

## RESÚMENES DE CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

JUEVES 23 DE AGOSTO



### **CONFERENCIA: Conexiones entre el sistema cardiovascular y la salud ósea.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España.*

Clásicamente la pérdida de masa ósea y la aparición y progresión de calcificaciones vasculares han sido consideradas como un efecto del envejecimiento. No obstante, en las últimas dos décadas, en estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales, se han aportado datos que permiten sospechar que además del efecto de la edad existirían posibles mecanismos patogénicos comunes entre ambas alteraciones. Las alteraciones óseas que más se han asociado con aumento de calcificación vascular son todas aquellas que se acompañan de un bajo remodelado óseo, como es el caso de la osteoporosis y de la enfermedad ósea adinámica. En ambos casos la falta de actividad del hueso justificaría que el exceso de calcio, tanto ingerido o procedente de la resorción ósea, no se deposite en el hueso y si lo haga en otros tejidos como el sistema vascular. Dentro de los probables nexos entre desmineralización y calcificación vascular se ha mencionado numerosos factores y proteínas entre ellos OPG, RANK/RANKL, distintas proteínas monogénicas y más recientemente han sido involucradas DKK1 y las SFRP, familia de proteínas inhibidoras de la vía de señalización Wnt que podrían participar activamente no sólo en la formación ósea sino también en la calcificación vascular. Una pregunta actual de gran interés es conocer no sólo los nexos moleculares entre calcificación vascular y desmineralización ósea, sino además investigar si la pared vascular tiene algún mecanismo, al igual que el hueso, para resorber el hueso formado. El descubrimiento de este tipo de mediadores tendría importantes implicaciones terapéuticas.

### **SIMPÓSIO: Calcificaciones vasculares y enfermedad ósea.**

#### **Calcificaciones vasculares y enfermedad renal.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España*

La calcificación vascular juega un papel fundamental en las alteraciones cardiovasculares que acompañan a la enfermedad renal crónica y es uno de los condicionantes de la morbimortalidad de estos pacientes. Las calcificaciones vasculares se asocian a factores etiopatogénicos tradicionales y no tradicionales, los últimos relacionados con la enfermedad renal crónica y el estado de uremia. Se considera que existen dos grandes tipos de calcificación vascular, la íntima, estrechamente relacionada con el proceso de formación y calcificación de placas ateroscleróticas y la de la media relacionada con la elasticidad vascular. Los mecanismos de producción de calcificación vascular son complejos,



en ellos intervienen numerosas hormonas y factores locales con efecto favorecedor o preventivo sobre la misma. Dentro de ellos, se encuentran las elevaciones de fósforo y calcio y los niveles inadecuados de hormona paratiroidea. El metabolismo de la vitamina D también tiene una clara influencia sobre la calcificación vascular que puede ser positivo o negativo. La edad, el tiempo en diálisis y ciertas enfermedades como la diabetes son factores que tienen una gran influencia. Las estrategias para prevenir la calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica se han centrado fundamentalmente en el control del metabolismo calcio-fósforo, especialmente en evitar el aumento de fósforo sérico. Además, en mantener niveles adecuados de calcidiol y calcitriol. Recientemente, fundamentalmente a nivel experimental, se ha mencionado sobre la posible utilidad de compuestos antiresortivos como bisfosfanatos y denosumab.

### **Osteoporosis como predictor de enfermedad cardiovascular.**

Dra. Diana González

*Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen.*

Además del riesgo de mortalidad que implica una fractura de cadera, la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) de la cadera se asocia a una mayor mortalidad por enfermedad coronaria independientemente de las fracturas. La calcificación de los ateromas de la íntima arterial es causa de angina de pecho, infarto de miocardio, estenosis u oclusiones arteriales. Osteoporosis y arterioesclerosis son parte del proceso de envejecimiento pero hay estudios que sugieren una relación causal independiente de la edad. Evidencias clínicas y experimentales sustentan una asociación entre cambios funcionales y estructurales de las arterias y el hueso. Algunas investigaciones mostraron una clara asociación entre fractura de cadera y calcificaciones aórticas, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Schultz y col. (J Clin Endocrinol Metab, 2004) no sólo encontraron una significativa asociación entre calcificaciones aórticas y DMO lumbar sino también una asociación positiva entre la progresión de la calcificación vascular y la pérdida ósea en el tiempo. Otros autores reportaron resultados coincidentes pero también hay trabajos con resultados discordantes en los que el grado de calcificación aórtica no se correlacionó con fracturas ni con la DMO de la cadera. Varios estudios han demostrado también un mayor riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio en pacientes con osteopenia u osteoporosis. Aunque no todas las evidencias son concluyentes, las mujeres con osteoporosis podrían presentar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo que en ambas condiciones se describen mecanismos fisiopatológicos comunes. La osteoporosis podría ser un buen predictor de enfermedad cardiovascular y en su tratamiento no se deberían excluir medidas para prevenirla.

### **CONFERENCIA: Mecanismo de oseointegración y biomateriales en odontología.**

Dra. María Beatriz Guglielmotti. Dr. Daniel Olmedo

*Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires.*

La oseointegración fue originalmente definida por Per-Ingvar Brånemark como una conexión directa estructural y funcional entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante sometido a carga funcional. El mecanismo de oseointegración y su mantenimiento depende, entre otros factores, de la capacidad de reparación y remodelado del tejido óseo. Si bien el término oseointegración fue empleado inicialmente en relación a implantes metálicos de titanio en la actualidad el concepto podría aplicarse a todos aquellos biomateriales que tienen la capacidad de oseointegrar. En íntima relación con el mecanismo de oseointegración, se encuentran los biomateriales, diseñados para ser incorporados dentro del sistema vivo con el fin de sustituir o regenerar tejidos y sus funciones. Estos materiales proveen sitios de anclaje celular, estabilidad mecánica y actúan como guía estructural, ofreciendo la interfase apta para responder a los cambios fisiológicos y biológicos, como así también para remodelar la matriz que le permita integrarse con el tejido receptor. La evaluación objetiva de las propiedades de los diferentes biomateriales y los factores que influyen en la reparación ósea y en la interfase tejido óseo-implante, son de especial interés para definir el éxito clínico de un implante. En el Laboratorio de Biomateriales de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires, estamos avocados al estudio de las propiedades y efectos biológicos de los biomateriales utilizados para implantes dentales y sustitutos óseos. La investigación en el área

de los biomateriales y de su interacción con el sistema biológico, representa un desafío continuo para el área biomédica cuyo objetivo es lograr condiciones óptimas de biocompatibilidad en favor de la salud del paciente.

### **SIMPOSIO: Marcadores óseos de formación y resorción: Utilidad clínica actual.**

#### **Marcadores óseos: 60 años de evolución.**

Dra. Susana N. Zeni

*Hospital de Clínicas UBA.*

La evaluación bioquímica de alteraciones en el metabolismo óseo comenzó hace ~60 años mediante la utilización de la fosfatasa alcalina sérica, hidroxiprolina urinaria y calciuria de 24 hs. También se evaluaron péptidos de extensión del procolágeno y glicósidos de hidroxilisina, cuya utilidad fue limitada; más adelante la osteocalcina (BGP), que en muchas osteopatías se encontraba alterada. Sin embargo, todas estas mediciones no se asociaban al concepto de remodelamiento óseo. Posteriormente con mayor claridad sobre la biología celular ósea se buscaron "índices" cuya concentración o actividad en plasma u orina refleje, pero no module, eventos de la remodelación. Se evaluó a la fracción ósea de la fosfatasa alcalina total y a las piridinolinas de entrecruzamiento del colágeno tipo I. Al mismo tiempo la BGP como marcador de formación comenzó a ser cuestionada sugiriendo su uso como marcador de remodelamiento. Tratando de aumentar la especificidad se introdujo a la deoxipiridinolina (Dpir) urinaria y, al telopeptido C-terminal de la región  $\alpha 1$  del colágeno tipo I o ICTP que junto a la TRAP, ambos en suero, que resultaron ser muy poco sensibles. Los fragmentos urinarios N- y C- terminal del colágeno tipo I, NTX y CTX, respectivamente, junto a la Dpir resultaron ser los más sensibles y específicos. Luego se desarrollaron metodologías séricas. Con los años se trató de buscar otra utilidad a los marcadores; por ej. TRAP5b, para funcionalidad del osteoclasto; CTX para predecir riesgo de fracturas o detección precoz de metástasis óseas; formas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$  o enantiómeros D- y L- del CTX (con menos éxito del NTX) para calidad ósea. En la actualidad, se ha avanzado en la búsqueda marcadores involucrados en señales específicas entre células óseas cuya utilidad clínica está aún hoy discutida y finalizando formulo la siguiente pregunta ¿es la BGP un marcador del remodelamiento óseo?

#### **Importancia clínica de los marcadores. Periodicidad de los controles.**

Dra. Josefina Pozzo

*Jefa del Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán. Buenos Aires*

En los últimos años ha existido notable progreso en el aislamiento y caracterización de componentes celulares y extracelulares de la matriz esquelética, que a su vez han facilitado el desarrollo de marcadores bioquímicos que específicamente reflejan formación o resorción ósea. Estos marcadores bioquímicos son no invasivos, de bajo costo y cuando aplicados e interpretados correctamente, herramientas útiles en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas. Una variedad de marcadores bioquímicos de recambio óseo se encuentra disponible actualmente en los laboratorios clínicos. La medición en sangre u orina brinda información complementaria a la densidad mineral ósea en la evaluación de osteoporosis. El remodelado óseo elevado ha sido asociado a formas más severas de osteoporosis y mayor riesgo de fractura en estudios epidemiológicos. Sin embargo sigue siendo motivo de debate su utilidad en predicción de pérdida ósea o riesgo de fractura en casos individuales. Distintas sociedades internacionales difieren en las recomendaciones de su uso. La interpretación del valor de un marcador bioquímico de remodelamiento óseo es complicada debido a los distintos factores que podrían influir en sus resultados y que por lo tanto deben tenerse en cuenta. Entre ellos se encuentran las condiciones preanalíticas, sus características analíticas de sensibilidad y especificidad y su variabilidad biológica. No se deben comparar resultados de distintos laboratorios, sino seguir a los pacientes siempre con la misma metodología y en el mismo laboratorio. La utilidad de los marcadores óseos en la práctica clínica se centra en la monitorización de la respuesta terapéutica a fármacos antiresortivos y anabólicos en la osteoporosis y en la adherencia al tratamiento. Esta estrategia, sin embargo, requiere validación y el establecimiento de puntos de corte consensuados. Por último, los marcadores óseos pueden ser útiles para identificar las pacientes con una marcada supresión del recambio óseo.



VIERNES 24 DE AGOSTO



**CONFERENCIA: Avances en la etiopatogenia y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral: papel de la edad y de la disminución de función renal.**

Dr. Jorge B. Cannata-Andía.

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISC III Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, España.*

En individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En pacientes con enfermedad renal crónica y en el envejecimiento los mecanismos homeostáticos están comprometidos. Los factores más importantes que regulan el metabolismo óseo y mineral son PTH, Ca, P, FGF-23 y el complejo hormonal de la vitamina D. Estos factores, están interrelacionados entre sí y sus efectos son diferentes de acuerdo a la función renal y al órgano diana estudiado. La progresión de la enfermedad renal crónica se asocia con un incremento precoz de FGF-23 y con una reducción de la masa renal funcional; ambos factores favorecen la disminución de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa y en consecuencia el calcitriol. Este descenso afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, y estimula la PTH. En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Además, la PTH aumenta la expresión de 1- $\alpha$ -hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de Ca y P. Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P séricos. La reducción de la función renal y en consecuencia también la edad afecta directamente a la reabsorción de P. El riñón no es capaz de filtrar suficiente P, su elevación en sangre estimula de manera directa la glándula paratiroides, lo que estimula, a su vez, la síntesis y la secreción de FGF-23. Todos estos mecanismos son responsables de la hiperplasia progresiva de la glándula paratiroides.

**SIMPOSIO DE INVESTIGADORES JÓVENES**

**Resultados de una terapéutica anabólica y anti-resortiva secuencial sobre el tejido y resistencia ósea.**

Dra. María Lorena Brance

*Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNRosario.*

La osteoporosis se caracteriza por pérdida de masa ósea con alteraciones en la microarquitectura ósea resultando en un aumento en el riesgo de fractura. Se ha planteado la hipótesis de un tratamiento secuencial con una droga osteoformadora como el monofluorofosfato de sodio (MFP) y otra anti-resortiva zoledronato (Z). El efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación debido a los factores de crecimiento liberados desde la matriz ósea, para lo cual se emplearon dietas con contenido diferente 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 (OVX.G3) hasta finalizar el tratamiento (150 días). Se realizaron controles: Sham: cirugía simulada, OVX: OVX sin tratamiento, OVX.G1: OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z pero con dieta normocálcica, OVX.G2: OVX con dieta hipo e hipercálcica sin tratamiento. El grupo OVX.G3 presentó disminución del remodelado óseo en los parámetros bioquímicos, un aumento de la densidad mineral ósea, aumento del tejido óseo trabecular a expensas de un aumento del número de trabéculas. Coincidentemente, el ensayo de compresión demostró una mayor fuerza de fractura y rigidez comparada con los grupos controles. A nivel cortical se observó un aumento en la fuerza de fractura comparado con el grupo OVX.

**Matrices sintéticas en la ingeniería de tejido óseo.**

Dr. Pascual Dante Goy

LABOATEM: Fac Cs Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

En la práctica médica se ha ido incrementando la necesidad de ofrecer respuestas terapéuticas frente a pérdidas o fracturas óseas. Nuestra propuesta es abordar la temática mediante el implante de matrices de tercera generación, que pretenden actuar como templados para la adhesión celular, favoreciendo la formación de hueso *de novo*. Las matrices deben promover un perfil biomecánico inicial para la reposición tisular de manera tal que las propias células produzcan una matriz extracelular adecuada, en tanto la matriz implantada sea degradada o metabolizada, produciéndose un tejido vital. Una matriz debe poseer propiedades mecánicas de soportar carga, capacidad de osteoconductividad y biodegradabilidad, para dar espacio al nuevo tejido que inicialmente ayudó a soportar, así como capacidad de osteoinducción, ductilidad para ser implantado y ser bioactiva proporcionando una respuesta biológica específica en la interfase que resulta en la unión entre el material y los tejidos. Los vidrios bioactivos presentan la mayoría de estas propiedades, con baja citotoxicidad, pero son muy poco resistentes. Las matrices híbridas, compuestas a base de polímeros biodegradables asociados a vidrios bioactivos sintetizadas por método sol-gel, son de particular interés para la ingeniería de tejidos al ofrecer un balance entre resistencia y tenacidad. Es muy importante controlar el tamaño de los poros de las matrices, usando glutaraldehído como agente entrecruzador, para definir el tamaño adecuado de poro y considerar las formas de neutralización post-síntesis para evitar citotoxicidad. Ahondar en estrategias de regeneración tisular mediante la aplicación de matrices híbridas abrirá nuevos horizontes aplicables a otras líneas de investigación y de terapéutica, relacionadas con la liberación de drogas *in situ*, promoviendo entonces la posibilidad de nuevos desarrollos biotecnológicos.

**Transformación ósea de lesiones vasculares: rol del fitoestrógeno genisteína.**

Dra. Marisa Sandoval

*Cátedra de Bioquímica Clínica II-Dto Biología, Bioquímica y Farmacia-Universidad Nacional del Sur-Ciudad de Bahía Blanca.*

Las dietas ricas en fitoestrógenos (FE) tendrían un efecto protector a nivel cardiovascular y óseo en mujeres menopáusicas, proponiéndose a la genisteína (Gen) como alternativa terapéutica. La calcificación aterosclerótica es la forma de vasculopatía calcificante más común, originada a consecuencia del microambiente inflamatorio inductor de la diferenciación osteogénica de poblaciones de células vasculares. Actualmente, se cita a la célula muscular lisa vascular (CMLV) y al monocito ( $M\phi$ ) como responsables de esta mineralización. La CMLV sufriría transdiferenciación a osteoblasto (CM→OB) secretando componentes de la matriz y proteínas comúnmente halladas en hueso. Un hecho no casual es que tanto la CMLV como el OB se diferencian a partir de una misma célula mesenquimal pluripotencial. En las lesiones ateroscleróticas también se exhibe alto número de  $M\phi$ /macrófagos, favoreciendo su diferenciación a osteoclastos (OC) la presencia del factor estimulante de colonia de macrófagos. Coincidentemente, el  $M\phi$  y el OC proceden de precursores hematopoyéticos del linaje monocito-macrófago. El óxido nítrico (NO) producido por la célula endotelial (CE) inhibe el proceso de calcificación. En nuestro laboratorio, usando cultivos primarios de CE y CMLV de aorta murina, se demostró en CE que Gen estimula la síntesis de NO. Frente al agente proinflamatorio LPS la CMLV produce una elevada síntesis de NO pero el tratamiento con Gen previo al agregado de LPS la inhibe. La adhesión de  $M\phi$  al endotelio depende de moléculas de adhesión presentes tanto en la CE (ej. ICAM-1) como en el  $M\phi$  (ej.  $\alpha$ M integrina CD11). El tratamiento con Gen inhibe tal adhesión dado que desciende la expresión de ambas proteínas, no así con el tratamiento del LPS. Si Gen se agrega antes del LPS el efecto del LPS se suprime. La transdiferenciación de CM→OB (CMLV nativas cultivadas 25 días en presencia de Ca y  $\beta$ -glicerolfosfato) se registró por aumento de actividad de la fosfatasa alcalina y del contenido de Ca respecto a las nativas. El tratamiento con Gen hace descender los niveles de ambos marcadores en las CM→OB. Los resultados presentados sugieren una potencial acción protectora de Gen a nivel vascular impactando sobre procesos celulares implicados en la calcificación vascular.

**Efectos del ácido ursodeoxicólico sobre la absorción intestinal de calcio.**

Dra. Valeria A. Rodríguez

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

El ácido biliar ursodeoxicólico (UDCA) es muy utilizado en la clínica para el tratamiento de patologías hepáticas. En la actualidad, su acción más clara se evidencia en la citoprotección del hepatocito por su efecto hidrofílico-colerético, que evita el estrés oxidativo protegiendo a la membrana mitocondrial del hepatocito. Con respecto al intestino, si bien su rol aún se desconoce, se ha observado que el tratamiento con UDCA en pacientes con trastornos hepáticos corrige en parte la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$ . Por lo tanto, resulta interesante conocer los mecanismos involucrados en dicha absorción que son modificados por UDCA. En nuestro laboratorio se ha demostrado que otra sal biliar, el deoxicolato de sodio (DXCS), produce inhibición de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  mediante estrés oxidativo y apoptosis (Rivoira y col., *Comp Biochem Physiol*, 2012). En base a estos antecedentes, determinamos el efecto de UDCA y de la combinación de UDCA+DXCS sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  y evaluamos los mecanismos involucrados. Nuestros estudios han revelado que la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  con UDCA aumentó significativamente respecto del control. El tratamiento conjunto restauró el efecto inhibitorio producido por DXCS sobre la absorción del catión. La actividad de fosfatasa alcalina no se modificó con UDCA mientras que la combinación evitó la disminución de la actividad producida por DXCS. UDCA restauró la depleción de glutatión causada por DXCS. Los datos sugieren que la administración de UDCA podría proteger al intestino del efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  provocada por DXCS. Estos resultados amplían el conocimiento sobre los efectos benéficos de UDCA sobre la salud animal, posiblemente extrapolable al ser humano.

**Influencia muscular sobre la distribución del tejido cortical humano en función de su disponibilidad y su calidad mecánica.**

Dra. Paola Soledad Reina

*Universidad Nacional de Rosario.*

Se postula que el *mecanostato* optimizaría la rigidez estructural ósea sensando las deformaciones usuales y orientando localmente la modelación tendiendo a adecuar la distribución arquitectónica del material duro a la dirección de las cargas habituales máximas. Para evidenciarlo, correlacionamos indicadores tomográficos (pQCT) de la masa (CMO), la calidad mecánica (vDMO, lineal a la rigidez) y la distribución del tejido cortical para resistir flexión o torsión (momentos de inercia, MIs) en secciones tomadas cada 5% de la longitud tibial, y el área muscular máxima de la pantorrilla (AM), en varones y mujeres (20/22) sedentarios o corredores de larga distancia (20/22) de 25 a 40 años. Los MIs (y) correlacionaron con el CMO (curvas positivas de *distribución/masa, d/m*) y con la vDMO (curvas negativas de *distribución/calidad, d/c*) en todos los sitios, con ajuste simétricamente creciente ( $r=0,60-0,90$ ) de los extremos al centro del hueso, reflejando el predominio del *stress* usual de flexión o torsión sobre el de compresión. Los residuales de las curvas *d/m* y *d/c* correlacionaron linealmente con el AM (siempre  $p<0,001$ ) en todos los grupos juntos. Esto verifica 3 hipótesis correlativas: H1: Que la distribución del material óseo en sentidos geoméricamente definidos tiene lugar optimizando direccionalmente la modelación de la masa mineralizada localmente disponible (curvas *d/m*). H2: Que, además, esa adaptación es más evidente en sitios donde el tejido óseo es intrínsecamente más deformable (curvas *d/c*). H3: Que esas dos manifestaciones son potenciadas por la fuerza de la musculatura regional (relaciones con AM). Los resultados apoyan el papel propuesto para el *mecanostato* con evidencias inéditas para el esqueleto humano, y permiten evaluar su estado funcional.

**Drogas antiosteoporóticas: efecto sobre tejido óseo y médula ósea.**

Dra. Natalia Escudero

*Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Odontología de la UBA.*

Desde su introducción a en la práctica clínica hace más de 4 décadas y durante años previos, los bisfosfonatos (BFs) han sido estudiados de manera exhaustiva. Los BFs son un grupo de drogas muy seguras y efectivas, sin embargo su exacto mecanismo de acción aún no ha sido completamente dilucidado. Estudios *in vitro* y algunos *in vivo* establecen que sería la disminución del número de osteoclastos (Ocs).

Otros, incluidos los publicados por nuestro laboratorio, describen que *in vivo* el número de Ocs no sólo no disminuye sino que incrementa de manera significativa, produciendo además alteraciones en su morfología. Hemos estudiado las características de dichas células, hallando que el número de núcleos por Oc se incrementa significativamente bajo el tratamiento con BFs. Además hemos realizado un estudio morfológico e histoquímico-inmunohistoquímico de las características morfológicas del Oc durante la apoptosis inducida por BFs, y el efecto de los BFs sobre megacariocitos (MKs) y los macrófagos. Hemos hallado que los BFs producen en médula ósea y bazo, un incremento significativo en el número de MKs y una disminución en el número de macrófagos. Debido a hallazgos y situaciones clínicas como: 1. Presencia de Ocs con alteraciones morfológicas en pacientes luego de varios años de suspensión del tratamiento con BFs, 2. La necesidad de suspensión del tratamiento con BFs y la combinación con otras drogas para evitar la aparición de un hueso adinámico; es que actualmente nos hallamos centrados en el estudio del efecto de la suspensión del tratamiento con BFs para estudiar la posible persistencia de sus efectos a largo plazo y el posible beneficio de administrar otras drogas como el ranelato de estroncio. Consideramos que es necesario un estudio más exhaustivo del efecto de los BFs y otras drogas con efecto anticatabólico.

### **Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para estimar la ingesta en mayores de 65 años.**

Lic. Graciela Britos

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

La salud ósea en los adultos mayores está condicionada por múltiples factores incluida la nutrición. Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) son sencillos, económicos y capaces de brindar información de la ingesta (I) habitual. La validación del CFCA es esencial para que sean culturalmente apropiados al grupo poblacional en estudio. Por ello se realizó: 1) Diseño de un CFCA para estimar la I de energía (E), proteínas (Pr), calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), vitaminas D (Vit D) y K (Vit K) en >65 años de la Ciudad de Buenos Aires. 2) Estudio exploratorio en 47 mujeres <65 años para evaluar aplicabilidad 3) Validación del CFCA con 15 categorías de alimentos y 140 ítems por comparación con múltiples recordatorios de I de 24 hs (RI24 hs). El CFCA se administró a 153 adultos de edad ( $X \pm DS$ )  $77 \pm 7$  años, IMC de  $28 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>. En un período no <2 meses desde el CFCA. El coeficiente de correlación inter-clase (CCI) entre el CFCA y la media de los RI24 hs mostró moderado grado de validez y reproducibilidad para estimar la ingesta de E (0,4[0,3-0,4];  $p < 0,04$ ), Pr (0,5[0,2-0,6];  $p < 0,0001$ ), Ca (0,6[0,3-0,7]  $p < 0,0001$ ), P(0,7[0,6-0,8];  $p < 0,0001$ ), Mg (0,8[0,8-0,9];  $p < 0,0001$ ), Vit D (0,7[0,5-0,8];  $p < 0,0001$ ) y K (0,4[0,05-0,5];  $p < 0,0001$ ) en adultos mayores. 4) Aplicación del CFCA y laboratorio en 102 adultos > de 65 años de edad años. En los que se observaron I adecuadas en Pr, P y Vit K e I < a las IDR en E 21%, Ca 79%, 100% de Vit D, 26% Mg y deficiencia vitamina D en el 87%, con valores de Cas, Ps, FAL, FAO en rangos normales.

### **MESA REDONDA**

#### **Actualizaciones del tratamiento de osteoporosis: Enfoque práctico.**

##### **Denosumab**

Dra. Beatriz Oliveri

*INIGEM UBA CONICET Hospital de Clínicas.*

Denosumab es un anticuerpo mononuclear 100% humano con alta afinidad y especificidad por el RANKL. Su acción es similar a la de la OPG: evita la interacción RANKL-RANK, inhibiendo la resorción ósea. Se administra subcutáneo 60 mg cada 6 meses. Su acción se inicia rápidamente, reduce los marcadores óseos de resorción dentro de los 3 días y aumenta la densidad mineral ósea (DMO) ya en el primer mes. No se incorpora a la matriz ósea y su efecto es reversible al suspenderlo. En el estudio FREEDOM (multicéntrico randomizado: denosumab vs placebo durante 3 años), fueron incluidas mujeres postmenopáusicas (PM) >60 años con osteoporosis (T-score <-2,5) y se evidenció disminución del riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales 68%, 40% y 20% respectivamente, comparado con placebo. En el estudio DECIDE, en mujeres PM (T-score entre -2 y -3) mostró mayor efecto el tratamiento con denosumab que alendronato 70 mg/sem sobre la DMO de todas las áreas de hueso cortical y trabecular (entre 26 y 83%). Estudios de



microarquitectura ósea compararon el efecto de denosumab (60 mg cada 6 meses), alendronato (70 mg/sem) y placebo por tomografía computada de alta resolución. En el grupo placebo, la densidad volumétrica total, cortical y trabecular disminuyó en radio distal (-0,8 -2,1%). El tratamiento con alendronato previno esta pérdida y aumentó el grosor cortical ( $p < 0,051$  vs placebo), mientras que el denosumab mejoró todas estas variables (+0,3-+3,4  $p < 0,001$  vs placebo). También se evaluó el momento de inercia (indicador de resistencia) por Tomografía Computada, aumentó el grupo con denosumab, comparado con alendronato y placebo ( $p < 0,01$ ). Conclusión: denosumab que está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, ha mostrado disminución del riesgo de fractura de cadera, vertebrales y no vertebrales, aumento de la DMO cortical y trabecular y mejoría de la microarquitectura.

### **SIMPÓSIO: Vitamina D en el embarazo y la infancia.**

#### **Importancia de la vitamina D en la infancia.**

Dra. Cristina Tau

*Servicio Endocrinología. Hospital Garrahan.*

El rol de la vitamina D de promover la mineralización esquelética fue la primera de sus funciones fisiológicas reconocidas en el siglo pasado. La vitamina D, a través de su acción de optimizar la absorción intestinal de calcio, es esencial para asegurar la calcificación normal del cartilago de crecimiento y mineralización del osteoide en las superficies óseas trabecular y cortical. La absorción intestinal de calcio de la dieta responde a la demanda de calcio del organismo, mayor en los niños comparada con los adultos, porque debe responder a la necesidad de obtener un balance positivo de calcio, y así asegurar suficiente calcio para la mineralización del esqueleto en continuo crecimiento. Raquitismo, osteomalacia, hipocalcemia, enfermedad cardíaca, osteopenia, lento progreso estatural durante el 1º año de vida, hipoplasia del esmalte dentario, son consecuencias del déficit de vitamina D en la infancia. Estudios realizados en lactantes y niños revelaron además asociación entre insuficientes niveles de vitamina D y el desarrollo de diabetes tipo I, así como de enfermedades inflamatorias. El estado de vitamina D es evaluado por los niveles circulantes de 25-OH vitamina D. Las fuentes de vitamina D en la infancia consisten en el pasaje placentario, la lactancia materna y la producción cutánea. La alta prevalencia de déficit materno, el insuficiente contenido de vitamina D de la leche materna, y la limitación de la exposición solar particularmente en los 6 primeros meses de vida, aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina D si los bebés no son suplementados. Los lactantes alimentados ya sea con fórmulas o leche materna, requieren suplemento entre 300 y 400 UI/día. Los requerimientos en niños y adolescentes varían de acuerdo a la exposición solar y a los niveles de 25-OH vitamina D considerados suficientes. Se hablará de la importancia de la vitamina D en mantener la salud ósea y el metabolismo óseo normal, diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en lo que concierne a la salud ósea en lactantes y niños.

#### **Repercusión de la hipovitaminosis materna en el recién nacido.**

Dra. Marina Troiano

*Médica Asociada Sección Endocrinología y Crecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Durante los primeros meses de vida, los niveles de vitamina D dependen del pasaje intrauterino y posteriormente del aporte por la leche materna, además de la exposición solar. Los bebés recién nacidos y amamantados por madres deficientes vitamina D han demostrado tener niveles séricos bajos de 25 (OH) vitamina D. La deficiencia materna por lo tanto, puede representar un factor de riesgo importante para la deficiencia de vitamina D en recién nacidos, que puede resultar en hipocalcemia neonatal y raquitismo. Clásicamente, el raquitismo nutricional se presenta después de 6 meses de edad, sin embargo recientemente se ha observado un aumento en el número de los pacientes con raquitismo carencial que se presentan en los primeros meses de la vida. Los factores predisponentes más asociados son: niños prematuros, pecho exclusivo sin suplementación adecuada y deficiencia de vitamina D en la madre. Con respecto a la hipocalcemia por deficiencia de vitamina D, la misma constituye una causa importante de morbi-mortalidad infantil ya que los bebés son una población vulnerable debido al aumento de las demandas metabólicas por la alta tasa de crecimiento del esqueleto, que resulta en el desarrollo de hipo-



calcemia sintomática antes de cualquier cambio radiológico. Sumado a la mayor incidencia de raquitismo infantil e hipocalcemia neonatal hay nuevas pruebas que sugieren otras consecuencias secundarias de la deficiencia de vitamina D en etapas tempranas de la vida. Además de su conocida participación en el metabolismo óseo, se describen acciones no-esqueléticas relacionadas con patología respiratoria, alergia, enfermedades autoinmunes, inmunológicas, etc.

### ¿Correlacionan la Vitamina D en el embarazo y en recién nacido?

Dra. Beatriz Oliveri

*INIGEM UBA CONICET Hospital de Clínicas.*

Los niveles de 25hidroxivitamina D (25OHD) del feto dependen de los niveles maternos de 25OHD que difunden a través de la placenta al feto. Al nacer los niveles del neonato son el 60-80% de los maternos. La vida media de la 25OHD es ~3 semanas y disminuye en el primer mes de vida si no recibe vitamina D o exposición a la radiación ultravioleta. A nivel mundial se han descrito altos porcentajes de deficiencia de vitamina D en neonatos sobre todo en altas latitudes, de piel oscura nacidos al final del invierno, de madres sin suplementación con vitamina D o poca exposición al sol por razones culturales. Estudios en Argentina mostraron que los niveles de 25OHD de sangre de cordón de neonatos de Ushuaia(U) (55° S), Río Gallegos(RG) (52° S) y Buenos Aires(BA) (34° S) en invierno fueron  $4,0 \pm 2,7$ ,  $8,9 \pm 5,7$  y  $11,3 \pm 6,0$  ng/ml, respectivamente con niveles de deficiencia severa (25OHD <10 ng/ml) en el 100% de los neonatos de U, 78% de RG y 28% de BA y niveles <20 ng/ml en 100% en U, 96% en RG y 90% en BA. Los niveles maternos oscilaron entre  $6,3 \pm 4,8$ ,  $15,1 \pm 8,1$  y  $14,4 \pm 8,7$  ng/ml, con niveles <10 ng/ml en 81% en embarazadas de U, 30% de RG y el 43% de BA. Niveles de 25OHD <20 ng/ml se observaron en 100% de embarazadas de U, 96% de RG y 81% de BA (Tau 2004, Oliveri 1993). La deficiencia de vitamina D en los neonatos se asocia con mayor riesgo de hipocalcemia tardía y raquitismo menor peso de nacimiento, mayor incidencia de infecciones respiratorias y diabetes tipo I. En la embarazadas se comunicó mayor riesgo de preclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y vaginosis bacteriana en las que presentan deficiencia de vitamina D. Sigue siendo tema de controversia las dosis y niveles de 25OHD óptimos en embarazo para niveles adecuados en el neonato para su desarrollo pondoestatural y evitar las complicaciones descriptas tanto en madre como en el hijo.

### ¿Es seguro el aporte de vitamina D y calcio durante el embarazo?

Dr. Gustavo Izbizky

*Sub Jefe del Servicio de Obstetricia. Hospital Italiano de Buenos Aires*

Desde el desastre de la talidomida, la prescripción de medicamentos a mujeres en edad reproductiva y/o embarazadas se da en un contexto donde hay una percepción generalizada de que las drogas no son seguras durante la gestación. A pesar de que se supone que las drogas causan menos del 1% de los defectos congénitos, los médicos deben enfrentarse permanentemente a la incertidumbre acerca de la prescripción durante el embarazo. La enorme dificultad con la que nos solemos encontrar es la falta de datos confiables sobre la seguridad de la droga en seres humanos (particularmente en la embarazada), ya que la información disponible suele ser indirecta, a través de estudios epidemiológicos retrospectivos, o de la traslación a la clínica de los datos obtenidos en experiencias con animales. Desde la década de 1980, en más 13 estudios aleatorizados con alrededor de 15.730 participantes, se ha acumulado abundante evidencia sobre el rol del calcio en la embarazada. Se conoce bien su efecto en la reducción de la presión arterial (RR 0,65; IC 95% 0,53-0,81) y preeclampsia (RR 0,45; IC 95% 0,31-0,65) fundamentalmente en mujeres con baja ingesta de calcio. Mucha menor experiencia existe en torno a la vitamina D, aunque recientemente se ha generado considerable interés sobre el papel de la vitamina D sobre los resultados obstétricos e infantiles. Los resultados de la revisión Cochrane reciente (2012) indica que la suplementación de vitamina D sola o con calcio, si bien se manifiesta por mayores niveles de 25-hidroxivitamina D al término, su significado clínico es incierto ya que no se asocia a mejoras en los resultados medidos Preeclampsia (RR 0,67; IC 95% 0,33-1,35), bajo peso (RR 0,48; IC 95% 0,23-1,01), muerte fetal (RR 0,17; IC 95% 0,01-4,06) o neonatal (RR 0,17; IC 95% 0,01-4,06). No es posible establecer que una droga es segura, sino que de acuerdo al estado actual del conocimiento se puede establecer que no tiene riesgos conocidos. Aunque no hay evidencia de que la mayoría de las drogas causen problemas reproductivos, es necesaria una correcta evaluación del cociente riesgo de daño: posible beneficio, antes de una prescripción.



## VII° CURSO DE DENSITOMETRÍA PARA MÉDICOS Y TÉCNICOS EN DENSITOMETRIA

### Densitometría ósea por doble haz de rayos X (DXA).

Dra. Mirena Buttazzoni

Sector Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología del HIBA. BsAs.

Las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) por DXA se correlacionan con riesgo de fractura por esto es considerado el método patrón de oro para evaluar la masa ósea. Posee excelente precisión (<1% coeficiente de variación en columna) y dosis baja de radiación (1-3 uSv). Se evalúan distintas áreas esqueléticas columna (CL), cadera (C), (DXA central) y radio (R), (DXA periférica). En el esqueleto se encuentran 2 tipos de huesos: el cortical (HC) que representa el 80% (diáfisis de huesos largos, plataformas vertebrales) y el trabecular (HT) el 20% del esqueleto (cuerpos vertebrales, pelvis, parte distal de huesos largos). La CL contiene 66%HT/44%HC, la C 50%HT/50%HC, radio medio 1%HT,99%HC. La DMO por DXA es útil para diagnóstico de osteopenia/osteoporosis, predicción del riesgo de fractura, seguimiento de la masa ósea y control de tratamiento. La OMS determinó criterios diagnósticos según el valor T-score (comparación de la DMO actual del paciente con la DMO de referencia del adulto joven - DMO de masa ósea pico). El T-score ( $\leq -2,5$ ) en mujeres postmenopáusicas y hombres > de 50 años es diagnóstico de osteoporosis. El T-score entre -1 y -2,4 se denomina osteopenia (baja masa ósea). En pacientes pediátricos, mujeres premenopáusicas y hombres <50 años se define como baja masa ósea cuando el Z-score  $\leq -2$  (comparación de la DMO actual del paciente con la DMO de referencia del mismo grupo de edad) según ISCD (Sociedad Internacional de Densitometría Clínica). En todos los pacientes se debe evaluar DMO columna lumbar anteroposterior y cadera. El antebrazo no dominante (radio medio) en casos de obesidad mórbida, hiperparatiroidismo (HPT) o imposibilidad de evaluar los sitios anteriores.

Indicaciones de DMO: Indicaciones de DMO: mujer >65 años, mujer <65 años con factores de riesgo\*, hombres >70 años, antecedente de Fx por fragilidad, enfermedad asociada a baja masa ósea, en tratamientos que afecten la masa ósea, inicio de tratamiento para osteoporosis, monitoreo de tratamiento para osteoporosis.

\*(HPT primario o secundario, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing o tratamiento con glucocorticoides, transplantes, inmovilización, déficit de estrógenos, amenorrea secundaria, menopausia temprana, antecedentes familiares de Fx cadera, bajo peso, malabsorción, tabaquismo). Fuente: ISCD.

### Microarquitectura ósea

Dra. María Belén Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM).

La Osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura con una consecuente disminución de la resistencia ósea. La densitometría (DXA) es el método de elección para realizar el diagnóstico de osteoporosis, evaluar la eficacia del tratamiento y estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, muchas fracturas ocurren en mujeres con masa ósea densitométrica normal. Además, las mejoras densitométricas explican solo una parte de la eficacia antifractura de los tratamientos osteoactivos. Parte de las limitaciones de la técnica pueden adjudicarse a la medición planar y no volumétrica y a su imposibilidad de diferenciar entre el compartimento cortical y trabecular. El concepto actual que se busca entender y llegar a medir es el de calidad ósea. Un hueso de buena calidad va a ser resistente a las fracturas. Este nuevo concepto incluye la microarquitectura ósea, las propiedades de los materiales y también la masa ósea. La microarquitectura ósea es la distribución del volumen óseo en el espacio tridimensional. A su vez, la microarquitectura está determinada por las variaciones y estímulos mecánicos. Esta adaptabilidad de la microarquitectura ósea permite un considerable ahorro del material óseo necesario para soportar el peso de un individuo. En la última década se ha evolucionado mucho en nuevas técnicas de imagen que pueden evaluar de manera segura y precisa la microarquitectura ósea, las más avanzadas utilizan la resonancia magnética o la tomografía computada con altas resoluciones. La tomografía computada periférica de alta resolución es un nuevo método de imagen que permite evaluar in vivo la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia. Una de las principales limitaciones es que la utilidad biológica de la HR-pQCT en relación al esqueleto central en el paciente individual o para la aplicación clínica a gran escala todavía no está determinada y será mejor definida a medida de que esta herramienta continúe siendo estudiada como predictor de riesgo de fractura.