs Y=9,7±1,9; Las variables indicadoras de calidad del material no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados: Ultimate stress (MPa): C=72,8±7,7 vs Y=75,6±11,0; Módulo de



Young (GPa): $C=0,6\pm 0,2$ vs $Y=0,8\pm 0,3$. A nivel trabecular entre los grupos Control y Yerba sólo se encontró diferencia significativa en el valor de fuerza máxima aplicada (N): $C=41,6\pm 2,6$ vs $Y=30,5\pm 3,4$. El resto de los parámetros no mostraron diferencias entre los grupos Control y Yerba. En ambos grupos, tanto a nivel cortical como trabecular, las determinaciones fueron menores que en el grupo Sham por efecto de la OVX. El CMO y la DMO no mostraron diferencias significativas entre los grupos Control y Yerba: CMO (mg Ca^{2+} de la tibia): $C=1,80\pm 0,08$ vs $Y=1,79\pm 0,20$; DMO (mg/cm²): $C=1,26\pm 0,07$ vs $Y=1,22\pm 0,16$. Se concluye que los huesos de ratas que recibieron yerba mate no presentan mejor DMO ni mejores propiedades biomecánicas que los huesos de ratas controles. Se está evaluando el tejido trabecular por histomorfometría y el efecto de la yerba mate sobre la absorción intestinal de calcio.

CL8. Relación entre pérdida de talla y densidad mineral ósea de mujeres adultas.

Squillace C, Oliva ML, Alorda B, Belén L, Maffei L, Rossi ML, Torresani ME.

Carrera de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Introducción: La pérdida de talla en las mujeres adultas como cambio osteológico, representa un signo evidente de deterioro óseo, con el consiguiente riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas asociadas a esta entidad. Objetivos: Estimar la relación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea a nivel lumbar y femoral, en mujeres adultas que concurren a Fundación para la Investigación de Enfermedades Endócrino Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA), dentro del marco del proyecto UBACyT 2010-2012. Materiales y métodos: Se llevó a cabo un diseño transversal, prospectivo. Muestra consecutiva de 217 mujeres mayores de 40 años ($57,9\pm 6,7$ años), que concurren a realizarse densitometría ósea en FIEEM. Se analizó como variable dependiente la pérdida de talla determinada por diferencia entre talla habitual referida y talla actual (en cm y categorizada en ≤ 3 cm y > 3 cm) y como variables independientes a la edad y a la densidad mineral ósea según puntuación T-Score de las regiones lumbar (L1-L4) y femoral (CFI), determinada por densitometría ósea (equipo Lunar Prodigy Advance: software versión 9.15), considerando los criterios de la OMS para definir los grados de densidad mineral ósea (Normal, Osteopenia y Osteoporosis). El análisis estadístico se realizó con SPSS 15.0, estableciendo medidas de tendencia central, diferencia de medias por ANOVA y análisis de regresión logística multivariada con valor $p < 0,05$. Resultados: El 89,8% se encontraba en postmenopausia, siendo la edad promedio de la menopausia $48,0\pm 4,9$ años. La pérdida de talla de la muestra fue de $2,2\pm 1,9$ cm, perdiendo el 21,2% más de 3 cm. En el total de la muestra se valoró la densidad mineral ósea por L1-L4 observándose un valor medio de $-1,19\pm 1,29$, presentando el 47,9% osteopenia y el 29,5% osteoporosis. En una submuestra de 168 mujeres se valoró CFI siendo el valor medio de $-1,02\pm 1,05$. Por comparación de medias se observó asociación entre la pérdida de talla y la edad ($p=0,01$), sin encontrarse asociación con L1-L4 ($p=0,58$) ni con CFI en la submuestra estudiada ($p=0,98$). De igual manera, por el análisis de regresión sólo se observó asociación con la variable edad ($r=0,17$; $p=0,009$). Conclusiones: En la muestra analizada no se encontró asociación entre la pérdida de talla y la densidad mineral ósea en cada una de las regiones analizadas. Sólo se observó asociación con la variable edad.

CL9. Efectos positivos de altas dosis de olpadronato sobre el diseño, la tenacidad y la resistencia del fémur de rata, independientes de la mineralización y la rigidez del tejido.

Capozza RF, Mondelo N, Reina PS, Noccioolino L, Ferretti JL, Cointy GR.

Facultad de Medicina, UNR y Gador SA, Bs As.

Los huesos resisten a la fractura sólo por su rigidez (resistencia a la deformación generadora de cracks) y su tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de los cracks). Ambas propiedades dependen del diseño del hueso y de la calidad del colágeno. La mineralización favorece la rigidez, pero puede reducir la tenacidad (hueso quebradizo). La tenacidad depende, además, de la microestructura del tejido y de concentradores de stress (poros y microfracturas -uFx-). Los efectos óseos de los bisfosfonatos (BPs) son complejos e interactuantes, y su impacto mecánico combinado varía para cada compuesto y dosis. Los BPs 1. contaminan la OH-apatita, rigidizando la microestructura tisular; esto puede reducir la tenacidad, y por ende la resistencia a la fractura; 2. Inhiben la remodelación, reduciendo el *turnover*; esto mejora levemente la masa mineralizada por un tiempo, y puede mejorar la resistencia, pero también hipermineraliza el colágeno (rigidizando mucho el tejido) y reduce la reparación de uFx, deteriorando la tenacidad; y 3. Inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y estimulan la de osteoclastos; esto puede desplazar

el *setpoint* mecánico del mecanostato, mejorando su eficiencia para sensar las deformaciones producidas por el uso y redistribuir el tejido según esa orientación, en función de las necesidades mecánicas, mejorando el diseño óseo, y con él la rigidez y la tenacidad. Se acepta que los BPs reducen las fracturas mayormente por el efecto (2), porque casi siempre se estudian esqueletos remodelantes, y raramente se mide la tenacidad. Más razonable parece el efecto (3) (evidenciado mejor *in vitro* que *in vivo*); pero para demostrarlo se debe “limpiar” el modelo, impidiendo el efecto (2) y analizando la tenacidad. Eso sólo es posible estudiando huesos corticales, que no remodelen, y que sean geoméricamente regulares, como las diáfisis femorales de rata. En este estudio tratamos 28 ratas macho de 3 meses con dosis orales altas (45 ó 90 mg/kg/d) de olpadronato (OPD) por 3 meses, dejando 8 controles sin tratar, escaneando luego sus diáfisis femorales por pQCT y testándolas a la fractura en flexión. Ambas dosis mejoraron sobre el control 1. el área (+21%, $p < 0,001$) y los momentos de inercia (indicadores de la eficiencia del diseño óseo) para flexión y torsión (+30 y +31%, $p < 0,001$) de la sección cortical diafisaria; 2. la rigidez estructural y la resistencia de las diáfisis al fin del período de deformación elástica (previo al desarrollo de cracks; +15% y +13%, $p < 0,05$), y 3. su tenacidad, estimada por la energía absorbida para deformarse y por la deflexión a la fractura (+126% y +32%, $p < 0,001$) luego del primer crack (deformación plástica). Estos efectos, combinados, mejoraron la resistencia diafisaria a la fractura (+29%, $p < 0,001$) en correlación con las mejoras geométricas y de la tenacidad ($p < 0,001$), pero no con la mineralización (vDMO cortical) ni con la rigidez del tejido (módulo elástico), que no se modificaron. En este modelo no-remodelante, el aumento de resistencia ósea inducido por OPD, originado en mejoras geométricas y de la tenacidad, e independiente de la mineralización y la rigidez del tejido, sólo pudo derivar de efectos tipo (3), en congruencia con la anti-apoptosis de osteocitos y blastos demostrada por otros *in vitro*. Este hallazgo es importante, porque señala una acción de éste u otros BPs que debe tender a complementar, con impacto mecánico, sus conocidos efectos anti-remodelatorios (predominantemente trabeculares, y poco asociados directamente con la resistencia ósea) y a neutralizar el deterioro de la tenacidad por contaminación (inductor de fracturas femorales) en tratamientos prolongados en humanos.

CL10. Mineralización ósea en niños con trastornos motores: la determinación de la densidad mineral ósea en las piernas por DXA, puede ser una herramienta útil.

Cassinelli HR, Troiano M, Rey R, Bergada I.

Centro de Investigaciones Endocrinológicas, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Los niños con discapacidades motoras a menudo sufren osteoporosis y fracturas patológicas. Sin embargo se sabe poco sobre su densidad mineral ósea (DMO) y su relación con el riesgo de fractura. La definición actual de osteoporosis en los niños incluye una DMO con Z-score inferior a -2,0 ajustado por edad, sexo y tamaño corporal además de una historia clínica significativa de fracturas (fractura por compresión vertebral, una fractura de miembros inferiores, o dos o más fracturas de miembros inferiores). La absorciometría de doble emisión de rayos X (DXA) es el método más ampliamente utilizado para la evaluación de la DMO. Si bien la tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT), que proporciona una DMO volumétrica verdadera, es el mejor método para evaluar la mineralización de los huesos periféricos, su uso no está ampliamente distribuido o aún no está validado en niños. Objetivo: evaluar la DMO en esqueleto total y piernas, en los niños con discapacidad motora mediante DXA, a fin de detectar posibles zonas de riesgo (piernas) para desarrollar osteoporosis y fracturas. Métodos: Se evaluaron 18 niños (11 mujeres) con discapacidades motoras (10 mielomeningocele, 6 con parálisis cerebral, 2 con enfermedad de Duchenne en silla de ruedas), con edad promedio 9,8 años de edad (rango: 5-16 años). La DMO corporal total y de las piernas fue medida con un equipo DXA Lunar DPX-L. Los valores de la DMO en piernas de los pacientes se compararon con los obtenidos en 91 individuos normales (45 mujeres) que fueron clasificados según el sexo, la edad (5-6, 7-9, 10-12, 13-15, 16-18 años) y estadio de desarrollo puberal (Tanner). Los resultados se expresan como media±desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con una muestra de la prueba T en comparación con una media teórica de 0. Resultados: Los pacientes presentaban una DMO de esqueleto total normal ($-0,62 \pm 2,27$), y sólo cinco de ellos tenían DMO inferior a -2 DE (28%). Por otro lado, cuando la mineralización de las piernas se comparó con los valores normales, mostraron una reducción significativa: ($-2,6 \pm 2,7$, $p < 0,006$). Once de 18 pacientes (61%) tenían la DMO en piernas inferior a -2,0. El Z-score de la DMO en piernas se encontraba significativamente más bajo que el de esqueleto total ($p = 0,002$, Wilcoxon Rank Test). Conclusión: Los niños con discapacidades motoras de las extremidades



inferiores pueden tener menor mineralización en las piernas. La determinación de la DMO en las piernas puede ser una herramienta útil para identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir múltiples fracturas en ellas, y eventualmente de requerir un tratamiento a pesar de presentar una DMO en esqueleto total normal. Un estudio más amplio es necesario para corroborar estos resultados.

CL11. Evaluación de la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses del uso de ranelato de estroncio (RS) en pacientes previamente tratadas con bisfosfonatos (BP).

Premrou MV, Pelegrin C, Torrecilla I, Maffei L.

Consultorios Asociados de Endocrinología. CABA

Introducción: Los bisfosfonatos son el tratamiento de primera línea en la osteoporosis, su mecanismo de acción principal es la inhibición de la resorción ósea, pero su uso en forma prolongada se ha asociado con una inhibición del *turnover* óseo y un posible mayor riesgo de fracturas. El ranelato de estroncio es una droga de acción dual con un estímulo en la formación, además de la inhibición de la resorción ósea. Muchos pacientes con osteoporosis severa deben recibir tratamiento en forma prolongada y es frecuente el cambio en los esquemas de tratamiento. Previamente hemos publicado una mejoría densitométrica al año de tratamiento con RS luego del tratamiento prolongado con BP. **Objetivos:** El objetivo primario de este trabajo fue evaluar la respuesta densitométrica a los 12 y 24 meses de tratamiento con RS, y en forma secundaria, evaluar si existen diferencias en la respuesta obtenida entre los 12 y 24 meses. **Material y métodos:** Se estudiaron a mujeres postmenopáusicas que habían recibido más de 3 años consecutivos de tratamiento con BP, con empeoramiento o mantenimiento de la densitometría ósea (DMO) y que debían continuar tratamiento para su osteoporosis. Se realizaron DMO de raquis lumbar y de cuello femoral (CF), al inicio, a los 12 y a los 24 meses. **Resultados:** Fueron consideradas un total de 63 pacientes con una media de edad de 64,83 años (48-86 años). La DMO (expresada en g/cm²) lumbar basal media (n= 59) fue de 0,813 (IC 95% = 0,790-0,837), de 0,837 a los 12 meses (n=56; IC 95% = 0,811-0,863) y de 0,892 a los 24 meses de tratamiento (n=21; IC 95% = 0,852-0,934). La DMO en CF basal media (n=58) fue de 0,676 (IC=0,650-0,701), de 0,708 (n=56; 0,684-0,732) a los 12 meses, y de 0,737 (n=19; IC=0,692-0,782) a los 24 meses. Al comparar la DMO en los distintos periodos se observaron los siguientes aumentos medios: 3,53% de lumbar al año respecto del basal (0,836 vs 0,811; p=0,001); de 4,51% de lumbar a los 2 años, respecto del basal (0,891 vs 0,813 respectivamente; p<0,001); de 2,53% de lumbar a los 2 años respecto de lumbar al año (0,892 vs 0,858 respectivamente; p=0,02); de 3,57% del CF al año respecto del basal (0,705 vs 0,608, respectivamente; p=0,001); 3,71% del CF a los 2 años respecto del basal (0,736 vs 0,667; p=0,002); y de 1,37% del CF a los 2 años respecto del CF al año (0,746 vs 0,726; p=ns). (*) prueba t para muestras pareadas. **Conclusiones:** Respecto del valor basal, la DMO en raquis lumbar y en cuello femoral fue significativamente más elevada tanto a los 12 como a los 24 meses de tratamiento con RS, siendo aún más significativa a los 24 meses. Con el uso prolongado de bifosfonatos se encuentra muy inhibido el *turnover* óseo; el RS se depositaría con más facilidad en hueso nuevo y eso explicaría la mejoría de los parámetros con un mayor tiempo de tratamiento. Consideramos que en pacientes con osteoporosis luego del uso prolongado con BP el RS ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz y bien tolerado.

CL12. Receptores P2 modulan la migración y diferenciación celular en cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata.

Ayala Peña VB, Laiuppa JA, Santillán GE.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur-CONICET.

Las células óseas están expuestas a estímulos mecánicos durante los movimientos y sufren injuria y lisis en traumatismos. Estas circunstancias favorecen la liberación de nucleótidos como ATP y UTP al espacio extracelular. Así estos compuestos o sus metabolitos pueden actuar sobre receptores P2 (P2X, ionotrópicos y P2Y, metabotrópicos) de la membrana plasmática para inducir diversas respuestas en las células óseas. En estudios previos con osteoblastos primarios de calvaria de rata (OBC) observamos que el ATP estimula la actividad fosfatasa alcalina, un marcador de diferenciación osteoblástica, luego de 7 días de tratamiento en un medio osteogénico (conteniendo ácido ascórbico 300 μ M y β -glicerofosfato 10 nM). En el presente trabajo estudiamos la participación de los diferentes subtipos de receptores P2 en la regulación de la migración y diferenciación celular. La migración celular se evaluó mediante ensayo de "la heri-

da". La diferenciación a osteoblastos se estudió determinando la formación de nódulos de mineralización, luego de tinción con rojo Alizarina, y la expresión génica de la sialoproteína ósea (BSP del inglés *Bone Sialoprotein*) mediante PCR cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR). Las células se estudiaron bajo el tratamiento con los distintos nucleótidos (UTP, UDP, ADP, ATP γ S, ADP β S) a diferentes concentraciones (1-100 μ M) en función del tiempo. El tratamiento de OBC con ADP β S 10 μ M parece estimular la migración celular, mientras que ATP γ S 100 μ M aparenta disminuir la misma con respecto a los controles. OBC tratados con ATP o UTP 100 μ M en medio osteogénico comenzaron a presentar cambios en su morfología a partir del día 7 de tratamiento, dichos cambios se correlacionaron con un aumento significativo, respecto a los controles, en la expresión génica de BSP, proteína importante para la biomineralización y maduración de los cristales de hidroxiapatita. Además, bajo esas mismas condiciones, se observó alrededor del día 22 un incremento en la deposición de calcio con respecto a los controles. Estos resultados sugieren un rol importante para los receptores P2 en la migración y maduración de células óseas. Por un lado, la señalización por nucleótidos extracelulares estaría involucrada en la modulación de la migración celular a través de receptores P2Y1, 12 y 13 (responsivos a ADP). Por otro lado, receptores P2Y2 y/o P2Y4 (responsivos a ATP y UTP) regularían la expresión de genes responsables de la maduración y función del osteoblasto.

CL13. La disminución de la absorción intestinal de calcio en la diabetes mellitus transcurre con alteración del sistema antioxidante.

Rodríguez VA, Peralta López ME, Rivoira MA, Tolosa de Talamoni NG.

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

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostraron que el estrés oxidativo duodenal está asociado a disminución de la absorción intestinal de calcio. El objetivo de este trabajo fue analizar el sistema antioxidante duodenal en un modelo experimental de diabetes mellitus (DM). Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad, las cuales se dividieron en controles y tratadas con estreptozotocina (60 mg/kg de peso) en buffer citrato 100 mM (pH 4,5) después de 12 horas de ayuno. Se determinó la glucosa en suero y orina antes de la inducción y 5 días, 1 mes y 2 meses después de la misma. Las ratas se consideraron diabéticas con valores de glucemia superiores a 250 mg/dl. Se cuantificó la calcemia, la fosfatemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los diferentes tiempos. El glutatión (GSH) total, la actividad de fosfatasa alcalina (FA) y enzimas del sistema antioxidante (superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT)) se determinaron en mucosa duodenal por espectrofotometría. Los resultados revelaron que las ratas diabéticas presentaron mayores niveles de HbA1c que las controles en todos los tiempos. Los niveles de calcemia y fosfatemia fueron similares entre ratas controles y diabéticas en los tres tiempos estudiados. La actividad enzimática de FA fue significativamente más baja en las ratas diabéticas que en las controles a los 5 días y al mes, en cambio a los 2 meses fue mayor en las ratas diabéticas. El contenido de GSH disminuyó en las ratas diabéticas en comparación con el de las ratas controles en los tres tiempos. La actividad de SOD no se modificó mientras que la de CAT aumentó en las ratas diabéticas de 5 días y 1 mes de inducción volviendo a los valores de las ratas controles a los 2 meses post-inducción. En conclusión, existen alteraciones en el sistema antioxidante en el duodeno de ratas diabéticas, que se ponen en evidencia por la disminución de GSH y el incremento de la actividad de CAT, lo cual podría impactar en la absorción intestinal de calcio, contribuyendo a la desmineralización ósea en la DM.

CL14. Evaluación de la micro arquitectura ósea por tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos.

Longobardi VC, Zanchetta MB, Silveira F, Del Valle E, Spivacow R, Bogado C, Zanchetta JR.

Instituto de Investigaciones Metabólicas, C.A.B.A, Argentina.

Objetivo: describir la micro arquitectura ósea mediante HR-pQCT en mujeres postmenopáusicas que recibieron tratamiento prolongado con bisfosfonatos (BF) y comparar los resultados con un grupo de mujeres postmenopáusicas sin tratamiento. Métodos: se evaluaron la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD) y los parámetros estructurales en el radio y tibia distal, usando un sistema tridimensional de tomografía computada periférica de alta resolución (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Swit-



erland) en 37 mujeres postmenopáusicas luego de haber recibido tratamiento con bisfosfonatos, indicado por osteoporosis u osteopenia, por un tiempo mayor o igual a 5 años. En todas las pacientes se realizó DXA en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) al inicio y al final del tratamiento. Se excluyeron aquellas pacientes con causas secundarias de osteoporosis o que hubiesen recibido otro tratamiento osteoactivo. Se compararon los resultados con un grupo de 120 mujeres postmenopáusicas de similar edad, índice de masa corporal (IMC) y T-score por DXA. Se estudiaron posibles correlaciones entre los parámetros estructurales y la edad al inicio del tratamiento, tiempo total de tratamiento, edad de la menopausia y T-score basal. Resultados: para el grupo que recibió BF la edad media fue de $65,3 \pm 8,4$ años, el tiempo promedio de tratamiento fue de $8,3 \pm 3,4$ años, el IMC de $23,9 \pm 2,4$ y el T-score al final del tratamiento en CL $-2,4 \pm 1,0$ y en CF $-1,9 \pm 0,8$. Los resultados de HR-pQCT en el radio distal para el grupo que recibió BF en forma prolongada vs el grupo sin tratamiento mostraron (media \pm desviación estándar): un menor número de trabéculas (Tb.N 1/mm) $1,31 \pm 0,36$ vs $1,46 \pm 0,36$ ($p=0,04$); un incremento del 11% en el grosor trabecular (Tb.Th mm) $0,063 \pm 0,012$ vs $0,056 \pm 0,009$ ($p<0,01$); y mayor separación entre trabéculas (Tb.Sp mm) $0,748 \pm 0,270$ vs $0,644 \pm 0,171$ ($p=0,03$) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la micro arquitectura ósea de la tibia o en los parámetros volumétricos en ambas regiones estudiadas. Se observó correlación positiva entre la separación trabecular y la edad al comienzo del tratamiento ($r=0,37$, $p=0,02$) mostrando un mayor compromiso de la micro arquitectura ósea con el incremento de la edad. No encontramos ninguna correlación entre los parámetros estructurales y el tiempo total de tratamiento, edad al inicio de la menopausia ni T-score basal. Conclusión: debido a que se trata de un estudio de corte transversal, no podemos afirmar que estas diferencias son secundarias al tratamiento. El hallazgo de un mayor grosor trabecular con menor número de trabéculas en el radio distal de las pacientes que recibieron BF, parece ser un cambio secundario a los conocidos efectos de los bisfosfonatos en el remodelado óseo, que inhiben la resorción pero no tienen el suficiente efecto anabólico para estimular la formación de nuevo hueso. Es probable que el hallazgo de un menor número de trabéculas en el grupo que recibió BF se deba a una peor arquitectura basal en aquellas pacientes que requirieron tratamiento. Se necesitan futuros estudios prospectivos para valorar la influencia de los bisfosfonatos en la micro arquitectura ósea.

CL15. Análisis biomecánico de hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con monofluorofosfato y zoledronato.

Branche ML, Brun LR, Moreno H, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad Cs. Médicas. UNRosario.

La remodelación ósea es un mecanismo destinado a mantener la función y estructura ósea. Es conocido que el monofluorofosfato (MFP) aumenta la formación ósea y el zoledronato (Z) disminuye la resorción ósea. Se ha planteado la hipótesis que el efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación, debido a los factores de crecimiento liberados de la matriz ósea. La administración de dieta hipercálcica simultáneamente con MFP y la posterior administración de Z contribuirían a mantener el efecto osteoformador del MFP. Ya ha sido demostrado el efecto anabólico de la terapéutica tratada a nivel de la masa ósea medida por DEXA e histomorfometría. El objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades biomecánicas del hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas tratadas secuencialmente con MFP y Z con modificaciones simultáneas de la remodelación ósea por administración de dietas con diferente contenido de calcio. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas ($n=7$ /grupo) fueron ovariectomizadas (OVX), alimentadas con dieta hipocálcica por 30 días, tratadas con MFP y dieta hipercálcica por 60 días y finalmente con Z y dieta hipercálcica hasta finalizar el tratamiento (OVX.G3). Se realizaron controles: Sham: cirugía simulada; OVX: OVX sin tratamiento; OVX.G1: OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z y dieta normocálcica; OVX.G2: OVX con dieta hipo e hipercálcica sin tratamiento. El experimento tuvo una duración de 150 días. Sobre ambos fémures se realizaron ensayos biomecánicos de flexión a tres puntos para evaluar tejido cortical y ensayo de compresión para evaluar tejido trabecular. Los resultados se expresan como media \pm SEM. Se realizó t de Student para datos independientes comparando Sham versus OVX, y cada uno de los grupos tratados versus OVX. * indica diferencias significativas ($p<0,05$). A 30 días el grupo Sham presentó mayor fuerza de fractura ($141,20 \pm 5,06^*$ vs $127,80 \pm 6,98$ N) que OVX, con igual rigidez ($502,9 \pm 49,0$ vs $503,2 \pm 54,9$ N/mm), y aumento del momento de inercia de sección transversal (CSMI) ($5,70 \pm 0,26^*$ vs $4,87 \pm 0,35$ mm⁴), lo cual informa una distribución más eficiente del material a nivel cortical. A nivel trabecular se encontró menor fuerza de fractura ($20,0 \pm 2,7^*$ vs $62,8 \pm 9,9$ N), menor rigidez ($207,7 \pm 31,7^*$ vs $1154,0 \pm 267$

N/mm²) y menor energía absorbida (1,6±0,3* vs 2,5±0,9 mJ) en el grupo OVX vs Sham explicando la disminución del tejido óseo trabecular observada previamente por histomorfometría. A 150 días se observó que OVX150.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la flexión comparado con el grupo OVX (227,30±5,70* vs 206,70±4,99 N). A su vez el CSMI permaneció estable, es decir que conservó la distribución del material, pudiendo explicarse por una mejor propiedad del mismo evaluada por el módulo de Young (7,47±1,74 vs 5,43±0,76 GPa). El grupo OVX150.G3 presentó mayor fuerza de fractura a la compresión (42,42±5,42* vs 26,78±3,96 N), fuerza máxima (71,77±5,99* vs 55,71±5,47 N) y rigidez (608,9±108,4* vs 258,4±48,3 N/mm) con respecto a OVX, pudiendo explicarse por el aumento del tejido óseo trabecular hallado previamente por histomorfometría, y a su vez presentó un aumento del módulo de Young (0,21±0,04* vs 0,09±0,02 GPa) reflejando una mayor rigidez en el tejido óseo de este grupo. Conclusiones: El tratamiento secuencial con MFP y Z luego de un período de dieta hipocálcica produjo a nivel cortical aumento de la fuerza de fractura sin cambios en la rigidez conservando la distribución del material y aumento del módulo de Young. A nivel trabecular el hueso presentó mayor fuerza de fractura, rigidez y módulo de Young. Estos cambios no se deben ni a la dieta únicamente ni al tratamiento farmacológico solo.

CL16. Osteomalacia hipofosfatemica inducida por tumor mesenquimático.

Canteros TM, Aponte LA, Ayerza MA, Morandi AA, Roitman P, Plantalech L.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico adquirido, caracterizado por la pérdida de fosfato en orina, lo que provoca graves alteraciones bioquímicas y óseas. Los tumores inductores de osteomalacia (TIO) son mesenquimáticos, de crecimiento lento; secretan FGF23 y otras proteínas fosfatúricas. La extirpación quirúrgica lleva a la cura, pero son de difícil localización. Usualmente son necesarios varios métodos de imágenes incluyendo scan con octreotide. Caso clínico: Paciente masculino de 63 años que presenta hace 3 años fractura por estrés de cuarto y quinto metatarsianos de pie derecho. A los 6 meses se fisuró el cuello femoral derecho, tercer y cuarto arcos costales anteriores, octavo y décimos arcos costales posteriores y platillo tibial por caída desde cuarto peldaño de escalera. Evolucionó con debilidad muscular generalizada y trastornos en la marcha, requiriendo uso de muletas. Fue tratado con gammaglobulinas por sospecha de enfermedad neurológica autoinmune. Al examen físico: altura 1,68 m peso 88 kg, índice de masa corporal: 31. Paciente con dificultades en la marcha, utiliza muletas, tiene "marcha de pato". De los estudios complementarios se destacan: 1. Radiografías con múltiples fracturas incompletas y síndrome de Milkman del primer metacarpiano de ambas manos, de tibia izquierda, de cuellos femorales a predominio derecho y varios arcos costales. 2. Laboratorio: calcemia 8,9 mg/dl, fosfatemia 1,4 mg/dl (2,5-5,6), fosfatasa alcalina (FAL) 600 UI/l (VN hasta 300), FAL ósea 47 UI/l (h 20,9), PTH 101 pg/ml (h 65), vitamina D 19 ng/l, reabsorción tubular de fosfato (RTP) 75% (VN>85%), clearance de fósforo 20 ml/min (VN 6-16), calcitriol 18 pg/ml (19-61). Se presume osteomalacia hipofosfatemica; se confirma mediante biopsia ósea. Se inició tratamiento con sellos de 250 mg de fósforo elemental, calcitriol 1 µg/día y ergocalciferol 2400 UI/día. Se realizó osteosíntesis de cadera derecha. Presentó mejoría clínica y de parámetros bioquímicos. Se inició estudio etiológico. Se descartó tubulopatía renal: orina completa normal. Glucosuria y aminoaciduria negativas. pH urinario 6,4. Bicarbonatemia 27 mEq/l. pH venoso 7,38. En busca de tumor inductor de osteomalacia se realizó scan con octreotide hallándose pequeño foco que concentraba el radiofármaco sobre el cóndilo femoral externo derecho. La resonancia magnética (RM) confirmó la imagen con aspecto de quiste subcondral en dicha localización. Se realizó la resección del tumor con Navegación Virtual Intraoperatoria, que permite planificar mediante la fusión de imágenes, los cortes óseos para extirpar el tumor sin comprometer los márgenes tumorales y así preservar la mayor cantidad de tejido óseo sano. La anatomía patológica demostró la presencia de un tumor mesenquimático tipo tejido conectivo mixto. Descripción: los cortes histológicos muestran proliferación tumoral constituida por células de núcleos ovales o ligeramente ahusados, dispuestas sin un patrón definido, en relación a abundantes estructuras vasculares de luces amplias, algunas con hialinización perivascular. Sectores de extravasación eritrocitaria y cambios mixoides focales. Por buena evolución se suspendió tratamiento con aporte de fósforo. Laboratorio a un mes sin medicación: fosfatemia 4,1 mg/dl, calcemia 8,2 mg/dl, RTP 85%, FAL 129 UI/l (100). Conclusión: Se describe el caso de un paciente con osteomalacia oncogénica, una enfermedad poco frecuente y con síntomas inespecíficos, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico. El tratamiento con la extirpación del tumor suele ser curativo, pero por la naturaleza oculta de estos, es un desafío hallarlos y se requiere un algoritmo ordenado de estudio.



CL17. Encuesta de satisfacción sobre el uso de carbonato de calcio en forma de emulsión (Pluscal Mousse®) en pacientes pediátricos.

Cassinelli HR¹, Troiano M¹, Lombardo M², Garrido R².

1 División de Endocrinología Htal. De Niños R Gutierrez, 2 Dirección Médica Nobeltri.

Es ya conocido que para adquirir el pico de masa ósea durante la infancia y adolescencia, se requiere un aporte adecuado de calcio con la ingesta diaria de alimentos. Estos requerimientos normalmente se ven afectados cuando hay patologías o medicaciones que pueden afectar dicho aporte: uso de corticoides, falta de hormona paratiroidea, enfermedades genéticas o adquiridas, que afectan al hueso. El uso de suplementos que contienen sales de calcio, la mayoría de las veces no son tolerados por los pacientes pediátricos. Ya sea por el sabor, la cantidad de comprimidos que deben utilizar, y/o el tamaño de los mismos. Objetivo: Para evaluar la tolerancia y la respuesta al tratamiento con carbonato de calcio administrado en forma de emulsión (como Pluscal Mousse®), se realizó una encuesta de satisfacción en pacientes pediátricos que requerían el aporte de calcio como parte de su tratamiento. Pacientes y Método: Se evaluaron 43 pacientes pediátricos (18 mujeres), con edad media de 11,9±4,7 años, y que requerían el uso de suplemento de calcio. De los 43 pacientes incluidos en esta encuesta, 29 (67,4%) recibían carbonato de calcio previamente, en forma de comprimidos, con una dosis media de 985,4±438,2 mg/día. Veintiún pacientes recibían además vitamina D, y 5 pacientes recibían bisfosfonatos asociados. Los cuales no fueron modificados con el inicio de la emulsión. De los que recibían calcio antes de iniciar la emulsión, la cantidad media de comprimidos consumida era de 2,0 comp/día, equivalente a 1046±486 mg de calcio elemental por día. La cantidad media de cucharadas de la emulsión utilizada fue de 1,8 cucharadas/día, equivalente a 890±454 mg de calcio elemental por día. Como estudios del metabolismo fosfocálcico se dosaron en sangre calcio, fósforo, PTH (método electroquimioluminiscente de Roche), 25OH vitamina D (RIA Diasorin). La evaluación estadística se realizó con la prueba t para muestras pareadas. Resultados: De los 43 pacientes encuestados, solo 40 (93%) respondió a la pregunta sobre tolerancia a la emulsión. El 74,5% refirieron una tolerancia buena, muy buena o excelente, mientras que el 18,6% refirieron una mala tolerancia a la emulsión; ante la pregunta sobre qué les resultaba más fácil para cumplir el tratamiento, de 41 pacientes (95,3%) que respondieron la pregunta, 83,7% prefirieron la emulsión, y 11,6% prefirieron los comprimidos. Treinta pacientes (69,8%) completaron 3 meses de observación, 5 (11,5%) se perdieron en el seguimiento, 5 (11,5%) abandonaron el tratamiento por intolerancia digestiva, 1 (2,3%) abandonó el tratamiento porque no le gustaba, y 2 (4,7%) lo suspendieron sin aclarar el motivo. El valor medio de calcio antes de iniciar la emulsión fue de 9,0±1,2 mg/dl, y el obtenido a los 3 meses de uso de la misma fue de 9,3±0,8 mg/dl, p<0,012. Por otro lado, entre los pacientes que recibían antes carbonato de calcio en forma de comprimidos y luego cambiaron a la emulsión, los niveles séricos de calcio fueron mayores en estos últimos: 8,65±1,47 vs 9,14±1,14 mg/dl respectivamente, p<0,02. A diferencia de lo observado con el calcio, los valores de fósforo obtenidos antes y después del uso de la emulsión, no fueron significativamente diferentes. El valor medio de PTHi previo al inicio de la emulsión fue de 74,3±153 pg/dl, y el valor medio durante los tres meses bajo el tratamiento fue de 39,0±34,7 pg/dl, que si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos períodos, se observa una tendencia a mejorar los niveles de PTH. Conclusión: Si bien el número de pacientes es pequeño como para obtener conclusiones definitivas, los datos obtenidos con la encuesta sugieren que el uso de la emulsión permite elevar el nivel de calcio plasmático en forma significativa, con mejor tolerancia, mejor respuesta y adaptación que con comprimidos. Esto ayudaría a mejorar la adherencia al tratamiento indicado a largo plazo y así facilitar el manejo de estas patologías.

CL18. Evaluación de la porosidad intracortical y la resistencia óseas en mujeres postmenopáusicas con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.

Zanchetta MB¹, Silveira F¹, Diehl M², Buttazoni M², Galich AM², Zanchetta JR¹.

1 IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas; 2 Hospital Italiano, Buenos Aires.

Previamente, hemos descripto la evaluación de la masa ósea volumétrica y los parámetros de microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HRp-QCT) en 14 mujeres con fracturas atípicas del fémur durante tratamiento crónico con bisfosfonatos. El objetivo del presente estudio fue describir la porosidad cortical y la resistencia ósea en estas pacientes. Métodos: La porosidad cortical y el análisis de elementos finitos (*Finite Element Analysis*, FEA) se basaron en las imágenes obtenidas

anteriormente mediante HR-pQCT en el radio y la tibia (XtremeCT; Scanco Medical). Se utilizó un software automático que identifica los márgenes periósteos y endósteos y luego calcula los parámetros corticales siguientes: grosor cortical, volumen de los poros (Ct.Po.V), porosidad intracortical (Co.Po) y diámetro de los poros (Ct.Po.Dm). El FEA evalúa cuantitativamente las propiedades biomecánicas de la microarquitectura ósea expresándolas en carga de fractura estimada (*estimated failure load*) y rigidez (*stiffness*). Comparamos estos resultados con los obtenidos en un grupo de 19 mujeres postmenopáusicas de similar edad, IMC y DMO sin historia de tratamiento osteoactivo. Resultados: No encontramos diferencias significativas en la edad (71±8 vs 72±4 años), IMC (27±3,5 vs 26±3) y DMO (T-score C.F: -1,9±0,9 vs -2,3±0,6) acorde a lo esperado según el diseño del estudio. El tiempo medio de tratamiento en las pacientes fue de 11±3 años; recibieron solo alendronato 6/14, mayormente pamidronato endovenoso 3/14 y otras combinaciones de bisfosfonatos 5/14. Solo 20% padecían comorbilidades (HTA en dos casos y 1 enfermedad celíaca) y 80% (12/14) presentaron dolor prodrómico; ninguna tenía antecedentes de corticodeoterapia, 6/14 presentaron fracturas bilaterales y en las 4 pacientes en las que se realizó biopsia el resultado obtenido fue muy bajo remodelado óseo. Al momento de la fractura 8 pacientes se encontraban en rango de osteopenia y 6 de osteoporosis. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados entre los grupos en el radio (grosor cortical 0,67±0,12 mm vs 0,67±0,08 mm (p 0,52); porosidad cortical 2,52±0,89% vs 2,62±1,18% (p 0,80); diámetros de los poros 165,2±13,4 µm vs 162,4±15,9 µm (p 0,46); volumen de los poros corticales 247±39 vs 256±41 mm³ (p 0,98); carga estimada de fractura 2486,6±331,4 N vs 2532,5±347,5 N (p 0,70) y rigidez 48.686±6587 N/mm vs 49.164±6674 N/mm (p 0,84)) ni en la tibia (grosor cortical 0,93±0,17 mm vs 0,93±0,17mm (p 0,90); porosidad cortical 7,95±1,96% vs 7±1,98% (p 0,13); diámetros de los poros 180±13,5 µm vs 187±15 µm (p 0,17); volumen de los poros corticales 61±21 vs 50±13 mm³ (p 0,09); carga estimada de fractura 6795,6±888,9 N vs 7175,9±1147,6 N (p 0,35) y rigidez 133314±17909 N/mm vs 140358±23094 N/mm (p 0,39)). Conclusión: En este estudio de corte transversal, usando una técnica no invasiva de alta resolución, no pudimos encontrar ningún deterioro distintivo en las regiones plausibles de ser evaluadas en las mujeres con fracturas atípicas del fémur. Nuestros resultados sugieren que, de existir una alteración de la microarquitectura, porosidad cortical o rigidez ósea no sería generalizada en todo el esqueleto. El compromiso podría ser específico y limitado a la diáfisis femoral, un sitio de máxima tensión mecánica.

CL19. Osteoporosis inducida por corticoides: tratamiento preventivo en la población de un sistema cerrado de salud.

Carrizo C¹, Vidal G², Plantalech L¹

1 Servicio de Endocrinología, 2 Farmacia del Plan de Salud. Hospital Italiano de Buenos Aires

El uso de glucocorticoides (GC) se asocia a pérdida de masa ósea principalmente en los primeros meses del tratamiento. Existe incremento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes que reciben dosis de prednisona igual o mayor a 2,5 mg por tiempo prolongado. El tratamiento con calcio (Ca), vitamina D (vit D) y bisfosfonatos (BP) disminuye el riesgo de fractura, sin embargo un escaso porcentaje de pacientes recibe tratamiento preventivo. Objetivos: 1. Establecer la prevalencia del tratamiento crónico con GC en la población del sistema cerrado de salud del hospital. 2. Evaluar el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento preventivo para osteoporosis (OPO). 3. Determinar la prevalencia de fracturas clínicas en esta población. Estudio de corte transversal desde 1 enero 2009 a 31 diciembre 2010. Pacientes mayores de 18 años con al menos 5 compras consecutivas de algún tipo de GC según registros informáticos de la farmacia del hospital. Se excluyeron pacientes oncológicos y con trasplante de órganos. Se asume que el paciente toma la medicación si presenta registro de compra en la farmacia. Se obtiene el dato de registro de compra de GC según vía de administración, de BP, Ca y vit D. Se capturó el dato de fractura clínica y densitometría de la historia clínica electrónica. Se describen las proporciones de pacientes según tipo de GC utilizado, tratamiento para OPO, fractura y densitometría ósea; las características de la población según recibieron o no tratamiento para OPO y se comparan con test de Chi-cuadrado (Epi info 2003). La población con consumo crónico de GC (2493 pacientes) representa el 1,7% de los afiliados. La edad media es 68±15 años y predomina el sexo femenino (63,6%). Se prescribió: GC orales (35,6%), inhalatorios (36,5%), parenterales (11,2%) y orales e inhalatorios (16,8%). El 41% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento para OPO: vit D (22,2%), Ca (16,4%), Ca y vit D (11,2%) y BF (26,6%). Se observó 13,6% de pacientes con fracturas clínicas (2,9% muñeca, 2,1% cadera, 1,6% vertebrales). En este subgrupo el 62,3% era medicado para OPO (vit D: 52,4%, BF: 44,7%, Ca: 42,3%). La vitamina D2



fue mayormente indicada (70,9%) en relación a otras. El consumo de carbonato de calcio (70%) superó al citrato. El 63,7% de los pacientes se medicaba con BP por vía oral (alendronato e ibandronato) y el 36,2% vía endovenosa (pamidronato). No se evidenció diferencias significativas en la población según edad, sexo, prevalencia de fracturas entre los distintos tipos de GC y su vía de administración. De la población estudiada un 15,6% presentaba densitometría ósea. Comparando los pacientes que recibían tratamiento para OPO con los no tratados se comprobó diferencias en la edad (73 vs 66 años $p < 0,001$), en la cantidad de densitometrías óseas realizadas (26,1% vs 8,4%, $p < 0,0001$) y en la presencia de fracturas clínicas (20,4% vs 8,6%, $p < 0,0001$). Los pacientes no tratados eran consumidores de mayor cantidad de fármacos por comorbilidades ($p < 0,0001$). Conclusiones: Se observó insuficiente tratamiento preventivo para OPO y evaluación densitométrica en la población estudiada. La indicación es más frecuente en pacientes añosos, con fracturas y con menor consumo de fármacos para otras comorbilidades. El uso de Ca y vit D es prevalente e insuficiente el de BP aun en fracturados. Se requiere de políticas sanitarias a fin de concientizar a médicos y pacientes sobre la importancia y necesidad de tratamiento en aquellos que reciban más de tres meses GC.

CL20. ¿La hipercolesterolemia nutricional agrava la enfermedad periodontal?

Costa OR¹, Antona ME¹, Martínez Reinoso J¹, Ferreira Monteiro AG¹, Zeni SN¹, Zago V², Friedman SM¹, Macri EV¹.

1 Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. 2 Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad periodontal se caracteriza por la respuesta inflamatoria de los tejidos de soporte dentarios (hueso alveolar, ligamento periodontal, etc.) ante la presencia de bacterias y toxinas de la placa bacteriana que pueden provocar la pérdida de dientes. En estudios previos realizados en nuestro laboratorio encontramos que la hipercolesterolemia también provoca disminución del volumen óseo y alteraciones estructurales en la mandíbula de la rata. Asimismo, bajo condiciones aterogénicas, los lípidos pueden afectar la viabilidad de las células óseas y ser candidatos potenciales para la osteoporosis y acelerar la pérdida de piezas dentarias. Objetivo: Evaluar el efecto de la hipercolesterolemia nutricional sobre la masa ósea alveolar en ratas con periodontitis experimental (PE). Métodos: Se utilizaron ratas Wistar adultas hembras controles (C), alimentadas con pellets, o hipercolesterolémicas (HC). La hipercolesterolemia se generó por consumo de dieta aterogénica desde 2 semanas antes del inicio de la experiencia. El día 0 (peso C: 176±10 g y HC: 175±11 g) en ambos grupos se indujo PE, bajo anestesia, con inserción de ligadura unilateral alrededor del cerviz del primer molar de la hemimandíbula izquierda (C+L; HC+L); el molar contralateral se usó como control no tratado (C-L; HC-L). A $t=7$ semanas, los animales se pesaron y sacrificaron por punción cardíaca. En suero se midió el perfil lipídico-lipoproteico (mg/dl): colesterol total (coIT), triglicéridos (TG) y colnoHDL. Las hemimandíbulas fueron resecadas y teñidas con azul de metileno (1 g/100 ml). Luego se tomaron: fotografías digitales (aspectos vestibular y lingual) y radiología digital (RVG Kodak 5100). La pérdida ósea alveolar (POA) se determinó macroscópicamente con un software de análisis de imágenes. Las fotografías se utilizaron para el análisis morfológico de la POA por a) método de la distancia: promedio de 6 mediciones lineales (mm): 3 linguales y 3 vestibulares (mesial, central y distal) desde el límite amelocementario (LAC) a la cresta ósea alveolar (COA); b) método del área: de pérdida de masa ósea (mm²) como la superficie radicular expuesta del molar (caras lingual y vestibular) delimitada por LAC, COA y límites oclusal, apical, mesial y distal. Las radiografías se utilizaron para las mediciones lineales del hueso de soporte periodontal (HSP) en la parte más coronal de la cúspide distal, parte superior de COA y ápice de la raíz distal. Las mediciones se expresaron como porcentaje. Un HSP alto indica < destrucción ósea. Análisis estadístico: T-test y ANOVA + SNK (nivel de significación $p < 0,05$). Resultados: a) Peso (final - inicial), C 56,02±5,7 vs. HC 93,47±12,5 ($p < 0,001$). b) HC presentó hipercolesterolemia (coIT: 157±24 vs 68±12 mg/dl en C ($p < 0,001$)). c) según distancia y área vestibular la POA fue mayor en los molares ligados, con un efecto sinérgico en los HC+L, sin diferencias en molares no tratados [distancia(mm): C+L 1,36±0,1 < HC+L 1,59±0,1 ($p < 0,001$) y área vestibular (mm²): C+L 2,99±0,4 < HC+L 3,78±0,5 ($p < 0,001$)]. d) Para HSP, indicador de defectos intraóseos no detectados por el método anterior, los resultados fueron (%): C-L 48,26±5,6 > HC-L 38,70±3,5 = C+L 36,36±5,5 > HC+L 28,72±3,6 ($p < 0,001$). Conclusión: Los resultados sugieren que en la rata adulta, la hipercolesterolemia provoca pérdida de masa ósea interradicular (según HSP) comparable a la agresión causada por la ligadura. La hipercolesterolemia ejerce un efecto adicional a la resorción ósea provocada por la PE. UBACyT 20020100100613.

CL21. Estado dentario y su relación con el estado nutricional de calcio y vitamina D.

Antonenko O^{1,5}, Sanchez GA², Brito G^{1,4,5}, Losino G⁴, Somoza J¹, Suarez CG³, Zeni SN^{1,3,5}

1 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) UBA, CONICET. 2 Cátedra de Biofísica, Facultad de Odontología, UBA. 3 Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, UBA; 4 Escuela de Nutrición, UBA. 5 CONICET.

La salud esquelética y oral es afectada por el estado nutricional de calcio y vitamina D. Una deficiencia/insuficiencia de estos componentes puede llevar a una alteración negativa en el metabolismo óseo y estado dentario. El objetivo de este estudio fue evaluar la interrelación entre la condición dentaria y los estados nutricionales de calcio (Ca) y vitamina D (25 OHD) en individuos jóvenes. Metodología: Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 124 jóvenes entre 20 a 35 años de edad (24,6±0,4), 15% varones y 85% mujeres, estudiantes de primer año de la carrera de nutrición. Se realizó un examen de estado dentario y se tomaron distintos índices odontológicos; se realizó una encuesta nutricional (recordatorio semanal, frecuencia de consumo y prácticas alimenticias). Se extrajo sangre en ayunas, donde se evaluó 25 OHD (Diasorin SA). Resultados: El peso promedio y la altura fueron en varones: 71,1±2,4 y 175,0±1,82 respectivamente, y 62,6±5,6 y 162,1±0,56 en mujeres. Los resultados independientemente del género fueron: 60% de los sujetos presentaron una ingesta de Ca (ICa) deficiente (ICa ≤ 600 mg/día), el 17% cursaba con insuficiencia (600-800 mg/día) y solo el 23% cubrían el requerimiento promedio estimado (≥ 800 mg/día; IOM 2011). El 25% presentaron deficiencia de vitamina D, (25 OH vitamina D <20 ng/ml; IOM 2011), y el 60% hipovitaminosis (20-32 ng/ml). En el grupo con ICa <600 mg/día se observó: 1) Mayor actividad cariogénica, con un 22% de la boca afectada por caries; 2) mayor riesgo de caries; 3) 80% de sujetos con MA >4; 4) 70% consumían gaseosas diariamente. Conclusiones: Se observó una alta deficiencia/insuficiencia de Ca y vitamina D. El estado dentario estaba más afectado cuánto mayor era la deficiencia en la ICa. Si este comportamiento nutricional persiste en el tiempo la salud bucal y esquelética se vería afectada. La colaboración interdisciplinaria sería esencial para lograr un correcto asesoramiento, y modificación de diversos hábitos, como para prevenir la aparición de patologías óseas, dentarias y sistémicas, mejorando calidad de vida. Parte de la tesis de O. Antonenko. Parcialmente subsidiado por el Ministerio de la Salud Pública de la Nación Argentina.

CL22. Implantes de matrices híbridas promueven la regeneración tisular en lesiones óseas femorales de conejo.

Goy DP¹, Gorosito E¹, Coletta DJ¹, Costa HS², Mortarino P¹, Acosta Pedemonte N¹, Toledo J¹, Abranson D, Zingoni N, Mansur HS, Jamin A¹, Pereira MM², Battaglini R³, Feldman S¹.

1 Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ing Tisular y Terapias Emergentes, Fac Cs Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. 2 Dep. Eng. Metalúrgica e de Materiais, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. 3 Dep of Cytokine Biology, The Forsyth Institute, Boston, Massachusetts, USA.

Se investigó en aspectos que permitan proponer a matrices híbridas de vidrio bioactivo polimerizadas con polivinil alcohol como implantes para la regeneración de tejido óseo de novo en nuestro modelo de lesión osteo-femoral de conejos New Zealand de 3 meses de edad, prestando especial atención a 1) eliminar potenciales fenómenos de citotoxicidad, ya que es común que consecuencias indeseables emanadas del propio procedimiento de síntesis puedan afectar el desarrollo celular, en comparación con el que tendrían las mismas células en ausencia de la matriz, así como 2) profundizar en aspectos que permitan confirmar que se generarían procesos de formación de tejido óseo de novo en el sitio de la lesión, sin que se observen fenómenos de rechazo al implante. MH preparadas con 30% vidrio bioactivo y 70% PVA y 5% glutaraldehído, mostraron bioactividad al sumergirlas en fluido similar al corpóreo (7 días), constatado por principio por microscopia electrónica de barrido (JSM6360LV-espectrómetro de energía electrónico (EDX), observándose imágenes compatibles con depósitos de fosfato. Ensayos de citotoxicidad mostraron que la viabilidad celular, decreció significativamente respecto a cultivos celulares sin MH. A partir de ello se diseñó tratamiento de MH con agua deionizada y neutralización con NH₄OH, generándose MHT. Estudios *in vitro* mostraron que la proliferación celular de MHT se incrementó significativamente respecto a MH (MHT > MH, p≤0,01). Se rediseñaron experimentos de implante de MHT, diseñadas específicamente en forma y tamaño para el experimento que sigue: Quince (15) conejos New Zealand se subdividieron en dos grupos según se les practicase o no,



lesión en epífisis distal lateral de fémur (6 mm diámetro, 3 mm espesor). L (n=10) y C (n=5) respectivamente. L se subdividió en dos subgrupos (n=5), según recibiesen (Limp) o no (Lnoimp) implante de Mht. Estudios radiológicos confirmaron localización de zona implantada. Los seguimientos clínicos realizados no mostraron parámetros alterados de Limp o de Lnoimp vs C, (grado de alimentación, Ta., hemogramas, proteínas de fase aguda, etc. (ANOVA), indicando no solo que el proceso quirúrgico se realizó adecuadamente, sino ausencia de fenómenos inflamatorios o de rechazo. Estudios tomográficos (Tomógrafo Toshiba multislice 16 detectores), 45 días post-implante, mostraron: Limp: zonas implantadas, en sacabocado, de bordes netos en proyección femoral-no articular, en el interior imagen densa compatible con integración, mínimos signos de flogosis, sin signos de rechazo a nivel imagenológico; Lnoimp: fibrosis incipientes. Piezas femorales extraídas post-mortem evidenciaron histológicamente (estudios de cortes embebidos en metacrilato, (Buehler Isomet 1000 precision saw), piezas de 90 micrones sin decalcificar, tinción con azul de toluidina): Limp: células cuboides activas y osteocitos inmersos en matriz ósea mineralizada y secciones de hueso trabecular calcificado, Lnoimp: claros signos de fibrosis. Las matrices híbridas tratadas con NH_4OH actuaron como un andamiaje tridimensional que incrementó la proliferación de células osteoblásticas, al disminuir el grado de citotoxicidad, generando un proceso dinámico de cicatrización en el tejido óseo, promoviendo la formación de tejido mineralizado. Futuras investigaciones permitirán considerar su potencial aplicabilidad en seres humano.

CL23. Adherencia a SIBOMM (2009) para DXA en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años.
Saraví FD.

Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza.

Introducción y objetivos: Los lineamientos para recomendar prácticas clínicas se basan en el consenso de expertos acerca de la mejor evidencia disponible. En nuestra región está vigente el Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Para mujeres postmenopáusicas menores de 65 años, este documento establece que debe solicitarse DXA si existen factores de riesgo. El objetivo primario del presente estudio fue evaluar la adherencia a dicho criterio de los médicos de la provincia de Mendoza. Como objetivo secundario, se analizaron las características de las pacientes estudiadas que presentaron factores de riesgo y las que no los presentaron. Métodos: Se analizaron prospectivamente todos los estudios por DXA (Lunar Prodigy) solicitados por primera vez a mujeres postmenopáusicas, que incluyeran columna lumbar (L1-L4) y fémur proximal (cuello y total), entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2012 en el Servicio de Densitometría Ósea de la Escuela de Medicina Nuclear. La existencia de factores de riesgo se determinó por el pedido médico y por un interrogatorio sistemático a cada paciente. Los datos antropométricos y la densidad mineral se analizaron con prueba de Mann-Whitney mediante el software GraphPad Prism y se expresan como media (SD), considerando como significativa $p < 0,05$. Resultados: De un total de 720 estudios iniciales en mujeres postmenopáusicas en el período fijado, 401 (56%) se realizaron en menores de 65 años. De estas últimas, en 180 (45%) no se detectaron factores de riesgo (-FR). De las 221 mujeres restantes (+FR), que tenían factores de riesgo, el 59% tenía dos o más. Los más frecuentes fueron dieta escasa en calcio (47%), menopausia precoz (46%), fracturas de bajo impacto (33%), tabaquismo (29%) y antecedentes familiares de osteoporosis (21%). Los grupos con factores de riesgo y sin ellos no difirieron en edad: +FR 56,8(5,5), -FR 58,0(4,4) años, $p=0,07$; talla +FR 155,9(6,1), -FR 155,0(6,3) cm, $p=0,289$; ni peso +FR 71(14,3), -FR 73,1(13,0) kg, $p=0,073$, pero sí en el índice de masa corporal: +FR 29,2(5,8), -FR 30,5(5,5) kg/m^2 , $p=0,013$, y el tiempo transcurrido desde la menopausia: +FR 12,6(7,2), -FR 8,4(4,6) años, $p < 0,0001$. La DMO (g/cm^2) fue menor en las mujeres con factores de riesgo: Columna lumbar, +FR 1,029(0,169), -FR 1,087(0,167), $p=0,0001$; cuello femoral +FR 0,868(0,128), -FR 0,901(0,126), $p=0,0045$; fémur proximal total, +FR 0,907(0,141), -FR 0,953(0,144), $p=0,0005$. Conclusiones: Una elevada proporción de estudios por DXA fueron solicitados sin indicación precisa según el Consenso de SIBOMM (y otros documentos similares). En tales estudios es objetivamente menos probable detectar baja densidad mineral ósea. Si bien la adherencia a las guías de práctica clínica es voluntaria, es posible que una mayor difusión de tales lineamientos y su justificación favorezca el desarrollo de una mayor conciencia sobre la medicina basada en la evidencia y el uso racional de los recursos de salud, en beneficio de los pacientes.

CL24. Alteraciones de la reabsorción ósea en un modelo de intoxicación con plomo y periodontitis experimental. Estudio histomorfométrico.

Mitre PI, Meheris HE, Garat JA.

Cátedras de Histología y Farmacología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán.

La regulación de la masa ósea está determinada por los diferentes tipos de células: osteoblastos, células de revestimiento, osteoclastos y osteocitos. Estas células, reguladas por factores sistémicos y locales, son responsables de formación de la matriz, la mineralización, y la resorción ósea, bajo el control de factores sistémicos y locales. Niveles bajos de plomo alteran directa e indirectamente la función de las células óseas a través de cambios en los niveles circulantes de las hormonas o alterando la capacidad de las células óseas para responder a la regulación hormonal. En general estas alteraciones asociadas a niveles bajos de plomo resultan en una disminución de la formación ósea y en la alteración en el acoplamiento funcional de osteoblastos y osteoclastos. Aunque la literatura ha descrito que el plomo produce osteopenia y osteoporosis, en los últimos años se publicaron trabajos que indican que la asociación entre la exposición ambiental al plomo y la densidad mineral ósea resulta controversial ya que muestran que no observaron reducción de la densidad ósea en niños expuestos al plomo o que por el contrario la incrementan cuando están expuestos a dosis altas. Dado que el volumen óseo en condiciones normales resulta del correcto balance entre la actividad formadora y reabsortiva del hueso, sus alteraciones resultan del predominio de una actividad con respecto a la otra. Está demostrado que la intoxicación con plomo inhibe la actividad formadora del hueso, sin embargo, poco se sabe de los efectos del plomo sobre los osteoclastos y la actividad resortiva de estos. Dado lo expuesto el objetivo de este trabajo es determinar los efectos tóxicos del plomo en la reabsorción y la microarquitectura ósea del hueso alveolar. Utilizamos al hueso alveolar dado que este nos permite crear condiciones experimentales que generan reabsorción ósea y reclutamiento de osteoclastos en muy poco tiempo. Se utilizaron ratas Wistar de 21 días de edad, divididos en dos grupos. Grupo I control alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125%. El grupo II experimental alimentado con dieta dura y una solución de agua y ácido acético al 0,00125% más acetato de plomo disuelto en cantidad suficiente para lograr una concentración de 1000 p.p.m, durante 60 días. El día 57 de experiencia se indujo periodontitis mediante la colocación de una ligadura de hilo de algodón de 4-0 de diámetro en el cuello del primer molar inferior en ambos grupos. El día 60 los animales se sacrificaron, se disecaron las mandíbulas y se procesaron según técnica para inclusión en parafina. Se realizaron cortes mesiodistales del primer molar inferior y se colorearon con hematoxilina-eosina. Se determinaron en el tercio cervical y medio del hueso interradicular: (a) Pérdida ósea (PO); (b) Volumen Óseo (VO); (c) Espesor trabecular (ET); (d) Número de trabéculas (NT); (e) Separación trabecular (ST). Los datos fueron analizados con el test T de Student. Resultados: PO fue significativamente menor en el grupo II $0,14 \pm 0,04$ mm vs grupo I $0,26 \pm 0,08$ mm. No se observaron diferencias significativas en los valores de VO (grupo II $0,72 \pm 0,7$ vs grupo I $0,56 \pm 0,1$); ET (grupo II $0,33 \pm 0,1$ mm vs grupo I $0,42 \pm 0,1$ mm); NT (grupo II $13,17 \pm 3$ 1/mm vs $12,4 \pm 2$ 1/mm) y ST (grupo II $0,08 \pm 0,03$ mm vs grupo I $0,08 \pm 0,01$ mm). Conclusiones: La intoxicación con 1000 ppm de Pb en agua de bebida influye negativamente sobre la reabsorción ósea en la superficie periodontal de la cresta ósea interradicular. Sin embargo no produce el mismo efecto sobre la actividad reabsortiva de las superficies trabeculares del hueso interradicular. Subsidiado por CIUNT.

CL25. Resultados a tres años del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio.

Sarli M, Rey P, Spivacow R, Negri A.

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires, Argentina.

Introducción: el ranelato de estroncio (RE) es una alternativa en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica por su doble acción estimulante e inhibidora de la resorción ósea. Objetivos: evaluar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica luego de tres años con RE. Pacientes y Métodos: Se incluyeron 25 mujeres postmenopáusicas, (edad: $67 \pm 6,86$ años; rango: 55-79 años), con osteoporosis de acuerdo con los criterios de la OMS (T score $\leq -2,5$ en columna lumbar y/o cadera), tratadas en IDIM entre 2009 y 2012. 10 pacientes presentaron fracturas preexistentes: 14 fracturas vertebrales y 1 de muñeca. Las pacientes recibieron RE 2 gramos diarios durante 36 meses consecutivos. Además de una dieta y/o suplementos de calcio de alrededor de 1000 mg/día y aportes de vitamina D para mantener una media plasmática de 30 ng/ml. Todas las pacientes recibieron previamente tratamiento con bisfosfonatos y se decidió el cambio a RE debido a intolerancia a los mismos o persistencia del riesgo de fractura luego de haberlos indicado por lo



menos cinco años. Se realizó densitometría ósea de columna y cadera basal y anual durante el tiempo de tratamiento. Se calculó el porcentaje de variación de la densidad mineral ósea (DMO) con respecto a la medición basal (Δ DMO%). La evaluación bioquímica basal y anual incluyó: fosfatasa alcalina total (FAL, Método cinético, VN: 90-280 UI/l) como marcador de formación y β -Crosslaps (CTX, Electroquimioluminiscencia, VN: mujeres postmenop. 556 \pm 226 pg/ml) como marcador de resorción ósea. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante el test de t para muestras apareadas y se consideró significativa una $p < 0,05$. Resultados: La DMO basal en columna fue 0,815 \pm 0,07 (T -3,17 \pm 0,63), al año 0,853 \pm 0,09 (T -2,81 \pm 0,82), a los dos años 0,856 \pm 0,09 (T -2,82 \pm 0,82) y al final del tratamiento 0,904 \pm 0,09 (T -2,42 \pm 0,80). El Δ DMO% fue 4,74 \pm 5,76 al año, 5,43 \pm 5,19 a los dos años y 9,81 \pm 5,15 a los tres años. El incremento en la DMO en columna lumbar fue significativo al año ($p=0,0005$), entre el segundo y tercer año ($p=0,001$) y entre la medición basal y final ($p < 0,00001$). La DMO basal en cuello de fémur 0,710 \pm 0,10 (T -2,08 \pm 0,75), al año 0,729 \pm 0,10 (T -2,08 \pm 0,90), a los dos años 0,746 \pm 0,11 (T -1,76 \pm 0,80) y al final del tratamiento 0,751 \pm 0,09 (T -1,82 \pm 0,72). El Δ DMO% fue 4,24 \pm 8,20 al año, 5,62 \pm 7,18 a los dos años y 6,92 \pm 7,92 a los tres años. El incremento en la DMO cuello femoral fue significativo a los dos años de tratamiento ($p=0,0086$) y entre la medición basal y final ($p < 0,00001$). La evolución de los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea mostraron FAL basal 163,37 \pm 49,25 UI/l y CTX de 312 \pm 154,15 pg/ml y no presentaron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Conclusiones: Se observó un progresivo y significativo aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral durante los tres años de tratamiento con RE.

CL26. Evaluación de la masa ósea y niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea

Branche ML^{1,2}, Brun LR², Chiarpenello J³, Sánchez A³, Abdala M¹, Oliveri B⁴.

1 Servicio de Reumatología Hospital Provincial del Centenario, Rosario. 2 Laboratorio de Biología Ósea. Fac Cs. Médica UNRosario. 3 Centro de Endocrinología Rosario. 4 Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínica. BsAs.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada a nivel osteoarticular por sinovitis crónica y daño óseo consistente en destrucción articular y osteoporosis periarticular. La inmovilidad por dolor debido a la propia actividad de la enfermedad, la atrofia muscular causada por esta última y el uso de glucocorticoides contribuyen a la pérdida de masa ósea y osteoporosis generalizada. Por otro lado es conocido que los niveles bajos de vitamina D afectan negativamente a la función muscular y a la correcta regulación del sistema inmune entre otros. El objetivo de este trabajo fue estudiar la masa ósea y los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea. Se estudiaron 31 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de AR atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario y 28 mujeres de edad y BMI similar (grupo control). Para diagnóstico de artritis reumatoidea se consideró la presencia de al menos cuatro criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology*. Fueron incluidas pacientes mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia y cualquier patología capaz de afectar negativamente la masa ósea al igual que fármacos, excepto glucocorticoides. Se determinó la actividad de AR mediante la aplicación del score DAS-28 y el índice de discapacidad mediante el cuestionario HAQ-DI. La densitometría ósea (DMO) se realizó en columna lumbar para pacientes menores a 60 años y en cuello femoral para pacientes mayores a 60 años. El dosaje de 25(OH) vitamina D se determinó por quimioluminiscencia (oct-nov 2011). Los resultados (media \pm DS) se expresan en la siguiente tabla:

	Control	AR	Mann Whitney test
Edad (años)	53,4 \pm 11,8	52,0 \pm 10,8	ns
BMI (kg/m ²)	26,4 \pm 4,9	26,1 \pm 5,1	ns
25(OH) vitamina D (ng/ml)	27,2 \pm 12,2	20,0 \pm 4,9	$p=0,0006$
Calcemia (mg/dl)	9,6 \pm 0,7	9,4 \pm 0,5	ns
Fosfatemia (mg/dl)	3,9 \pm 0,8	3,4 \pm 0,8	ns
PTH (pg/ml)	40,0 \pm 16,9	40,9 \pm 19,5	ns
FAL (UI/L)	118,7 \pm 71,8	195,2 \pm 81,9	$p < 0,0001$
T-score L2-L4	-1,367 \pm 0,389 (n=18)	-1,482 \pm 0,221 (n=22)	ns
T-score cuello femoral	-1,730 \pm 0,338 (n=10)	-2,654 \pm 0,314 (n=9)	$p=0,02$

El grupo control quedó conformado por 6 pacientes premenopáusicas y 22 postmenopáusicas, mientras que el grupo AR quedó conformado por 8 pacientes premenopáusicas y 23 postmenopáusicas. Este último además se caracterizó por: 1. tiempo de evolución de la AR: $7,1 \pm 8,0$ años; 2. tiempo de tratamiento con glucocorticoides: $4,3 \pm 5,3$ años; 3. DAS-28: $4,0 \pm 1,0$; 4. HAQ-DI: $1,3 \pm 1,0$. El 28,6% de los pacientes del grupo control presentó DMO normal, 46,4% osteopenia y 25% osteoporosis. Por el lado del grupo AR, el 21,9% de los pacientes presentó DMO normal, el 46,9% osteopenia y el 31,2% osteoporosis ($p=0,47$ Chi-square test).

Analizando los niveles de vitamina D se halló: <10 ng/ml: Control: 4,1% AR: 2,8%; 10-20 ng/ml: Control: 16,7% AR: 57,1%; 20-30 ng/ml: Control: 62,5% AR: 34,3%; >30 ng/ml: Control: 16,7% AR: 5,7% ($p=0,02$ Chi-square test). Los niveles de vitamina D se analizaron en función de la actividad de la AR (DAS-28): AR inactiva ($n=5$): $21,3 \pm 3,9$; AR moderada ($n=23$): $19,7 \pm 5,2$; AR muy activa ($n=3$): $17,3 \pm 0,9$. Si bien no se encontraron diferencias significativas por el bajo número de pacientes con enfermedad inactiva y muy activa se observa una tendencia a presentar menores niveles de vitamina D a medida que la enfermedad está más activa. Se concluye que los pacientes con AR presentan menores niveles de vitamina D y afectación a largo plazo de la masa ósea, evidenciada por la diferencia hallada en el T-score de cuello femoral, sin diferencia a nivel de columna lumbar.

CL27. Interfase óseo-vascular: rol de los andrógenos.

Campelo AC, Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL.

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dto BByF, UNS, Bahía Blanca. CONICET.

Sabido es que existe una íntima asociación entre hueso y sistema vascular durante la formación y la remodelación ósea. El aporte sanguíneo es crítico para prevenir pérdida de masa ósea. La adecuada perfusión aporta nutrientes, factores y células progenitoras requeridos para el crecimiento y la remodelación ósea. La perfusión ósea depende del tono vascular. Con la edad hay un aumento del tono vascular, produciéndose una disminución del flujo sanguíneo. El óxido nítrico (NO) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) constituyen mediadores claves para una adecuada perfusión ósea. El NO promueve la vasodilatación y una vez liberado por las células endoteliales (CE) participa en el reclutamiento y diferenciación de precursores óseos. El VEGF estimula la migración de CE y es responsable de la invasión vascular del hueso. En la menopausia el riesgo de enfermedades óseas y cardiovasculares aumenta, hecho atribuido en parte a la declinación en la síntesis ovárica de estrógenos, progestágenos y andrógenos. En consecuencia, terapias de sustitución con diferentes combinaciones de los esteroides sexuales han sido propuestas como alternativa para prevenir dichas patologías. Previamente demostramos que en anillos de aorta torácica de origen murino, tratamientos de 1-20 min con testosterona (0,01-100 nM) estimulan significativamente la producción de NO. El efecto no depende del sexo ya que efectos similares se observaron tanto en machos como en hembras. En este trabajo estudiamos la acción del andrógeno testosterona (T) sobre los procesos que median la vasodilatación (NO) y la vascularización (migración de CE; VEGF). Se emplearon anillos de aorta de rata torácica (AAT) y cultivos primarios de células endoteliales (CE) aisladas de aorta de ratas Wistar. Se observó que la acción estimuladora de T sobre la producción de NO disminuye con la edad ($7,84 \pm 0,83$ vs $3,82 \pm 0,60$ nmol NO/mg prot. jóvenes vs adultas, $p<0,01$). Se demostró que la acción reguladora de T sobre la síntesis de NO requiere del aporte de calcio del medio extracelular. En CE incubadas en un medio libre de calcio o en presencia de antagonistas de canales de calcio (nifedipine) se atenúa la acción del esteroide ($79,0\%$ vs $26,5\%$ vs $28,3\%$ sobre control T vs T+EGTA vs T+nifedipine; $p<0,01$). El análisis molecular de la acción del andrógeno demostró que el efecto es específico para T y no depende de su conversión a estradiol vía aromatización ya que la presencia de anastrozole (inhibidor de aromatasas) no modificó la acción estimuladora de T ($p>0,10$). En cambio si depende de su conversión a dihidrotestosterona (DHT) ya que la preincubación de CE con finasteride (inhibidor de la conversión de T a DHT) suprimió parcialmente la acción de T ($4,20 \pm 0,39$ vs $7,34 \pm 1,01$; $4,32 \pm 0,53$ vs $5,70 \pm 0,91$ nmolNO/mg prot, C vs T; C+Finasteride vs T+Finasteride, $p<0,05$). La síntesis de NO andrógeno dependiente fue suprimida por la presencia del compuesto Wortmanin, inhibidor de PI3K, sugiriendo la participación de esta vía en el mecanismo de acción hormonal. Al estudiar parámetros asociados a vascularización demostramos que 72 hs de tratamiento con T 10 nM estimula la migración de CE ($63 \pm 7,8$ vs $115 \pm 15,8$ cel migrantes/campo C vs T, $p<0,025$). Al estudiar la acción de T sobre la síntesis de VEGF, observamos que T incrementó los niveles de expresión de ARNm de VEGF evidenciado por RT-PCR. Los resultados presentados sugieren que la T regula procesos celulares que contribuyen a la perfusión ósea, estimulando la síntesis de vasoactivos que mantienen el tono vasodilatador y promoviendo la migración de CE y la síntesis de VEGF que favorecen la vascularización.



CL28. El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) estimula las vías mitogénicas de MAP quinasas en células de cáncer de colon humano.

Martin MJ, Calvo NG, Russo de Boland A, Gentili CR.

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

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, también conocido como su análogo tumoral) fue originalmente identificado como el agente causal de hipercalcemia humoral, uno de los síndromes más frecuentes paraneoplásicos, aunque actualmente se sabe que está ampliamente distribuido en el feto y en la mayoría de los tejidos adultos. Se ha observado que su expresión se correlaciona con la gravedad del carcinoma de colon y que en ciertas líneas celulares intestinales su sobreexpresión aumenta la proliferación celular. Sin embargo, hasta el presente se desconoce el rol de PTHrP en la línea celular Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano. En este trabajo se estudió, por primera vez, si PTHrP induce la proliferación de las células Caco-2 y si regula la señalización de las MAP quinasas (ERK1/2, JNK1/2, p38 MAPK) relacionadas con eventos de proliferación celular. Se estimó el número de células viables mediante distintos ensayos de proliferación celular. Se observó que PTHrP (10^{-8} M) aumenta la población celular respecto al control en forma dependiente del tiempo, siendo máxima la respuesta a los 5 y 6 días de tratamiento. Además, el análisis por Western blot reveló que el tratamiento con PTHrP (1-48 horas) induce la fosforilación y activación de las quinasas ERK 1/2 y el aumento de los niveles proteicos de c-Myc, un factor de transcripción activado por señales mitogénicas que regula genes involucrados en la proliferación celular. Sin embargo, a los tiempos estudiados, no se detectaron cambios significativos en la fosforilación de las isoformas de JNK ni en la expresión proteica tanto de la isoforma α de p38 como de las quinasas ERK 1/2. Acorde a la activación de las ERKs, el ensayo de inmunocitoquímica realizado reveló que PTHrP induce una redistribución subcelular de estas enzimas. Más aun, un inhibidor específico de MEK, la quinasa "upstream" de ERK 1/2, disminuyó el incremento en el número de células viables inducido por PTHrP. Los resultados presentados en este trabajo sugieren que, en las células intestinales Caco-2, PTHrP promueve la activación y redistribución subcelular de las MAPquinasas ERK 1/2, aumenta la expresión de c-Myc e incrementa la proliferación de estas células intestinales a través de la vía de señalización de las ERK 1 y ERK 2.

CL29. Z-scorización original de curvas de referencia de "distribución/masa" y de "distribución/calidad" obtenidas por pQCT en la tibia humana para evaluar la eficiencia del mecanostato óseo en la clínica.

Cointry RF, Reina P, Nocciolino L, Grappiolo I, Feldman S, Ferretti JL, Capozza RF.

Centro de Estudios de Metabolismo P-Ca y Laboratorio Biología Osteoarticular, Ingeniería de Tejidos y Terapias Emergentes, Facultad de Medicina, UNR.

El mecanostato óseo controla la rigidez estructural de casi todos los huesos, tendiendo a homogenizar la distribución y a minimizar las intensidades de las fuerzas que la estructura ósea opone a las cargas deformantes por unidad de área (stress) y de las inevitables deformaciones producidas. Para conseguirlo, re-distribuye constantemente el tejido mineralizado disponible en función del uso mecánico en cada sitio esquelético, orientando la modelación trabecular y cortical según la dirección e intensidad de las deformaciones sensadas por los osteocitos. La eficiencia de este control podría medirse determinando el grado de adecuación de la distribución del tejido duro en función 1. de su aseguibilidad y 2. de la deformabilidad del tejido, en cada sitio esquelético y para cada clase de deformación. En un estudio seriado empleando pQCT en la tibia humana (scans cada 5% de la longitud del hueso, sitios S5 a S95) de hombres y mujeres jóvenes sedentarios o deportistas, demostramos que esas relaciones pueden evaluarse correlacionando indicadores de la distribución del tejido cortical (momentos de inercia del área cortical para flexión y torsión, MIs) con indicadores de su aseguibilidad (CMO cortical) y de su rigidez (vDMO cortical, CtD) en cada punto del hueso, obteniendo, respectivamente, curvas que llamamos de distribución/masa (d/m) y de distribución/calidad (d/c). En este trabajo, a partir de esos datos, seleccionamos los métodos más adecuados para Z-scorizar curvas d/m y d/c para diagnóstico, que luego determinamos para los sitios estándar del aparato, a 14 y 38% de altura tibial (S14 y S38), en 60 hombres, 80 mujeres pre-MP y 120 post-MP sanos, sedentarios, de 25 a 85 años. Las curvas d/m del estudio seriado fueron todas únicas para ambos sexos

y tipos de actividad, con mayores ajustes hacia el centro del hueso que hacia los extremos ($r=0.45$ a 0.85); pero mostraron distintas pendientes para cada sitio. Esto impidió analizar conjuntamente datos de distintos sitios; pero permitió seleccionar el sitio estándar S38 ($r=0,84$, $p<0,001$) como el más adecuado para su Z-scorización. Las curvas d/c seriadas fueron independientes de la actividad, pero mostraron ordenadas (MIs) más altas y abscisas (CtD) más bajas para los hombres en todos los sitios (ANCOVA, $p<0,001$ siempre), con similar distribución de ajustes. Esto permitió seleccionar los datos conjuntos de S25 a S75 para la Z-scorización, pero separadamente para varones y mujeres ($r=0,87$ y $0,81$, $p<0,001$). En base a esa información, se Z-scorizaron los datos del sitio S38 de la muestra mayor, obteniéndose gráficas de referencia d/m para hombres y mujeres pre-MP juntos, y d/c separadas para hombres y mujeres pre-MP, referidas a los MIs para flexión ántero-posterior y para torsión. Los datos de mujeres post-MP se desplazaron significativamente a la izquierda y abajo (menor MI para cada valor de CtD) comparados con las gráficas de referencia para pre-MP. Un chequeo preliminar del método, analizando datos disponibles de cirróticos crónicos y dializados renales, mostró similar desplazamiento en ambos casos. Los Z-scores de las relaciones d/m y d/c obtenidos en cada individuo se consideraron indicativos del estado funcional de su mecanostato óseo. Quedó definido así un recurso original, simple y efectivo, para evaluar no-invasivamente el estado funcional del mecanostato en hombres y mujeres, independiente de la edad y de la actividad física, propuestamente apto para establecer y evaluar el grado de deterioro de la función del mecanostato en osteopenias de etiología metabólica, sujeto a ulterior validación mediante estudios masivos.

CL30. Diferencias en los parámetros de micro arquitectura de calidad ósea en osteodistrofia renal de bajo y alto recambio valorados por HR-pQCT.

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Silveira F, Bogado CE, Zanchetta JR.

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

Las alteraciones del *turnover* óseo son comunes en osteodistrofia renal (ODR), pero sus efectos sobre la calidad ósea permanecen sin aclararse. El objetivo de este trabajo fue identificar diferencias en la micro arquitectura ósea entre pacientes con ODR de bajo y alto recambio óseo por HR-pQCT. Veintidós mujeres postmenopáusicas prevalentes en hemodiálisis (HD) fueron reclutadas para mediciones de micro arquitectura ósea a nivel del radio distal (RD) y tibia (TB). Las pacientes en HD fueron apareadas por edad, tiempo en diálisis y tiempo desde la menopausia y fueron divididas en dos grupos de acuerdo a su PTHi sérica: Bajo recambio óseo (LBT) PTHi <200 pg/ml ($n=7$) y alto recambio óseo (HBT) PTHi >500 pg/ml ($n=15$). Treinta mujeres voluntarias normales (N) sirvieron como controles. Resultados: a nivel del RD, el volumen del hueso trabecular (BV/TV) estuvo muy disminuido en LBT vs. HBT (N: $13\pm 2,5\%$; LBT $6,6\pm 3,7\%$; HBT $9,8\pm 3,7\%$); el espesor trabecular (TbTh) estuvo ligeramente disminuido en LBT y significativamente incrementado en HBT (N: $0,06\pm 0,01$ mm; LBT: $0,049\pm 0,01$; HBT: $0,070\pm 0,01$; $p=0,01$). El grosor cortical (CtTh) estuvo disminuido en LBT pero mucho más en HBT (N: $0,69\pm 0,18$ mm; LBT: $0,45\pm 0,09$; HBT: $0,36\pm 0,20$). Concluimos que los parámetros de microarquitectura de calidad ósea en ODR varían pero de manera diferente con los diferentes niveles de recambio óseo, estando los parámetros de hueso trabecular más comprometidos en LBT y los parámetros corticales en HBT.

CL31. Asociación de la densidad mineral ósea con los polimorfismos de los genes de VDR e IGF-1 en pacientes con hiperplasia adrenal congénita tratados con glucocorticoides.

Díaz de Barboza G¹, Pérez A¹, Martín S², Miras M², Picotto G¹, Muñoz L², Carpentieri A¹, Sobrero G², Ochetti M², Silvano L², Signorino M², Rupérez C³, Bertolotto P³, Pellizas C⁴, Montesinos M⁴, Tolosa de Talamoni N¹.
1 Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular FCM- UNCba, 2 Servicio de Endocrinología Hospital de Niños, 3 FAMAFA- UNCba, 4 FCQ- UNCba.

Los pacientes con hiperplasia adrenal congénita (HAC) requieren tratamiento crónico con glucocorticoides (GC) los cuales pueden inducir alteraciones en el metabolismo óseo y afectar el desarrollo del esqueleto, por lo que es necesario un cuidadoso monitoreo de la dosis para asegurar una masa ósea óptima y una talla adulta acorde al potencial genético. Los polimorfismos de los genes del receptor de vitamina D (VDR) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) han sido propuesto como marcadores genéticos de la densidad mineral ósea (DMO). Surge así el interés de estudiar las



variantes polimórficas de estos genes candidatos asociados a la DMO y a la homeostasis del hueso en pacientes con HAC tratados con GC. **Objetivos:** Determinar parámetros clínicos y bioquímicos que permitan valorar la respuesta al tratamiento con GC y mineralocorticoides (MC) en pacientes con HAC. Analizar las frecuencias polimórficas de los genes del VDR y del IGF-I en pacientes con HAC y establecer posibles asociaciones con marcadores del *turnover* óseo. **Sujetos y Métodos:** Se evaluaron 66 pacientes (38 mujeres, 28 varones; rango de edad 1,8-26,8 años) con la forma clásica de HAC por deficiencia de 21-hidroxilasa tratados con GC y MC aquellos que presentaban la forma “con pérdida salina”. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia (Buen control: Bcl) o ausencia (Mal control: Mcl) de un adecuado control clínico auxológico y bioquímico. Se midió la DMO de columna y cuerpo entero. Se determinaron los marcadores bioquímicos del *turnover* óseo osteocalcina y β -crosslaps. Se realizó el estudio de los sitios polimórficos de los genes de VDR (Fok I) y de IGF-I (microsatélites) en ADN aislado a partir de sangre entera empleando la técnica de PCR. Se realizó el análisis estadístico empleando los tests de Chi cuadrado, de Wilcoxon o Mann-Whitney y de Kruskal Wallis. **Resultados:** La distribución de sexos y de las diferentes formas clínicas de HAC fue similar entre los grupos Bcl y Mcl. No se observaron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas del sitio polimórfico Fok I entre los grupos estudiados y en comparación con los controles sanos. Los pacientes portadores del genotipo FF mostraron un z-score de DMO de columna inferior con respecto a las otras variantes polimórficas (genotipo FF: -1,41; Ff: 0,13; ff: -0,10; $p < 0,05$). Los polimorfismos del gen de IGF-I encontrados revelaron diferencias en la distribución genotípica entre los controles y el grupo Mcl. En este grupo de pacientes, el alelo 192 presentó una frecuencia menor [genotipo 0/0 (ausencia de alelo 192): 39% Mcl vs 61% sanos; 0/192: 25% Mcl vs 75% sanos; 192/192: 16% Mcl vs 84% sanos; $p < 0,05$]. Los pacientes HAC portadores del genotipo 0/0 presentaron valores de β -crosslaps más altos (genotipo 0/0: 1,57 ng/ml; 0/192: 1,24 ng/ml; 192/192: 1,02 ng/ml; $p < 0,05$) y DMO más baja en relación con los otros genotipos (genotipo 0/0: 0,84 g/cm²; 0/192: 1,10 g/cm²; 192/192: 1,00 g/cm²; $p = 0,05$). **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los pacientes HAC carentes del alelo 192 presentan un *turnover* óseo alterado y una inadecuada respuesta al tratamiento con GC y MC. Además, los pacientes portadores del genotipo FF presentan peor masa ósea. En base a estos datos, podemos decir que la determinación de estos polimorfismos puede ser de mucha utilidad como predictores de baja masa ósea en los pacientes HAC.

CL32. Glutamina previene la inhibición de la absorción intestinal de calcio desencadenada por menadiona mediante bloqueo del estrés oxidativo y la apoptosis de enterocitos.

Díaz de Barboza GE, Benedetto MM, Tolosa de Talamoni NG.

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

Glutamina (GLN) es un aminoácido con propiedades antioxidantes y antiapoptóticas en diferentes tejidos expuestos a drogas pro-oxidantes. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que la administración de menadiona (MEN) disminuye la absorción intestinal de calcio mediante estrés oxidativo y muerte por apoptosis de células epiteliales duodenales. En este trabajo, nos propusimos estudiar el posible rol protector de GLN en relación con el efecto inhibitorio causado por MEN sobre la absorción intestinal de calcio. Para ello, pollos Cobb-Harding (*Gallus gallus domesticus*) de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (Cargill, SACI, Córdoba) recibieron 1 g de GLN/Kg de peso corporal por vía gastrointestinal y/o 2,5 μ mol de MEN/Kg de peso corporal por vía intraperitoneal (60 ó 90 min. después). Se permitió la acción conjunta de ambas drogas por 30 min. Los animales controles se trataron con vehículo. La absorción intestinal de calcio se determinó mediante la técnica del asa ligada *in situ* empleando Ca45 como trazador. Se cuantificó el contenido de glutatión intracelular (GSH) mediante método enzimático y en homogeneizados de mucosa duodenal se midió la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), por métodos espectrofotométricos. Se determinó la fragmentación del ADN mediante la técnica de TUNEL y la expresión de proteínas pro y anti-apoptóticas por inmunohistoquímica empleando anticuerpos específicos. Los resultados mostraron que la administración de GLN 60 ó 90 min previos a la inyección de MEN previno la disminución de la absorción intestinal de Ca desencadenada por la quinona. El pretratamiento con GLN permitió mantener el contenido de GSH intracelular y la actividad de las enzimas SOD y CAT a valores similares a los de los controles. El incremento del 30% en el número

de células TUNEL positivas desencadenado por MEN se evitó por la administración previa de GLN en los tiempos estudiados. La determinación inmunohistoquímica de las proteínas pro-apoptóticas reveló que GLN bloquea el incremento en la expresión de citocromo c, FAS y FASL desencadenado por MEN en enterocitos. La inmunotinción para la molécula Bax no se modificó con los tratamientos de MEN ni de GLN. La expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl2 y calbindina D28k disminuyó después del tratamiento con MEN. La administración previa de GLN sólo impidió la disminución de Bcl2 desencadenada por la quinona. Los resultados expuestos anteriormente permiten concluir que GLN protege a las células epiteliales duodenales frente al estrés oxidativo desencadenado por MEN mediante preservación de las defensas antioxidantes celulares como lo indican los niveles de GSH y la actividad de SOD y CAT. Probablemente, esta defensa antioxidante trae aparejada el arresto de la apoptosis desencadenada por MEN, bloqueando la activación de las vías extrínseca (mediada por Fas-FasL) e intrínseca (a través de citocromo c) y preservando la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl2. GLN ejercería así protección de la absorción intestinal de calcio, mediante mantenimiento del número de enterocitos con capacidad de absorción del catión.

CL33. Efecto del alendronato sobre los procesos celulares involucrados en calcificaciones ateroscleróticas.

Cutini PH, Rauschemberger MB, Campelo AE, Sandoval MJ, Massheimer VL.

Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dto BByF, UNS, Bahía Blanca. CONICET. UTN-FRBB.

Los bisfosfonatos constituyen uno de los tratamientos eficaces para la osteoporosis. Estudios epidemiológicos han demostrado la relación existente entre osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y si bien tradicionalmente estas enfermedades se han considerado procesos independientes, en la actualidad está demostrado que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos. Las calcificaciones vasculares son un ejemplo de interacción entre los sistemas óseo y vascular. La calcificación aterosclerótica es un proceso celular activo que se origina como consecuencia del microambiente inflamatorio que involucra la transdiferenciación de células vasculares a linaje osteogénico, con una participación activa de células endoteliales (CE), musculares lisas vasculares (CMLV), monocitos y macrófagos. El óxido nítrico (NO) producido por las CE inhibe el proceso de calcificación vascular. En cambio, el stress oxidativo, la migración de CMLV, la adhesión de monocitos y la apoptosis son algunos de los eventos que promueven la calcificación. Se ha propuesto que los bisfosfonatos inhiben la calcificación vascular aunque no está claro aún si actúan en forma directa sobre las células vasculares o indirectamente a través de su acción sobre el sistema óseo. El objetivo del presente trabajo fue investigar la existencia de acciones directas del alendronato (ALN) sobre las células vasculares regulando los procesos celulares que median las calcificaciones vasculares. Se emplearon cultivos de CE o de CMLV obtenidos por la técnica de explante a partir de anillos de aorta de ratas Wistar hembras, tratados *in vitro* con diferentes dosis de ALN. Se trabajó en condiciones basales o de inflamación, empleándose el lipopolisacárido bacteriano (LPS) como agente proinflamatorio. En CE observamos que 15 minutos de tratamiento con ALN 5 μM estimuló significativamente la producción de NO (28,2 \pm 2,9 vs 46,3 \pm 6,0 nmol NO/mg proteína, control vs ALN, $p < 0,01$). Resultados similares se obtuvieron con dosis 10 y 50 μM (38 y 104% s/control, respectivamente). La producción de NO por CMLV es considerada un efecto deletéreo causado por inducción de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa. En CMLV, 24 hs de tratamiento con ALN (0,1, 1, 2,5, 5, 7,5 y 10 μM) inhibió significativamente la producción de NO a todas las dosis ensayadas (47, 54, 48, 49, 56 y 37% por debajo del control, respectivamente, $p < 0,01$). En cambio, el LPS estimuló la síntesis muscular de NO (104% s/control, $p < 0,05$). Bajo condiciones inflamatorias (en presencia de LPS) el ALN no modificó el estímulo del LPS. En ensayos de migración celular observamos que ALN no indujo movilidad de CMLV comparado con aquella inducida por norepinefrina (control positivo de migración). Se estudió el efecto de ALN sobre la adhesión de monocitos a CE en cultivo. Las CE fueron tratadas durante 24 hs con diferentes dosis de ALN en presencia y ausencia de LPS. Finalizado el tratamiento se adicionó una cantidad exacta de monocitos por 2 hs y se cuantificó la adhesión por microscopía óptica. El ALN no indujo adhesión monocítica mientras que el LPS la estimuló en un 65% ($p < 0,01$). Si las CE se tratan con ALN 5 hs previo a la injuria inflamatoria, el ALN revierte parcialmente el efecto de LPS. Los resultados presentados muestran una acción directa del ALN sobre las células vasculares, estimulando los procesos inhibitorios e inhibiendo los activadores de las calcificaciones vasculares, sugiriendo una potencial acción favorable del bisfosfonato sobre la homeostasis vascular.



CL34. Butionina-S,R-sulfoximina aumenta el efecto inhibitorio del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre el crecimiento de células de cáncer de mama con diferentes fenotipos.

Marchionatti A, Bohl L, Liaudat A, Picotto G, Rodríguez V, Narvaez C, Welsh J, Tolosa de Talamoni N.
Lab. Cañas, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC, University at Albany, USA.

Numerosos trabajos científicos describen efectos del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre la proliferación, diferenciación, apoptosis, angiogénesis e invasión de células de cáncer de mama. Algunas respuestas se han confirmado *in vivo* pero acompañadas por un incremento indeseado en la calcemia de los animales de experimentación. Nuestra hipótesis es que el tratamiento conjunto de calcitriol con drogas que deplecionan glutatión (GSH) podría potenciar el efecto antiproliferativo del calcitriol, lo que permitiría emplear dosis más bajas del secoesteroide reduciéndose el efecto hipercalcemiante. En nuestro laboratorio se ha demostrado que butionina-S,R-sulfoximina (BSO), droga que disminuye el GSH intracelular, incrementa la acción antiproliferativa del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células de cáncer de mama MCF-7. Este efecto se produce por desequilibrio en el estado redox celular (debido principalmente a la generación de ROS) y arresto de las células en la fase G1 del ciclo celular (Bohl. y col., *Cancer Inv.*, en prensa, 2012). El objetivo de este trabajo fue profundizar en los mecanismos moleculares inducidos en las células MCF-7 por el BSO y/o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y extender el uso combinado de estas drogas a otras líneas celulares de cáncer de mama. Las células MCF-7 (modelo de tumor mamario positivo para el receptor de estrógeno), MCF-7DR (resistentes al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) y HMLER (modelo de tumor mamario triple negativo) se trataron con calcitriol 100 nM, BSO 20 μM o ambas drogas durante 4 días. El crecimiento celular se estudió con la técnica violeta de cristal. En las células MCF-7, la actividad de la enzima del sistema antioxidante superóxido dismutasa (SOD) se determinó por espectrofotometría. La apoptosis se estudió mediante detección de caspasas activas *in situ* (microscopía de fluorescencia) y la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2 (RT-PCR en tiempo real). Los resultados se evaluaron mediante ANOVA seguido del test post-hoc de Bonferroni (significancia a $p < 0,05$). BSO, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y ambas drogas en forma conjunta inhibieron la viabilidad de las células MCF-7 y HMLER tratadas durante 96 hs. Las células HMLER fueron más sensibles al BSO que al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El calcitriol provocó efecto mínimo sobre el número de células MCF-7DR y el BSO tuvo acción antiproliferativa pequeña que fue ligeramente mayor en las células co-tratadas. La actividad de la SOD fue mayor en las células MCF-7 expuestas al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante cuatro días y esta respuesta fue significativamente superior en las tratadas con ambas drogas. Se midieron valores de fluorescencia mayores (caspasas activadas) en las células MCF-7 tratadas con calcitriol y BSO durante tres y cuatro días. El tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante 96 hs también indujo la activación de las caspasas en las MCF-7. El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ +BSO ocasionaron disminución en la expresión relativa del ARNm del gen Bcl2. En conclusión, el mayor efecto inhibitorio provocado por el co-tratamiento de las células MCF-7 con ambas drogas es provocado por un desequilibrio en el estado redox celular. La disminución en la expresión del gen antiapoptótico Bcl2 y la activación de las caspasas en las células MCF-7 tratadas con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ +BSO corroboran que el efecto sobre el crecimiento es mediante apoptosis. Finalmente, el uso combinado de las drogas permitiría disminuir la dosis de calcitriol evitando el desbalance en el metabolismo del calcio y podría ser de utilidad para combatir células que hayan adquirido resistencia al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y tumores de mama triple negativos.