

## COMUNICACIONES LIBRES



### CL 1. Evaluación de la actividad biológica de los fitoesteroles de la tipa (*Tipuana tipu* [Benth.] Lillo) sobre células progenitoras de médula ósea

Costa ML,<sup>1</sup> Amen Y,<sup>2</sup> Marzouk AM,<sup>2</sup> Zaghoul MG,<sup>2</sup> Afifi MS,<sup>2</sup> Molinuevo MS,<sup>1</sup> Fernández JM,<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Comisión de Investigaciones Científicas (CIC).

<sup>2</sup> Departamento de Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Universidad de Mansoura, Manso.

El proceso de remodelado óseo dentro de la unidad básica multicelular involucra el acoplamiento entre la formación y la resorción ósea, donde se ha demostrado que los estrógenos desempeñan un papel importante. Entre las causas de la menopausia se encuentran la disminución en los niveles circulantes de estrógenos y el incremento del estrés oxidativo, lo cual produce un deterioro en la calidad ósea. La tipa (*Tipuana tipu* [Benth.] Lillo, Leguminosae [Fabaceae]) es un árbol indígena de nuestro país. Recientemente se han aislado los principales componentes a partir de los extractos metanólicos de la hoja y corteza de la tipa; entre ellos se encuentra el b-sitosterol en su forma libre o como glucósido. Previamente, se ha demostrado que el b-sitosterol posee capacidad de interactuar con el receptor de estrógenos disminuyendo el estrés oxidativo. Actualmente se lo comercializa en forma de cápsulas para el tratamiento de algunas prostatitis. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto del b-sitosterol aislado de *T. tipu* sobre la proliferación y diferenciación osteoblástica de las células progenitoras de médula ósea (CPMO). Las CPMO se obtuvieron a partir de lavados del canal diafisario medular de fémures de ratas machos jóvenes de la cepa WKAH/Hok. Las células fueron cultivadas en platos de cultivo, e incubadas 24 horas en DMEM sin rojo de fenol con concentraciones crecientes de  $\beta$ -sitosterol (0-10  $\mu$ M) para evaluar la proliferación (cristal violeta); o 10 días con un medio de diferenciación osteogénico que contiene b-glicerol fosfato y ácido ascórbico con o sin el agregado de b-sitosterol. La diferenciación osteogénica se determinó evaluando la producción de colágeno tipo 1 (Col1, método de Sirius red) y la actividad de fosfatasa alcalina (FAL, producción de p-nitrofenol a pH 10). Alternativamente se emplearon células MDA-MB-231 (las cuales carecen de receptores de estrógeno [RE]) para evaluar el papel de los RE sobre las acciones biológicas del b-sitosterol. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  SEM; las diferencias entre grupos fueron analizadas por la prueba de ANOVA (one-way). Encontramos un incremento en la proliferación celular dependiente de la concentración de b-sitosterol en las CPMO ( $p < 0,01$  vs. control) que fue inhibido por la coincubación con PD 98059, un inhibidor de las MAP kinasas (MAPK); mientras que no se observó respuesta alguna sobre las células MDA-MB-231. Además, 1  $\mu$ M de b-sitosterol indujo un incremento en los niveles de ARNm para el RE luego de 24 horas de incubación. En las CPMO encontramos un incremento dependiente de la concentración de b-sitosterol, en la producción de col1 ( $p < 0,05$  vs. control) y la actividad FAL ( $p < 0,01$  vs. control). En conclusión, nuestros resultados muestran que el b-sitosterol promueve la proliferación y el desarrollo osteoblástico, mediante el incremento en los niveles del RE y la activación de las MAPK.



## **CL 2. Comparación de los niveles de vitamina D, PTH y calcemia en una población de pacientes obesos antes y después de ser sometidos a cirugía bariátrica, bajo suplementación con colecalciferol**

**Bosio LC, Musso C, Clemente RG, Sforza NS, Meo Guzmán NS, Santamaría J, Faingold MC, Mingote E, Schurman L, Sedlinsky C.**

*Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein*

**Introducción:** La obesidad es un problema de salud en rápido crecimiento y la cirugía bariátrica es considerada la terapia más efectiva para el control y tratamiento de la obesidad grado 2-3. Sin embargo, mientras la misma reduce el riesgo metabólico, incrementa el riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales. El déficit de vitaminas y minerales está demostrado en el seguimiento de pacientes post cirugía bariátrica (CB). La deficiencia de vitamina D, así como la dificultad en la absorción de calcio está descrita no solamente en la etapa preoperatoria, sino también postoperatoria independientemente del procedimiento y la dosis de suplementación. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los valores de 25 OH vitamina D (25OHD), PTH y calcemia en una población de pacientes obesos sometidos a CB, pre y postprocedimiento, bajo suplementación con colecalciferol. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, llevado a cabo en la U.A.Dr. César Milstein, en el cual se incluyeron 29 pacientes obesos mayores de 18 años de edad con y sin comorbilidades, que fueron sometidos a cirugía bariátrica (Manga gástrica n:21; By Pass en Y de Roux n:8) entre Julio 2015 y Junio 2017. Se evaluaron parámetros antropométricos, se realizaron dosajes de 25OHD, PTH y calcemia basal y a los 6 meses del procedimiento quirúrgico bajo suplementación con colecalciferol 100.000 UI/mensuales. Se aplicó el test t, y se consideró un resultado estadísticamente significativo si presentaba un valor de  $p < 0.05$ . **Resultados:** en la población estudiada  $n=29$  (mujeres  $n=26$ , hombres  $n=3$ ) con una edad media de  $59,5 \pm 9,65$  años, el peso basal promedio fue de  $111,5 \pm 16,1$  Kg con un IMC de  $44,1 \pm 5,4$  Kg/m<sup>2</sup>. El promedio de 25OHD basal fue de  $18,2 \pm 8,7$  ng/ml con una PTH promedio de  $41,0 \pm 29,3$  pg/ml y valores de calcemia promedio de  $9.54 \pm 0.4$  mg/dl. A los 6 meses post-quirúrgico el peso promedio fue de  $85,8 \pm 10,1$  Kg y el IMC  $34,2 \pm 3,8$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,0001$  respectivamente vs basal). El promedio de 25OHD a los seis meses bajo suplementación con colecalciferol 100.000 UI/mes fue de:  $34,4 \pm 7,9$  ng/ml ( $p < 0,0001$  vs basal), el valor de PTH  $27,5 \pm 16,3$  pg/ml ( $p = 0.03$  vs basal) y valores de calcemia de  $9.54 \pm 0.2$  mg/dl (ns vs basal). **Conclusiones:** En nuestra población observamos que los pacientes obesos grado 2-3 presentaban déficit de 25OHD basal. Luego del procedimiento quirúrgico y en contexto de suplementación con colecalciferol, los niveles de 25OHD presentaron un aumento significativo independientemente del procedimiento quirúrgico utilizado, asociado a una disminución de los valores de PTH con respecto al basal y valores de calcemia que se mantuvieron normales tanto en el pre como en el post-quirúrgico.

## **CL 3. Administración oral de un gel con curcumina en ratas hipercolesterolémicas con periodontitis. Estudio preliminar**

**Antona ME,<sup>1</sup> Ramos C,<sup>1</sup> González PM,<sup>2,3</sup> Zago V,<sup>2,3</sup> Moretton MA,<sup>2,3</sup> Mandalunis PN,<sup>1</sup> Steimetz T,<sup>1</sup> Friedman SM,<sup>1</sup> Macri EV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Facultad de Odontología y <sup>2</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. <sup>3</sup> CONICET-Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Actualmente hay un creciente interés por investigar el potencial terapéutico de distintos fitoquímicos alimentarios. La curcumina (CUR, diferuloylmetano), polifenol naranja-amarillo, es

la molécula activa de *Curcuma longa*. Se le adjudican varias propiedades terapéuticas como analgésico, antiinflamatorio, antioxidante, antimicrobiano, hepatoprotector, antiséptico, antiangiogénico y antimutagénico. Muchas de estas propiedades podrían sustentar su utilidad en el campo odontológico, especialmente en el tratamiento de las enfermedades gingivoperiodontales. Por otro lado, la CUR –administrada con dieta alta en grasa (DA)– tendría efectos beneficiosos reduciendo los parámetros de estrés oxidativo y hepatoesteatosis. En trabajos previos demostramos una asociación entre periodontitis (P), DA y lípidos plasmáticos. Si bien la *C. longa* ha sido investigada por sus diversas propiedades medicinales, todavía no hay estudios que evalúen su potencial nutracéutico en la hipercolesterolemia y la P.

Objetivo: evaluar los efectos locales y sistémicos de la administración oral de un gel con curcumina en ratas hipercolesterolémicas con periodontitis. Varias ratas Wistar adultas fueron loteadas en 3 grupos: 1) dieta control pellets (CP), 2) DA alimentados con dieta hipercolesterolémica (grasa saturada y colesterol) y 3) DA+CUR. Durante 3 semanas, los animales fueron tratados con una dosis diaria oral de 0,2 ml de gel placebo (CP, DA) o gel+CUR (DA+CUR, 20 mg/día) sobre la encía de cada hemimandíbula. Luego, todas las ratas se anestesiaron para inducir P por ligadura de los primeros molares inferiores. A las 72 horas se eutanasiaron. Se evaluaron en suero (mg/dl): colesterol total (col-T), col-LDL y triglicéridos (TG). Las mandíbulas se fijaron y procesaron para su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes orientados (M-D) y se colorearon con H&E. En microfotografías de hueso interradicular se evaluaron: altura del espacio periodontal (hEP,  $\mu\text{m}$ ) y volumen óseo BV/TV(%). En homogeneizados de tejido gingival por EPR se determinó el contenido de radicales lipídicos (RL\*). En homogeneizados de hígado se determinó la oxidación de la 2',7'diclorodihidrofluoresceína diacetato (DCFH-DA), indicador de generación de especies activas. Estadística: ANOVA+Bonferroni ( $p < 0,05$ ).

Resultados (media $\pm$ DE): a nivel sistémico, la administración oral de CUR no modificó el perfil lipídico de la dieta DA tanto en col-T (DA+CUR  $185 \pm 30 =$  DA  $182 \pm 19 >$  CP  $68 \pm 10$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) como en TG ( $p > 0,05$ ). No obstante, en el tejido hepático, la CUR logró disminuir significativamente las especies activas generadas por DA (DA+CUR  $2,75 \pm 0,20 <$  DA  $3,96 \pm 0,09 >$  CP  $1,75 \pm 0,10$  U.A./min mg prot;  $p < 0,001$ ). A nivel local, en el tejido gingival, la CUR mostró una disminución del daño oxidativo a lípidos de membrana, incluso evidenciando valores por debajo de los generados por CP (DA+CUR  $43,62 \pm 7,52 <$  CP  $88,75 \pm 4,37 <$  DA  $129,02 \pm 10,56$  pmol RL\*/mg PF;  $p < 0,001$ ) e indicando efectos moduladores del deterioro producido por dieta y por periodontitis. La medición BV/TV no arrojó diferencias significativas, mientras que el espacio periodontal fue significativamente mayor en los grupos que recibieron DA ( $p < 0,05$ ).

Según los parámetros estudiados, la administración tópica de CUR, antes y durante la P temprana, demostró principalmente efectos antioxidantes que podrían atenuar el daño oxidativo producido por P y agravado por la hipercolesterolemia. Se prevé la realización de estudios a largo plazo para evaluar su utilidad en estas patologías.

#### **CL 4. Ingesta de nutrientes relacionados con la salud ósea y su relación con parámetros bioquímicos en mujeres mayores de 65 años de la ciudad de Buenos Aires**

**Brito GM,<sup>1,2</sup> López LB,<sup>2</sup> Somoza J,<sup>1</sup> Oliveri B.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. <sup>2</sup> Escuela de Nutrición. Universidad de Buenos Aires

La salud ósea y su relación con el estado nutricional condicionan la calidad de vida de los adultos mayores. El objetivo de este trabajo fue investigar: 1) La ingesta de proteínas, calcio



(Ca), fósforo (P), vitamina D (VD) y vitamina K (VK); 2) la relación del estado nutricional de la VD con los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral y óseo; 3) la relación de la osteocalcina total (OC) y de la fracción no carboxilada (OCnc) con la ingesta de VK, los parámetros del remodelamiento óseo y del metabolismo energético (glucemia, IMC). Métodos: Se evaluaron 102 mujeres clínicamente sanas, sin medicación que afectara el metabolismo óseo/mineral o suplementos de VD en el último año. Edad ( $X \pm DS$ )  $71 \pm 5$  años, IMC  $28.7 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>. Se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo validado, se evaluaron las ingestas comparándolas con las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) del Instituto de Medicina de Estados Unidos correspondientes para la edad. Las ingestas se expresaron en mediana [PC25-75]. Se midió en suero: 25-hidroxivitamina D (25OHD)(RIA), crosslaps (CTX)(ECLIA), fosfatasa alcalina ósea (FAo), OC (ECLIA), OCnc (EIA), calcio (Cas), fósforo (Ps) y en orina: índice calciuria/creatinuria (Cau/Cru) por métodos habituales. Se emplearon estadísticas descriptivas, pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, correlación de Pearson o Spearman según correspondiera. Para el análisis multivariado se utilizó un modelo lineal de regresión múltiple y análisis de covarianza. Nivel de significación  $p \leq 0,05$ . Resultados: Las ingestas fueron: proteínas 1,03 g/kg/d [0,8-1,25], Ca 919,6 mg/d [700,2-1227,2], VK 125,3 µg/d [75,3- 170,3] y VD 3,2 µg/d [1,8-4,2]; siendo la ingesta de proteínas mayor a la recomendada en el 100% de las mujeres y las ingestas de Ca, VK, VD deficientes en el 79%, 33% y 100% respectivamente. La ingesta de P fue adecuada. El aporte de Ca y VD provenían mayormente de lácteos y correlacionaron entre sí ( $r=0,53$ ;  $p < 0,0001$ ). Los niveles de 25OHD fueron deficientes ( $< 20$  ng/ml) en el 37,2%; insuficientes (20-29 ng/ml) en el 55,9%; óptimos ( $\geq 30$  ng/ml) en el 6,9%. Los niveles de 25OHD correlacionaron con Cas, Ps, Cau/Cru e ingesta de Ca (rangos  $r=0,23- 0,31$ ,  $p < 0,02$ ). Se observó una correlación negativa entre CTX y 25OHD en deficiencia severa ( $< 10$  ng/ml) ( $r=-0,5$ ;  $p < 0,03$ ). La OC correlacionó de forma directa con CTX ( $p < 0,0001$ ) pero no con los parámetros de formación ósea. La OCnc mostró una correlación inversa con FAo y ninguna correlación con CTX. El modelo de regresión múltiple mostró que los niveles de OC fueron menores en los grupos con deficiencia e insuficiencia de vitamina D. El coeficiente del modelo lineal (IC 95%) entre OC y CTX fue:  $\sigma=0,036$  (0,029; 0,043). La ingesta de VK correlacionó con los niveles de OCnc ( $p < 0,0001$ ), el coeficiente del modelo lineal (IC 95%) obtenido fue  $\beta=-11,2$  (-16,7;-5,8). Se observó una tendencia a menores glucemias y mayores niveles de OC en las mujeres con menor IMC. Conclusiones: El patrón de ingesta evidenció un consumo insuficiente de Ca, VD y VK; la ingesta proteica fue mayor a la IDR pero adecuado a lo sugerido para prevención de sarcopenia en adultos mayores. Los niveles de 25OHD fueron inferiores a los óptimos en el 93% de las mujeres, observándose aumento del remodelamiento óseo en la deficiencia severa. La OCnc podría considerarse un adecuado indicador del estado nutricional de VK, mientras que la OC y su relación con CTX reflejarían el aumento en el remodelamiento óseo. *Subsidio FONCYT- PICT523*

#### **CL 5. DMO por QCT-MC en tibia de rata bajo consumo de una dieta de alto contenido graso** **Gamba CA,<sup>1,2</sup> Gubert MJ,<sup>3</sup> Monforte F,<sup>3</sup> Calo C,<sup>3</sup> Lylyk P<sup>3</sup>**

*Cátedras de <sup>1</sup> Histología y <sup>2</sup> Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires y <sup>3</sup> Clínica Sagrada Familia, ENERI, Argentina.*

Nuestra atención se centra en aquellos niños que no reflejan en su imagen corporal signos de malos hábitos alimentarios, razón por la cual escapan a la detección pediátrica. Actualmente captura el interés del grupo el hallazgo de que una dieta de alto contenido graso influye en la

forma definitiva de la tibia, aumentando el ancho de la diáfisis, sin cambios en las corticales, la longitud total, ni el ancho y alto epifisarios, y reflejando que el modelado óseo podría estar alterado por el consumo elevado de grasas saturadas y colesterol cuando no se evidencia a nivel antropométrico. Sin embargo, histomorfométricamente, no hallamos diferencias en el volumen óseo trabecular ni en el cartílago de crecimiento, confirmando las evaluaciones zoométricas y macroscópicas.

**Objetivo:** en el presente estudio se plantea que la densidad mineral ósea (DMO) por tomografía computarizada cuantitativa multicorte (QCT-MC) en la zona de osificación endocondral de la tibia de rata estaría afectada por el consumo de una dieta de alto contenido graso.

**Materiales y métodos:** varias 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 y E, la misma dieta +grasas saturadas +colesterol, durante 7 semanas (7s) y se monitorizó zoometría y consumo. A 7s en suero, el perfil lipídico-lipoproteico (mg/dl) mostró el impacto de la dieta (modelo experimental). La QCT-MC se realizó bajo anestesia intraperitoneal, exploración de cuerpo entero con protocolos de alta resolución adaptados a pequeños animales (Philips Brilliance 64CT®, Clínica Sagrada Familia, ENERI, Argentina). La obtención de datos de DMO, en unidades Hounsfield=UH, se basó en los principios de la QTC con programa HOROS®, entorno McIntosh, revisión multiplanar: en planos sagital, coronal y axial, tomado como referencia el platillo tibial y trazando una línea paralela a las corticales y perpendicular intercondilar. El grosor de corte 0,45 mm y un ROI para realizar la medición de densidad de 0,5 mm<sup>2</sup> de área, de cuatro zonas tibiales (ZT): n.ºs 1 a 4: desde el platillo tibial hacia la metáfisis. Análisis estadístico: Pearson: correlación entre DMO de cada ZT y valor sérico de col-T (nivel de significación 5%).

**Resultados:** (media  $\pm$  DE) a Tf sin diferencias zoométricas, ni en la ingesta ( $p>0,05$ ). En las cuatro ZT evaluadas, los coeficientes de correlación (r) fueron: T1: -0,8121; T2: -0,4691; T3: -0,6814; T4: -0,8175 todos significativos ( $p<0,05$ ).

**Conclusión:** estos resultados sugieren que la QCT-MC es un método de diagnóstico por imágenes que permite detectar tempranamente la reducción, inducida por una dieta de alto contenido graso, en el grado de mineralización de la zona de osificación endocondral de tibia de rata. La correlación inversa entre la DMO y el col-T indicaría que existe una asociación con el consumo de dieta elevada en grasa y esto se podría manifestar clínicamente como un hueso largo más vulnerable.

## **CL 6. Uso de denosumab en ERC en diálisis: caso clínico**

**Buttazzoni M,<sup>1</sup> Luxardo R,<sup>2</sup> Pérez B,<sup>1</sup> Galich AM<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Introducción:** en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 en diálisis se observa baja masa ósea y fracturas por fragilidad con mayor frecuencia que en la población general. El hiperparatiroidismo secundario (HPT2) asociado a ERC aumenta el RANK-L y baja la osteoprotegerina potenciando la pérdida ósea. El denosumab (Dmab), anticuerpo anti-RANK-L, está indicado para tratamiento de osteoporosis con deterioro renal. La evaluación de la enfermedad ósea asociada a ERC requiere biopsia ósea pero, en la práctica, el uso combinado de DMO, PTH y marcadores óseos permite una evaluación correcta. Se ha descrito que la asociación de Dmab con dosis altas de calcitriol podría controlar el HPT2 en pacientes en diálisis.



Caso clínico: se presenta la evolución de una mujer de 86 años con ERC por enfermedad de Berger en diálisis e HPT3 tratada durante 2 años con Dmab y calcitriol debido a contraindicación de la paratiroidectomía por múltiples antecedentes: arritmia e insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, anticoagulación y banda monoclonal. Además presentaba dolores óseos e intolerancia a los quelantes de fósforo y calciomiméticos (cinacalcet) en altas dosis. Sus valores iniciales fueron parathormona (PTH) 910 pg/ml (vn: < 674 en ERC), calcemia (Ca) 11,1 mg/dl (vn: 7,9-9,5), fosfatemia (P) 4,4 mg/dl (vn 3,6-5,2), fosfatasa alcalina (FAL) 137 UI/ml (vn: 30-100), FAL ósea (FAO) 24 UI/ml (vn 7-14) y C-telopéptidos (CTX) 3360 ng/ml (vn <2500 en ERC), vitamina D normal.

Se decidió tratamiento con Dmab semestral. Luego de la primera dosis incrementó marcadamente PTH (2647 pg/ml), descendió la calcemia (8,5mg/dl). Se corrigió con altas dosis de calcitriol (1,0 µg/d) y calcio. Continuó con dosis bajas de cinacalcet y sevelamer. Durante la evolución, en 2 oportunidades al 5º mes se observó hipercalcemia con aumento de CTX. Por ello se decidió dosis de 60 mg Dmab cada 4 meses. Los valores promedios bajo Dmab fueron: PTH 641± 97 pg/ml, Ca 9,3±0,3 mg/dl, P 3,6 ±0,7 mg/dl, FAL 93±5 UI/ml, FAO 12 ±2 UI/ml, CTX 663±113 ng/ml.

La evolución fue favorable. Cedieron los dolores óseos, mejoró la calcemia y se corrigió la PTH.

Conclusión: se describe la evolución clínica muy favorable de una paciente en diálisis tratada con Dmab. Este permitió controlar el remodelado, descender la calcemia, la fosfatemia y agregar dosis bajas de sevelamer y cinacalcet. Consideramos que Dmab es una opción terapéutica para pacientes graves en diálisis con marcado HPT2 o 3 con contraindicación quirúrgica. Se deberá vigilar estrictamente la calcemia, porque su descenso determina incremento acentuado de PTH. La dosis de Dmab podría ser más alta que en osteoporosis primaria debido a la presencia de hiperplasia paratiroidea autónoma.

## **CL 7. Diferencias en la microarquitectura y resistencia ósea en un grupo de mujeres post menopáusicas con y sin fracturas por fragilidad**

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

*IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador.*

Introducción: las fracturas por fragilidad son una causa importante de morbimortalidad, y la densidad mineral ósea (DMO) evaluada por DXA es el método de elección para predecir el riesgo de estas. Sin embargo, no siempre representa un indicador preciso, ya que en números absolutos las fracturas son más frecuentes en la población con DMO en rango de osteopenia. La tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT) permite la evaluación en vivo de la microarquitectura ósea y densidad volumétrica, la porosidad cortical y la resistencia ósea, con potencial promisorio en la mejor detección del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Objetivo: comparar los parámetros de microarquitectura ósea, resistencia ósea y porosidad cortical evaluados por HRpQCT, entre mujeres posmenopáusicas con y sin historia previa de fractura por fragilidad.

Diseño: se evaluó en forma retrospectiva un grupo de mujeres posmenopáusicas, que realizaron HRpQCT de radio y tibia distal (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland), el cual fue solicitado para evaluación de la microarquitectura ósea como complemento de la evaluación clínica y densitométrica. Se analizaron la densidad volumétrica, parámetros de

microarquitectura ósea y, mediante softwares de Scanco, la porosidad cortical y la resistencia ósea (rigidez y “failed load” por análisis microestructural de elementos finitos).

A todas las pacientes se les realizó una entrevista donde se constataron factores de riesgo para osteoporosis, historial de fracturas, tratamientos concomitantes y densitometría ósea. Se excluyeron del análisis todas aquellas pacientes que recibían o recibieron en forma previa, tratamiento osteoactivo.

Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron mediante el test de Student o Wilcoxon Rank Sum, según la distribución de los datos.

Resultados: se incluyeron un total de 47 mujeres posmenopáusicas, 15 con fracturas y 32 sin fracturas. El número de fracturas por fragilidad fue: 11 vertebrales, 9 de muñeca, 3 de fémur, 1 de húmero y 1 de tobillo. La edad (media  $\pm$  DS) del grupo de mujeres con fracturas vs. sin fractura fue  $65 \pm 9$  vs.  $58 \pm 7$  ( $p=0,02$ ), respectivamente. Ambos grupos fueron similares en peso, talla e IMC ( $p=NS$ ) y no presentaron diferencias significativas en la DMO de columna lumbar, cuello femoral y cadera total ( $p=NS$ ), con valores medios de T-score en rango de osteopenia para las 3 regiones. En cuanto a los parámetros de microarquitectura ósea, las pacientes con fracturas respecto de las sin fracturas presentaron: menor densidad total ( $p < 0,01$ ), menor densidad y volumen óseo trabecular ( $p=0,04$ ), menor densidad cortical ( $p=0,02$ ) y menor grosor cortical ( $p=0,03$ ), en el radio. En la tibia mostraron menor densidad cortical ( $p=0,04$ ). No hubo diferencias en la porosidad cortical ( $p=NS$ ) entre ambos grupos. En las pacientes con fracturas se observó una menor rigidez y “failure load” en la tibia (-10%,  $p=0,02$ ) y en el radio un 9% menor para ambas determinaciones, aunque sin alcanzar significancia estadística.

Conclusiones: en este grupo de mujeres posmenopáusicas con osteopenia, observamos que aquellas con antecedente de fractura por fragilidad mostraron un compromiso de la microarquitectura ósea trabecular y cortical, y de la resistencia ósea. Creemos que los estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes permitirán establecer la influencia de estas alteraciones en el riesgo de fracturas por fragilidad.

#### **CL 8. Calcifilaxis no urémica. Reporte de casos**

**Kitagrodsky AV,<sup>1</sup> Torre AC,<sup>2</sup> Buttazzoni M,<sup>1</sup> Diehl M,<sup>1</sup> Pérez B,<sup>1</sup> Schwartz N,<sup>1</sup> Belatti A,<sup>2</sup> Capellato N,<sup>2</sup> Galich AM\*<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. <sup>2</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: la calcifilaxis o arteriopatía calcificante es una entidad infrecuente que se presenta generalmente en la enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis. En pacientes no dialíticos es aún más rara y se denomina calcifilaxis no urémica (CNU). Se reconocen como factores de riesgo de CNU: sexo femenino, obesidad, anticoagulantes orales, corticoides (GC), diabetes mellitus (DM), etilismo (OL), tabaquismo (TBQ), hipertensión (HTA), enfermedad hepática, neoplasias e hiperparatiroidismo (HPT). Se presenta con máculas o placas purpúricas reticulares o nódulos duros de forma y tamaño variables, que evolucionan a ulceraciones de límites irregulares y fondo necrótico. Son lesiones dolorosas que se localizan con mayor frecuencia en los miembros inferiores. Histológicamente se observa calcificación de la túnica media de las arteriolas, hiperplasia intimal y oclusión microvascular. El tratamiento consiste en el manejo del dolor, la prevención de infecciones y la curación de las heridas. Se ha postulado que el tiosulfato de sodio (TSNa), en forma local o intravenosa (i.v.), y los bisfosfonatos (BF) pueden ser de utilidad.



**Objetivo:** describir las características clínicas, bioquímicas, el tratamiento y la evolución de los pacientes con CNU.

**Métodos:** se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de arteriopatía calcificante evaluados entre 9/2010 y 6/2017. Se excluyeron los que tenían filtrado glomerular <30 ml/min o trasplante renal. Se evaluaron factores de riesgo, parámetros bioquímicos, tratamientos (TSNa y BF, ambos i.v.) y evolución de las lesiones. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de Shapiro-Wilks; se describieron media y desvío estándar ( $X \pm DS$ ).

**Resultados:** se evaluaron 8 pacientes (6 hombres, 2 mujeres) con CNU, de  $75 \pm 8$  años, índice de masa corporal  $31 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. Todos tuvieron más de dos factores de riesgo (3 DM, 8 obesidad/sobrepeso, 4 GC, 5 anticoagulantes, 7 HTA, 3 TBQ, 2 OL) y 5 presentaban vasculopatía periférica. Cinco tenían función renal normal y 3 ERC estadio 3. El laboratorio fue normal: calcemia  $9,4 \pm 0,5$  (VR 8,5-10,5 mg/dl), fosfatemia  $3,2 \pm 0,6$  (2,7-4,5 mg/dl), fosfatasa alcalina  $75 \pm 16$  (30-100 UI/L), excepto por 25(OH)Vitamina D baja  $19 \pm 7$  (>30 ng/ml), parathormona elevada  $95 \pm 43$  (<77,1 pg/ml) y alta resorción ósea,  $\beta$ -crosslaps  $0,966 \pm 0,435$  (<0,550 ng/ml), con VSG elevada en 4 pacientes.

Las lesiones eran distales en miembros inferiores. Recibieron TSNa 7 pacientes, en 2 asociado a BF y 1 solo BF con buena tolerancia y mejoría del dolor. Una paciente falleció por tromboembolismo pulmonar.

Los pacientes que concluyeron el tratamiento con TSNa (n 5) presentaron resolución completa de las úlceras y los que aún continúan en tratamiento (n 2) tienen evolución favorable.

**Conclusiones:** los pacientes con CNU presentaban factores de riesgo y la mayoría tenía vasculopatía periférica. Observamos aumento de la VSG, hipovitaminosis D, HPT secundario y aumento de la resorción ósea. Estas alteraciones, sumadas a los factores predisponentes, podrían contribuir al desarrollo de esta entidad.

El tratamiento con TSNa y BF fue bien tolerado, con evolución favorable de las lesiones destacando la importancia de esta terapia. El mecanismo de acción del TSNa podría ser un efecto antiinflamatorio en las lesiones y la remoción de calcio de las arteriolas, actuando como quelante de este y haciéndolo más soluble.

## **CL 9. Resonancia corporal total en Enfermedad de Gaucher tipo I**

**Aguilar G,<sup>1</sup> Larroude MS,<sup>1</sup> Rossi I,<sup>1</sup> Brun LR,<sup>2</sup> Fernández Escobar N,<sup>3</sup> Soberon B,<sup>3</sup> Drelichman G.<sup>3</sup> Grupo Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher.**

<sup>1</sup> Centro de Diagnóstico Rossi. <sup>2</sup> Laboratorio de Biología Ósea. Universidad Nacional de Rosario. <sup>3</sup> Hospital Ricardo Gutiérrez.

**Introducción:** el compromiso óseo en la enfermedad de Gaucher (EG) se encuentra en el 80% de los pacientes. El estudio con resonancia magnética corporal total (RMCT) nos permite una valoración de su localización y extensión.

**Objetivo:** evaluar la presencia de infiltración medular (IM), necrosis avascular (NOA), infartos óseos (IO) y fracturas vertebrales (FV) por RMCT y su relación con la densidad mineral ósea (DMO).

**Materiales y métodos:** realizamos un estudio prospectivo descriptivo observacional en 218 pacientes en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (imiglucerasa, dosis media de  $54 \pm 15$  U/kg [rango: 11-120]) en forma consecutiva. Se realizó RMCT con un equipo Philips 1.5 T<sup>®</sup> con bobinas Q Body y SpineSense, secuencia corporal total SE T1 y STIR FSE sin

contraste endovenoso. STIR evaluó la IM y el edema óseo (EO). SE T1: infiltración y daño estructural óseo y lesiones irreversibles como NOA, IO y FV. Realizamos el score BMB (*Burden-marrowbone*) y Dussendorf. La DMO por DXA se midió en un equipo Lunar Prodigy Advance®. Análisis estadístico: los datos se expresan como media±DE y las diferencias se consideraron significativas si  $p < 0,05$ . Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el test de Wilcoxon o test de Mann-Whitney según corresponda y la prueba de  $\chi^2$ . Resultados: se incluyeron 126 mujeres (57,8%) y 92 varones (42,2%), edad promedio 27,9±15,9 años. La edad de diagnóstico fue de 152,9±153,8 meses (rango 4-702) y la edad promedio de inicio de tratamiento fue de 215,1±173,4 meses (rango 7-835). Detectamos 25(14%) con NOA, 59(24%) con IO, 12(43%) con FV y 17(93%) presentaban EO. Los pacientes con osteoporosis (OP) por densitometría presentan una tendencia a mayor NOA ( $\chi^2$ ,  $p=0,0002$ ) y FV ( $\chi^2$ ,  $<0,0001$ ). No tuvimos diferencias significativas del score de BMB ni Dussendorf en función de la DMO. El BMB fue significativamente más alto en pacientes con IO ( $p=0,0363$ ), NOA ( $p=0,0148$ ) y EO ( $p=0,0004$ ). El BMB disminuyó en los 3 años de seguimiento ( $p < 0,0001$  para el 1.º y 2.º año y  $p=0,0133$  para el 3.º año) indicando una mejoría en los pacientes con EG tratados con imiglucerasa. Si bien se halló buena correlación entre el BMB y el score de Dussendorf ( $r=0,73$ ,  $p < 0,0001$ ), el score de Dussendorf solo mostró disminución al comparar el 1.º vs. el 2.º año de tratamiento. Detectamos que el 89,7% de los IO se localizó en fémures, 56% en tibias, 17,9% en húmero, 5,1% en vertebras y 12,8% en lugares atípicos como calcáneo, íliaca y pelvis. En el caso de la NOA, el 82% fue en cabeza femoral, 7,8% en platillo tibial, 7,8% en cabeza humeral, 1,9% en cuerpo vertebral y 13,7% en lugares atípicos tales como astrágalo, calcáneo e íliaco. Las FV: 31,58% dorsal baja, 21,05% lumbares, dorsolumbar baja 15,79% y 31,58% dorsal alta. Conclusión: la RMCT nos permitió detectar NOA, infartos y FV, evaluar la extensión de la enfermedad, la mejoría de la infiltración en la médula ósea a lo largo del tratamiento y detectar lesiones agudas y localizaciones atípicas que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes.

#### **CL 10. Inhibidores de la vía de señalización de ERK cooperan en el efecto antiproliferativo de quimioterapéuticos en células de cáncer de colon expuestas a PTHrP**

**Martín MJ, Novoa Díaz B, Calvo N, Carriere P, Gentili C**

*INBIOSUR, Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur.*

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) se expresa en numerosos tipos de cáncer y en más del 90% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR). El CCR es el segundo tipo de cáncer más común en la Argentina, según datos del Instituto Nacional del Cáncer. El irinotecán (CPT-11) está aprobado en todo el mundo para el tratamiento del CCR metastásico, como quimioterapia de primera y segunda línea para el CCR avanzado o recurrente. El CPT-11 ha demostrado incrementar significativamente la supervivencia de los pacientes que no han respondido a la terapia inicial basada únicamente en 5-fluorouracilo (5-FU); sin embargo, más de la mitad de los casos responden mal a la terapia basada en la administración únicamente de irinotecán. Por otra parte, los estudios *in vitro* revelaron que PTHrP es un factor que puede mediar la quimiorresistencia a diversos agentes terapéuticos. En las líneas celulares Caco-2 y HCT116, ambas derivadas de CCR humano, se encontró que PTHrP, vía ERK1/2, induce la fosforilación/activación de RSK y también la fosforilación y posterior translocación al núcleo de  $\beta$ -catenina. RSK, así como  $\beta$ -catenina, desempeñan un papel clave en el mantenimiento del crecimiento y la proliferación del CCR. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue estudiar si el PTHrP confiere quimiorresistencia a células derivadas del CCR y, en caso afirmativo, investigar



los mecanismos moleculares involucrados en este comportamiento tumoral. El recuento de células vivas que excluyen el colorante azul de tripán reveló que el tratamiento con PTHrP durante 1 día aumenta significativamente el número de células HCT116 viables, pero esta respuesta se revertió cuando las células fueron pretratadas con PD98059 20  $\mu\text{M}$  (un inhibidor de ERK) o con iCRT14 10  $\mu\text{M}$  (un inhibidor específico de la transcripción génica inducida por  $\beta$ -catenina), indicando que ERK1/2 y  $\beta$ -catenina participan en la proliferación de células tumorales inducida por PTHrP. El CPT-11 (10  $\mu\text{M}$ ) disminuye el número de células viables; sin embargo, cuando las células fueron tratadas con PTHrP y CPT-11, el número de células vivas fue mayor que el número de células tratadas con CPT-11 solo, lo que sugiere que PTHrP confiere quimiorresistencia a esta línea celular. Sin embargo, la inhibición del crecimiento celular debida al tratamiento con el quimioterapéutico se restauró cuando las células fueron pretratadas con CPT-11 más PD98059 o iCRT14 en presencia de la hormona, lo que sugiere que la inhibición de ambas vías de señalización coopera con el fármaco citostático en su efecto antiproliferativo sobre las células expuestas a PTHrP. Acorde con estas observaciones, se encontró que el tratamiento con SL0101 (50  $\mu\text{M}$ , que es un inhibidor de RSK) o con 5-FU (100  $\mu\text{M}$ ) durante 2 días disminuyen significativamente el número de células HCT116. Sin embargo, la combinación de 5-FU con SL0101 redujo aún más el número de células HCT116 viables. Estos hallazgos podrían ser relevantes para entender la resistencia a los tratamientos y para diseñar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a bloquear la acción de PTHrP en el CCR.

### **CL 11. Enfermedad de Gaucher: Diagnóstico por manifestaciones óseas**

**Pérez BM,<sup>1</sup> Roitman P,<sup>2</sup> Plantalech LC<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

La enfermedad de Gaucher (EG) es un error del metabolismo de los glucolípidos, con depósito multisistémico lisosomal de glucocerebrósidos. Es de herencia autosómica recesiva. Su forma no neuropática es la más frecuente, con severidad muy variable. Las manifestaciones clínicas se relacionan con el compromiso óseo y de médula ósea: citopenias, visceromegalia, osteopenia, fracturas patológicas, dolor y crisis óseas.

Se presenta un paciente oligosintomático con EG de diagnóstico tardío con el objetivo de jerarquizar síntomas y signos de la enfermedad para una pesquisa más temprana.

Un varón es derivado a los 47 años para evaluación ósea por hallazgo de imágenes heterogéneas en la resonancia magnética (RM) del húmero izquierdo, realizada por un cuadro de omalgia de inicio reciente.

Tenía antecedentes de plaquetopenia leve y esplenomegalia desde hacía 10 años, sin tratamiento. Había presentado un episodio de coxalgia 5 años antes, que resolvió espontáneamente. Refería la presencia de 5 lipomas distribuidos en el tejido celular subcutáneo y 3 carcinomas basocelulares operados y con quimioterapia local. Colectomía en 2015. En una RM de abdomen, solicitada para seguimiento posoperatorio, se hallaron alteraciones de la señal del hígado (hipointenso en T1 y T2) y múltiples imágenes focales en bazo, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1.

Examen físico: esplenomegalia. Lipomas en dorso, abdomen y lesión lenticular en húmero izquierdo.

La radiografía no mostró alteraciones focales en húmero pero era evidente en la RM un área definida de menor intensidad en la diáfisis proximal y heterogeneidad en la epífisis humeral. El

centellograma óseo evidenció hipercaptación en hombro izquierdo y refuerzo difuso en la cortical de huesos largos. Se realizó una biopsia guiada por TC. La histología reveló una infiltración medular por histiocitos grandes, con citoplasma fibrilar, sugestivo de EG. Se encontró baja actividad betaglucosidasa  $\mu\text{mol/h/l}$  1,13 (1,69-5,47), con elevación de actividad quitotriosidasa 1306,2  $\mu\text{mol/ml/h}$  (7,7-110), ambas características de EG.

El subsiguiente estudio radiológico reveló lesiones focales óseas en cabeza femoral derecha y vértebra lumbar tipo "isla ósea", y ensanchamiento diafisario proximal en húmeros y fémures con abombamiento cérico-cefálico tipo Cam de ambas caderas. La RM corporal evidenció esplenomegalia y señal heterogénea en las secuencias T2 y T1 en todo el esqueleto, particularmente en médula ósea de huesos largos, cuerpos vertebrales y pelvis.

La densitometría ósea corporal total, de cadera y de raquis fue normal. Se observó leve plaquetopenia ( $149\ 900/\text{mm}^3$ ), eritrosedimentación 46 mm, bilirrubina total 1,7 mg/dl (0,1-1,4), tiempo de protrombina 63% (VR 70-120), 25 OH vitamina D 25 ng/ml, marcadores de remodelado normales, hipomagnesuria e hipocalciuria leves.

Se repuso calcio, magnesio y vitamina D. Fue derivado a hematología e inició tratamiento de reemplazo enzimático.

Conclusiones: la EG posee una expresión clínica muy variable. En este paciente, la presentación de plaquetopenia, esplenomegalia, alteraciones de señal hepáticas en RM, el hepatograma alterado y el episodio de coxalgia fueron antecedentes sugestivos de la enfermedad. El estudio histológico fue definitorio en la orientación del diagnóstico y en el inicio del tratamiento. Se destaca la presencia de múltiples tumores de piel y lipomas con probable vinculación a la EG.

## **CL 12. RoIDE P38-MAP quinasa en la diferenciación de células musculares inducida por extractos de hoja de *Solanum glaucophyllum***

**Irazoqui AP,<sup>1</sup> De Genaro P,<sup>1</sup> Buitrago C,<sup>1</sup> Bachmann H,<sup>2</sup> González-Pardo V,<sup>1</sup> Russo de Boland A<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> INBIOSUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. <sup>2</sup> Herbonis AG, Rheinstrasse 30, CH-4302 August, Switzerland.

*Solanum glaucophyllum*, una de las plantas donde se han encontrado metabolitos de la vitamina D, acumula la mayor cantidad de su derivado bioactivo, el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Sus extractos de hoja enriquecidos (SGE) con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -glucósidos están disponibles para el organismo debido a la presencia de glucosidasas endógenas. Previamente hemos demostrado que SGE exhibe igual o mayor efecto en la diferenciación temprana de mioblastos que el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético, convirtiéndolo en un eficaz sustituto para promover el desarrollo muscular. En este trabajo continuamos investigando los efectos de SGE en comparación con el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético, estudiando la regulación de las proteínas quinastas activadas por mitógenos (MAPKs) y genes involucrados en la diferenciación de las células de músculo esquelético murino, C2C12, y su papel en la formación de miotubos. El significado estadístico de los resultados se evaluó mediante ANOVA seguido por el test de Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Para evaluar la fosforilación de las MAPKs en función del tiempo de estimulación (1-48 h) de las células C2C12 con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético (1 nM) o SGE (10 nM) se efectuaron ensayos de Western blot donde se vio que la fosforilación de ERK1/2 solo aumenta durante la fase proliferativa temprana (1 h) y no sufre modificaciones durante la diferenciación luego de 24 horas. Asimismo, a las 48 horas, se observa una disminución en los controles y en las células tratadas con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pero no en las expuestas a SGE. La fosforilación de p-38 aumenta en la primera hora de tratamiento



con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o SGE y luego permanece sin cambios a través del tiempo. La diferenciación de los mioblastos inducida por el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético o SGE fue suprimida por el inhibidor de p-38, SB 203580. También, estudiamos la expresión de los genes *myoD1*, *c-fos*, *junB*, *c-myc*, *erg-1* y *MHC2b* durante la fase de diferenciación (1-72 h) por qRT-PCR. Como se esperaba, el ARNm de *myoD1* disminuye en los controles durante todo el período estudiado y aumenta luego del tratamiento con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético o SGE, mientras que la expresión del ARNm de *MHC2b*, un marcador de diferenciación tardía, aumenta a las 72 horas comparado con los controles. El gen de expresión temprana *c-fos* aumenta entre las 6 y 24 horas, mientras que *jun-B* disminuye significativamente a las 24 horas de tratamiento con  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético o SGE. Es más, la expresión del ARNm de *egr-1* disminuye similarmente a *jun-B*, mientras *c-myc* disminuye más tarde que *jun-B* en ambos tratamientos. En conjunto, estos resultados sugieren que SGE, en mayor concentración que el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético promueve la formación de miotubos mediante la activación de p-38. Sin embargo, el significado de la variación de estos genes requiere mayor estudio.

### **CL 13. Regulación biomecánica contrastante del peroné medio-proximal respecto de la tibia frente a un mismo entorno mecánico exigente: ¿hacia una nueva concepción del mecanostato?**

**Nocciolino L, Lüscher S, Cointry G, Pisani L, Pilot N, Rittweger J, Ireland A, Ferretti JL, Capozza R**

*CEMFoC, Universidad Nacional de Rosario; Instituto Universitario Gran Rosario; Manchester Metropolitan University (UK); German Space Center (Colonia).*

Objetivos: hemos demostrado que, a diferencia de la tibia, que adapta su estructura a resistir compresión, torsión y flexión en forma progresiva y homogénea en sentido proximal (*J Anat 2010, Med Sci Sport Exerc 2012*), la estructura cortical peronea es heterogénea y no responde a la inmovilización (*Bone 2016, OPInt 2017*). Para verificar la hipótesis de un control mecanostático diferencial en tibias y peronés, este estudio compara indicadores de masa (CMO); mineralización (vDMO); diseño (perímetros EO y PO, espesor cortical, momentos de inercia para flexión A-P y lateral y torsión-xMI, yMI, pMI) y resistencia (*Bone Strength Indices*, xBSI, yBSI, pBSI = x,y,pMI\*vDMO) corticales tibio-peroneos en scans seriados (pQCT) cada 5%, del 35 al 85% de la altura de la tibia, de 30/30 hombres/mujeres de 20-35a, sedentarios (S, 15/15) o corredores de larga distancia (C, 10 km/vez, 3-4/sem x >10a, 15/15).

Resultados: las diferencias C vs.S se analizaron por ANOVA factorial (siempre  $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ ). Las diferencias en CMO y en los perímetros EO y PO fueron positivas para las tibias (+5/+10%) pero negativas para el peroné (-1/-10%), sin cambios de espesor cortical. Las diferencias en los 3 MI respetaron las observadas en los diámetros a favor de las tibias. En peroné, en cambio, las diferencias en los 3 MI fueron heterogéneas: nulas para xMI, levemente negativas para pMI (0/-10%), y francamente negativas para yMI (-8/18%). El cociente yMI/xMI (*shape index*, independiente de influencias antropométricas) no varió en toda la tibia, pero fue significativamente menor en todo el peroné. La vDMO fue similar entre grupos en ambos huesos. Las diferencias en los BSIs reflejaron en general las de sus respectivos MI.

Interpretación: las diferencias C vs.S positivas en tibias eran esperables, pero las diferencias negativas heterogéneas en peronés, en respuesta al mismo entorno mecánico, son llamativas. Se destaca la mayor diferencia en yMI que en pMI y xMI, así como en yBSI respecto de pBSI y xBSI, frente a la menor variación (también negativa) del CMO y a la relativa constancia del espe-

sor cortical. Verificando la hipótesis, las diferencias en los 3 MI y sus respectivos BSIs sugieren respuestas *mecanostáticas* llamativamente *diferentes* a un mismo estímulo mecánico externo.

Esto indica que el entrenamiento habría reducido la aptitud del diseño diafisario peroneo medio-proximal para resistir a la flexión lateral (en especial) y a la torsión, aunque no a la flexión A-P. Quedaría por explicar por qué el *mecanostato* habría controlado algunas expresiones de la rigidez estructural diafisaria peronea en valores *más bajos* que los habituales, comprometiéndolo quizá su factor de seguridad (relación entre la deformación de fractura y la inducida por esfuerzos fisiológicos máximos). Este efecto aparentemente *negativo* implica, sin embargo, una mayor flexibilidad peronea proximal (inserción de musculatura que actúa sobre el pie), que mejoraría su aptitud para almacenar energía contráctil, *augmentando* la capacidad de salto al correr. Esta explicación supondría la existencia de genes remanentes ancestrales (propios de especies corredoras filogenéticamente vecinas) que permitirían esa adaptación ósea tan particular, de alto valor selectivo, a un entorno mecánico exigente, ampliando la concepción actual del *mecanostato*. En la práctica, esto ampliaría la indicación de ejercicio físico orientado para adaptar regionalmente la estructura ósea a necesidades específicas.

#### **CL 14. Estudio in vitro de la bioactividad osteogénica y de mineralización de recombinámeros tipo elastina**

**Ibáñez-Fonseca A,<sup>1</sup> Aimone M,<sup>2</sup> Alonso M,<sup>1</sup> Rodríguez-Cabello JC,<sup>1</sup> Feldman S<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> BIOFORGE Lab, Universidad de Valladolid – Centro de Investigación Biomédica en Red-Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España. <sup>2</sup> Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

La cada vez mayor comprensión de la complejidad del proceso de regeneración tisular, incluso del tejido óseo, ha llevado en los últimos años al diseño y desarrollo de nuevos biomateriales avanzados, entre los cuales se encuentran los recombinámeros tipo elastina (ELRs), definidos como polímeros proteicos derivados de la elastina natural. Su origen recombinante permite modular de una forma muy controlada sus propiedades físico-químicas, así como añadir distintas bioactividades, tales como péptidos derivados de la proteína morfogenética de hueso-2 (BMP-2), dominios de adhesión celular (RGD) o motivos de mineralización derivados de la estaterina (SN<sub>1,2</sub>).

El objetivo de este trabajo fue diseñar de una forma racional los distintos ELRs, cada uno de ellos con una bioactividad diferente, de entre las enumeradas en el párrafo anterior. Por lo tanto, se desarrollaron ELRs anfífilicos, con una estructura básica de bloques hidrofóbicos e hidrofílicos, cada uno de los cuales contiene una secuencia bioactiva diferente: BMP-2, RGD o SN<sub>1,2</sub>, junto con dominios sensibles a degradación por elastasas. Además, se realizó una optimización del proceso de bioproducción y purificación para, al final, obtener un producto liofilizado puro, el cual se sometió a distintas pruebas de caracterización: SDS-PAGE y MALDI-TOF a fin de conocer el peso molecular y la pureza, y a calorimetría diferencial de barrido (DSC) para calcular la temperatura de transición (T<sub>t</sub>), que determina la temperatura de formación de estructuras basadas en ELRs. Por otro lado, se realizaron cultivos celulares con preosteoblastos de ratón (MC3T3-E1) para la determinación de la diferenciación (medida de la actividad de la fosfatasa alcalina, ALP) y de la mineralización (mediante el método de tinción Alizarin Red S). Además, se determinó la actividad metabólica de las células cultivadas en presencia de los distintos ELRs a través del ensayo Alamar Blue (reducción de resazurina) y se tiñeron para su observación mediante microscopía de fluorescencia.



Los resultados obtenidos en este trabajo muestran un peso molecular y una pureza satisfactorios para todos los ELRs desarrollados, así como una Tt inferior a la temperatura fisiológica (entre 14 y 20 °C), lo cual permite la formación de estructuras al inyectar una disolución fría de la mezcla de recombinámeros *in vivo*. En cuanto a la diferenciación y la mineralización, los ELRs permitieron una correcta resolución de ambos procesos. Además, la actividad metabólica de las células mostró una ausencia de diferencias ( $p > 0,05$ ) con respecto al control positivo, sugiriendo una proliferación celular óptima. En relación con la adhesión celular, se observaron células adheridas a la mezcla de ELRs, apreciándose claramente en este último caso una proliferación celular, a partir de imágenes obtenidas de muestras cultivadas en distintos tiempos.

En conclusión, se han desarrollado y caracterizado nuevos ELRs bioactivos y biodegradables que podrían ser potencialmente utilizados en la regeneración de tejido óseo. Esta potencial aplicación se ve reforzada por los datos preliminares obtenidos a partir de los distintos ensayos celulares *in vitro* que sugieren que estos ELRs permiten la diferenciación y la mineralización, así como la adhesión y la proliferación celular.

### **CL 15. Evaluación basal de la densidad mineral ósea, composición corporal y fuerza muscular en transgénero varón**

**Abdala R,\* Nagelberg A, Zanchetta MB, Silveira F**

*IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas), Servicio de Densitometría IDIM,*

*\* Servicio de Endocrinología Hospital Carlos G. Durand.*

**Introducción:** se denomina transgénero varón (TV) a una mujer biológica cuya identidad de género es masculina. El tratamiento hormonal cruzado (THC) constituye junto con la cirugía de reafirmación genital una de las opciones terapéuticas disponibles para lograr caracteres sexuales secundarios del sexo deseado. El impacto de dichas intervenciones sobre la composición corporal y densidad mineral ósea es materia de estudio. Nuestro grupo, al igual que otros, encontró que los transmujer presentaban menor densidad mineral ósea y menor masa muscular antes del THC; sin embargo, los datos con respecto a TV son menos claros. Las hormonas sexuales desempeñan un papel importante para el desarrollo esquelético y muscular, principalmente durante la pubertad pero pueden verse modificadas por otros factores como: actividad física, genética, sociales, etc.

**Objetivo:** comparar la composición corporal medida por DXA, densidad mineral ósea y fuerza muscular entre pacientes TV y controles no transmujeres. **Materiales y métodos:** estudio transversal donde se evaluó y comparó composición corporal, densidad mineral ósea y fuerza muscular en TV y mujeres biológicas controles no transgénero. Ingresaron en este estudio 14 pacientes TV en condiciones de iniciar THC. Ningún paciente recibió THC previo y todos se encontraban eugonádicos al ingreso. Tras el consentimiento para ingresar en el estudio se le realizó: densitometría corporal total, DXA de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT), así como evaluación de la fuerza muscular mediante un dinamómetro de mano. Se compararon las variables evaluadas en esta población, con mujeres (N:15) no trans. **Resultados:** los parámetros evaluados fueron expresados en sus medias y con su significancia estadística. La edad media en años fue de 22,7 TV y 24,4 M, la estatura media fue de 1,60 TV Y 1,66 M, respectivamente. No se observaron diferencias en el peso 57,7 vs. 60,4 kg entre TV y M. El porcentaje de grasa corporal fue: 34% TV y 37% M. Cuando se evaluó la masa muscular expresada en kg: 3,851 en brazos y 12,169 en piernas, mientras que para las M fue de 3,195 y 13,131 kg. Tampoco se observaron diferencias estadísticas en fuerza de puño entre TV y M (26,64 vs.

26,78 kg) y la distribución grasa A/G fue inferior a 1 en ambos grupos. La densidad mineral ósea entre TV y M evaluada en todas las regiones fue similar: cuerpo entero (1123 vs. 1155 g/cm<sup>2</sup>), CL L1-L4 (1202 vs. 1176 g/cm<sup>2</sup>), CF (1046 vs. 1019 g/cm<sup>2</sup>), CT (1042 vs. 1004 g/cm<sup>2</sup>). Discusión: no hallamos datos previos en nuestro país acerca de la evaluación ósea y muscular en la población transgénero. En presentaciones anteriores informamos las diferencias encontradas en la composición corporal y la densidad mineral ósea que existía entre TM y hombres biológicos, aun antes del THC. Sin embargo, los TV y las mujeres no trans comparten características similares en la composición corporal y densidad mineral ósea.

### **CL 16. Comportamiento de los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D en Argentina**

**Fernández PC,<sup>1</sup> Montero SV,<sup>1</sup> Baccini L,<sup>1</sup> Barbera ML,<sup>1</sup> Antista MS,<sup>1</sup> Bavio JM<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, IACA Laboratorios. <sup>2</sup>Departamento de Matemática, Universidad Nacional del Sur.

Introducción: la 25-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> (VD) es considerada la molécula más adecuada para medir el estatus de vitamina D de un individuo. Su principal fuente es la síntesis en piel, a partir de su precursor 7-deshidrocolesterol, por exposición a la luz del sol. El aporte alimentario es despreciable, aun cuando exista fortificación. Aunque sus niveles inadecuados se han vinculado históricamente con desórdenes del metabolismo óseo, esta vitamina interviene en numerosas funciones del organismo y modula más de 1000 genes, involucrados en el crecimiento y diferenciación celular y la síntesis de proteínas. Sobre la base de la evidencia científica, mantener un nivel adecuado de VD es importante. Objetivo: analizar el comportamiento de los valores séricos de 25-OH vitamina D<sub>3</sub> en una población sometida a variabilidad estacional marcada. Materiales y métodos: se analizaron datos de niveles séricos de VD en N=80 763 pacientes, medidos como 25-OH vitamina D (D<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>), por quimioluminiscencia, CLIA, Liaison, Diasorin, entre 2013 y 2015, en distintas localidades de la República Argentina. También se analizaron N=5848 pacientes de la ciudad de Bahía Blanca. Se utilizaron medidas descriptivas, valores máximo y mínimo, cuartiles 1, 2 y 3; contrastes de hipótesis, chi-cuadrado de Pearson, Irwin-Fisher bilateral y filtro de Holdrik-Prescott. Resultados: el promedio es 19,8 ng/ml; la mediana, 18,2 ng/ml, máximo: 195 ng/ml, mínimo:<4,0 ng/ml. El 95,9% de la población presenta niveles <40 ng/ml (p<0,0001); con ligeras diferencias entre sexos, se estimó que la población femenina tiene niveles ligeramente mayores (p<0,0001); no se detectan diferencias entre los grupos etarios considerados (p=0,3278). En Bahía Blanca, se estimó que el 94,7% de las personas presenta niveles séricos de VD<40 ng/ml, sin diferencias entre los sexos (p=0,6111). No se encontraron diferencias significativas por edades (p=0,5194), pero sí estacionales (p<0,0001). Se halló un patrón de comportamiento repetitivo, cíclico, semanal de los promedios de niveles de VD, a lo largo de cada año. Los niveles máximos y mínimos de VD se producen un mes y medio después de los respectivos solsticios. Conclusiones: la proporción de individuos con niveles VD<40 ng/ml es importante y ronda el 96%. No se detectan diferencias entre grupos etarios, aunque hay una ligera diferencia entre ambos sexos. Las tendencias se conservan en Bahía Blanca, una ciudad con estaciones pronunciadas. Los meses críticos de deficiencia se dan entre mayo y noviembre. Los meses de enero a marzo son los más favorables. El estatus de VD más pobre del año se da en la mitad del invierno y permanece así en primavera. El mejor estatus, en la mitad del verano, tiene durabilidad menor que la de los niveles más bajos. Estos patrones hallados podrían ofrecer una guía predictiva, para optimizar el aporte de VD, manteniendo niveles óptimos y homogéneos durante todo el año. El déficit de VD, estacional y crónico, promueve el desarrollo de enferme-



dades crónicas, incluida la osteoporosis. Sería beneficioso el aporte externo efectivo de VD, que incremente dichos niveles, en invierno y primavera.

### **CL 17. Características clínicas y radiológicas en una serie de casos con diagnóstico de displasia fibrosa. Nuestra experiencia**

**Mastaglia S,<sup>1</sup> González D,<sup>2</sup> Bagur A,<sup>2</sup> Frigeri A,<sup>2</sup> Gómez Glorioso D,<sup>2</sup> Oliveri B<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEN, CONICET-UBA.*

<sup>2</sup> *Mautalen, Salud e Investigación. Instituto de Investigación en Salud Pública (IDISA), Buenos Aires, Argentina.*

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad benigna del hueso caracterizada por la proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoblastos que conduce a un reemplazo de tejido óseo esponjoso por tejido conectivo fibroso. Objetivo: analizar nuestra base de datos de pacientes con DF y realizar un análisis descriptivo de las características clínicas y radiológicas.

**Materiales y métodos:** los siguientes datos se recolectaron de las historias clínicas: edad de diagnóstico, síntomas, forma clínica [poliostótica (POT) o monostótica (MOT)], forma de diagnóstico y tratamiento recibido.

**Resultados:** en esta cohorte de 36 pacientes con DF (incluidos desde 2003), la edad de diagnóstico fue temprana ( $X \pm DS$ : 16,5 $\pm$ 11 años). La prevalencia fue mayor en mujeres (66%) que en hombres (34%). El diagnóstico por sintomatología se realizó en el 89% de los pacientes: dolor (53%), fracturas patológicas (14%), protuberancia/tumoración (5%), pubertad temprana (11%) (como parte del síndrome de McCune Albright [MAS]) y en forma incidental 11% de los pacientes. El 36% fueron DF MOT y el 64% POT. Los huesos más afectados fueron: fémur (44%) seguido por tibia (27%), pelvis (25%) y los huesos del macizo facial (22%). El diagnóstico se realizó solo por imágenes en un 56% y, confirmada la sospecha diagnóstica, por biopsia en un 44%. El 39% de las DF recibieron tratamiento con bisfosfonatos (esquema de Chapurlat). Solo los pacientes con DF POT requirieron tratamiento quirúrgico. El 3% de los pacientes mostraron pérdida tubular de fósforo, dentro del grupo POT. La discontinuación de los controles médicos fue mayor en los pacientes asintomáticos que en los sintomáticos (dolor intenso y MAS).

**Conclusión:** en esta cohorte, la forma POT de DF fue la más prevalente, asociada a dolor intenso, MAS, pérdida tubular de fósforo y necesidad de tratamiento quirúrgico.

### **CL 18. Caracterización de biomaterial para medicina traslacional regenerativa ósea**

**Moreno García MF,<sup>1</sup> Feldman S,<sup>3</sup> Etchegorry D,<sup>1</sup> Vena R,<sup>2</sup> Missana L<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *FOUNT-PROIMI (Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos)-CONICET.* <sup>2</sup> *Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR).* <sup>3</sup> *LABOATEM -Cs. Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

La medicina traslacional regenerativa ósea busca disminuir la desconexión entre los resultados del laboratorio y su aplicación al paciente. En ese sentido, seguir las Normas Internacionales de ASTM (Sociedad Norteamericana de Material de Prueba), ISO, etc. para la evaluación de los armazones usados en ingeniería tisular o biomateriales permitirá determinar la seguridad biológica y la eficacia clínica de los nuevos materiales fabricados y su uso como dispositivo médico.

Objetivo: caracterizar fisicoquímica, morfológica y topográficamente un nuevo material de bioingeniería, fabricado en nuestro laboratorio PROIMI-UNT por técnicas de ingeniería tisular según Normas ISO 10993-18/19, ASTM F2150-02e1 y ANMAT.

Materiales y métodos: se utilizaron tres grupos experimentales: Grupo 1: biomaterial (col-rhPTH), constituido por rhPTH 1-34 (Forteo-Teriparatide®, Lilly) (20 µg) combinada con atelocolágeno tipo I (Collagen Solution, 3mg/ml ultra Pure®, SIGMA) (3 mg). Grupo 2: colágeno (col): atelocolágeno tipo I (3 mg). Grupo 3: rhPTH (rhPTH): rhPTH 1-34 (Forteo-Teriparatide, Lilly) (20 µg). Se realizó espectroscopia transformada de Fourier (FT-IR) y espectroscopia RAMAN para la determinación cualitativa del biomaterial mediante el análisis de los distintos grupos funcionales que la componen. Se evaluaron las características morfológicas ultraestructurales y topográficas a través de la microscopia electrónica de barrido (MEB) y confocal (MCF) para estudiar presencia, tamaño y distribución de fibras, poros, etcétera.

Resultados: FT-IR y RAMAN demostraron la presencia de bandas de absorción, en el espectro infrarrojo del Grupo 1, correspondientes a la rh-PTH 1-34 (amida III 1250 cm<sup>-1</sup>, triptófano 886,1- 874,2 cm<sup>-1</sup>, cisteína 644,4 cm<sup>-1</sup>, deformaciones CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 1449-1460 cm<sup>-1</sup> y CH<sub>3</sub> 2915-2936-2960 cm<sup>-1</sup>). Esto permitió evidenciar la presencia de rhPTH 1-34 y realizar la caracterización fisicoquímica del polipéptido. Además, la MEB y la MCF revelaron una distribución aleatoria de fibras empaquetadas de 200 a 400 µm, y formación de poros en un rango de 500 a 200 µm de diámetro, con interconexiones de 100 a 300 µm de longitud. Topográficamente demostró ser irregular, anfractuosa, con pliegues planos, elevaciones, depresiones, superposiciones, etcétera.

Conclusión: a partir de los resultados obtenidos, se caracterizó fisicoquímica, morfológica y topográficamente (PMT) el nuevo material como dispositivo médico final. Además, se mostró al colágeno como responsable de poros e interconexiones, y de los depósitos fibrilares rhPTH.

### **CL 19. La combinación del Trabecular Bone Score con la DMO en la predicción teórica del riesgo de fractura sería de mayor utilidad en las mujeres mayores**

**Claus-Hermberg H,<sup>1</sup> Lozano MP,<sup>1</sup> Rey M,<sup>1</sup> Boffa S,<sup>2</sup> Pozzo MJ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup> Servicio de Densitometría. Hospital Alemán, Buenos Aires.

Introducción: la densitometría ósea (DMO) es un importante predictor del riesgo de fracturas. En los últimos años ha sido incorporado el Trabecular Bone Score (TBS), una nueva metodología desarrollada para evaluar la textura ósea vertebral.

La DMO de región lumbar es un promedio de la absorciometría de la radiación vinculada al CMO de cada pixel de las vértebra (promedio de los niveles de grises). El TBS es un análisis de la textura de esos niveles de grises, cuantificado por la varianza del nivel de grises entre los pixeles. Mientras que la DMO es una proyección bidimensional del CMO (masa ósea), el TBS representaría un análisis en 2D de la microestructura 3D (densidad, conectividad de las trabéculas).

La capacidad predictiva de modelos que combinan dos o más factores de riesgo para la ocurrencia de un determinado evento es mayor cuanto menos relacionados entre sí estén esos factores, es decir, cuanto menor sea el coeficiente de correlación de la regresión que los vincula.

Objetivos: determinar a) en qué medida están asociados los valores de DMO y TBS de la columna lumbar, b) si la fuerza de esa asociación cambia en función de la disminución de la masa ósea y de la degradación de la microestructura de las vértebras relacionadas con el avance de la edad.

Materiales y métodos: a 205 mujeres entre 36 y 87 años que efectuaron en forma consecutiva una DMO de la región lumbar se les determinó también el TBS. La DMO (L1-L4, g/cm<sup>2</sup>)



se determinó mediante DXA (Lunar Prodigy Advance®). Se evaluó TBS usando TBS iNsite versión 2.2.0.0®. Se excluyeron 32 estudios que presentaban variaciones del Z-score mayor de 1,2 entre vértebras contiguas, algunas con evidentes alteraciones estructurales. Se registraron los datos antropométricos (peso y talla) y se calculó el índice de masa corporal (IMC kg/m<sup>2</sup>). Se realizó estadística descriptiva de todas las variables registradas, expresadas en medias y DS. Se realizaron regresiones univariadas de TBS vs. edad, IMC y DMO y de DMO vs. edad; regresión multivariada de TBS (variable dependiente) vs. variables independientes significativas en pruebas univariadas y regresiones univariadas de DMO vs. TBS en tres grupos estratificados por la edad: <56 años (N: 49), 56 a 70 años (N: 88) y >70 años (N: 36).

Resultados: fueron evaluados 173 estudios que cumplían criterios de inclusión. Edad: 61,6 ± 9,5 años, IMC: 25,9±4,7 kg/m<sup>2</sup>, DMO: 1,057 ± 0,15 g/cm<sup>2</sup>, (T- score: -1 ± 1,3, Z- score: 0,17 ± 1,3), TBS: 1,367 ± 0,09. Regresiones univariadas: TBS vs. edad: r = -0,32, p < 0,001, TBS vs. IMC: r = 0,16, p = 0,032, TBS vs. DMO: r = 0,41, p < 0,001, DMO vs. edad: r = -0,18, p = 0,02. Regresión multivariada de edad y DMO (variables independientes) vs. TBS (variable dependiente): R = 0,48; p < 0,001 (β Edad = -0,27, ES ± 0,07; p < 0,001, β DMO = 0,34, ES ± 0,07; p < 0,001). Correlación de TBS vs. DMO en las diferentes categorías etarias: <56 años r = 0,50, p < 0,01, 56 - 70 años r = 0,39, p = 0,014, >70 años r = 0,21, p NS.

Conclusiones: el TBS correlaciona en forma independiente con la DMO y con la edad. TBS y DMO disminuyen con la edad, y la correlación entre ambos se debilita con su avance. Estos hallazgos permiten concluir que: a) la degradación de la DMO y el TBS no ocurren en forma paralela, b) a los fines de evaluar el riesgo de fractura, la medición conjunta de la DMO y TBS adquiere especial utilidad en la población femenina de mayor edad.

## **CL 20. Estudio de la biocompatibilidad ósea y vascular de nanopartículas magnéticas para direccionamiento de fármacos**

**Campelo AE,<sup>1</sup> Agotegaray MA,<sup>2</sup> Cepeda SB,<sup>1</sup> Sandoval MJ,<sup>1</sup> Lassalle V,<sup>2</sup> Massheimer VL<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> INBIOSUR- UNS (BByF)-CONICET, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. <sup>2</sup> INQUISUR-CONICET, Dpto. de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, ARGENTINA.

Introducción: en las últimas décadas, diversos nanomateriales han surgido como potenciales agentes terapéuticos con numerosas aplicaciones biomédicas. Entre estos, las nanopartículas magnéticas (NPM), conformadas por un núcleo metálico u óxido metálico, podrían ser transportadas a través del sistema vascular y dirigidas a un sitio específico del organismo bajo la influencia de un campo magnético externo aumentando la biodisponibilidad y permitiendo el direccionamiento de fármacos. Con miras a su empleo en el campo biomédico se requiere que las NPM sean biocompatibles, para lo cual poseen un recubrimiento que evita su agregación y actúa además como plataforma para la incorporación de biomoléculas. En este contexto, la sílica amorfa resulta un biomaterial interesante como recubrimiento, no solo para el anclaje de fármacos sino por sus probadas propiedades bioactivas en el proceso de remodelado óseo.

Al ser el torrente sanguíneo la vía de entrada de las NPM y el tejido óseo el lugar al que se desea dirigir las, el objetivo del presente trabajo es evaluar la biocompatibilidad de las NPM recubiertas con sílica (NPMsi) en células endoteliales (CE) vasculares y óseas.

Metodología: las NPMsi fueron obtenidas mediante el método de coprecipitación, modificadas con el método de Stöber y caracterizadas mediante medida de diámetro hidrodinámico y carga superficial (DLS y TEM). Los cultivos primarios de CE de aorta de rata y de preosteoblastos (OB) se obtuvieron mediante la técnica de explante a partir de ratas Wistar y posteriormente

caracterizados. Las células en cultivo fueron sometidas a 24-48 horas de tratamiento con dosis de 0,1; 1; 10 y 100  $\mu\text{g/ml}$  de NPMsi para luego determinar su biocompatibilidad evaluando marcadores de funcionalidad específicos de cada tipo celular.

Resultados: las NPMsi presentaron propiedades fisicoquímicas de tamaño y carga superficial óptimas para aplicaciones biomédicas con  $220\pm 10,0$  nm de Dh y  $z = -35\pm 5,78$  mV.

En ambos tipos celulares se evaluó la viabilidad celular empleando el ensayo de reducción del MTT. Las NPMsi no afectaron la viabilidad en CE y OB en concentraciones  $\leq 10$   $\mu\text{g/ml}$ , observándose una disminución significativa con 100  $\mu\text{g/ml}$  de NPMsi que fue del 20% en CE ( $p < 0,05$ ) y del 50% en OB ( $p < 0,001$ ). Se observó en OB un aumento significativo de la viabilidad al tratar las células con las NPM sin recubrimiento (26% vs. control  $p < 0,01$ ).

En CE se evaluó como marcador de funcionalidad la capacidad de producir el vasoactivo NO empleando la técnica de Griess. Se determinó que la producción basal de NO no se vio afectada en ninguna de las concentraciones de las NPMsi, conservando las CE la capacidad de producir NO frente a su agonista natural acetilcolina  $3,63\pm 0,23$ ;  $6,5\pm 0,30$ ;  $6,4\pm 0,35$  nmoles NO/ml Cont; AC; NPMsi+AC ( $p < 0,01$ ).

En OB se estudiaron como marcadores de diferenciación la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL) y la mineralización extracelular (por dosaje de calcio por espectrofotometría) o formación de núcleos de calcificación por visualización microscópica mediante tinción con rojo de alizarina. No se observaron cambios significativos en la cinética de expresión de FAL ni en la mineralización extracelular en las concentraciones y tiempos ensayados.

Conclusión: Los resultados obtenidos con las NPMsi demostraron su biocompatibilidad al no alterar la función ósea y vascular, avalando su potencial uso como dispositivos de transporte y direccionamiento de agentes terapéuticos.

## **CL 21. Relación entre fracturas y caídas según control metabólico y tiempo de evolución de la diabetes**

**Sforza NS, Mingote E, Blanc EN, Clemente RG, Fretes O, Musso C, Nepote A, Faingold MC, Schurman L, Sedlinsky C**

*Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein.*

Introducción: las fracturas son una complicación común de las caídas y las caídas, a su vez, eventos habituales en ocasión de hipoglucemia. A pesar de la alta prevalencia tanto de diabetes como de osteoporosis, existe poca evidencia acerca de la relación entre control metabólico y fracturas. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la asociación entre ocurrencia de fracturas óseas y caídas con el control metabólico y tiempo de evolución de la diabetes en una población de adultos mayores diabéticos.

Materiales y métodos: estudio prospectivo, observacional, en el cual se incluyeron 154 pacientes (93 mujeres y 61 varones) con una media de edad de  $74\pm 8,2$  años, con diabetes tipo 1 y 2, que concurren a consultorios externos de endocrinología y metabolismo, entre febrero de 2013 y marzo de 2015. En la primera etapa del estudio se obtuvieron datos clínicos y de laboratorio relacionados con la diabetes y en la segunda etapa se interrogó acerca de los datos vinculados con caídas, fracturas óseas y factores que pudieran afectar el metabolismo óseo. Se evaluó la presencia de fracturas de acuerdo con los niveles de hemoglobina glicosilada, considerando buen control metabólico los valores iguales a 7,5% o menores y mal control metabólico aquellos mayores de 7,5% y el tiempo de evolución de la diabetes, más o menos de 10 años. Se aplicó el test de Student para muestras no pareadas. Se utilizó GraphPad InStat



version 3.00® (Graph Pad Software. San Diego, California). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: en los 154 pacientes estudiados, el 23,4% ( $n=36$ ) sufrió al menos una fractura. Un 30,6% presentó fractura de muñeca, 11,1% de cadera y 5,6% de columna. Del total de las fracturas, el 47,2% se localizó en los miembros superiores.

Los pacientes con  $HbA1c > 7,5\%$  ( $n=41$ ) presentaron más caídas que los que presentaban  $HbA1c \leq 7,5\%$  ( $n=112$ ), 48% vs. 17%, respectivamente ( $p < 0,003$ ). El grupo con buen control metabólico presentó un 16% de fracturas vs. 36% en el grupo con mal control metabólico ( $p < 0,06$  ns). Con respecto al tiempo de evolución de la diabetes, los que presentaban más de 10 años ( $n=75$ ) presentaron 32% de caídas y 17% de fracturas y los de menos de 10 años de evolución ( $n=76$ ) presentaron 22% de caídas y 29% de fracturas ( $p=0,2$  y  $p < 0,08$ , ns).

Conclusiones: en la población estudiada de pacientes diabéticos se observaron más caídas y una tendencia hacia un mayor número de fracturas en aquellos que presentaban peor control metabólico evidenciado por un valor de  $HbA1c > 7,5\%$ . No hallamos en nuestro grupo de pacientes diferencias estadísticamente significativas entre caídas o fracturas según el tiempo de evolución de la enfermedad.

## **CL 22. Niveles de 25(OH)-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico**

**Ramírez Stieben LA,<sup>1</sup> Brance ML,<sup>2,3</sup> Dobry R,<sup>1</sup> Anca L,<sup>1</sup> González A,<sup>1</sup> López MI,<sup>1</sup> Bayo S,<sup>1</sup> Sánchez A,<sup>4</sup> Brun LR<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Español. Rosario. <sup>2</sup> Centro de Reumatología. Rosario.

<sup>3</sup> Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario (UNR). <sup>4</sup> Centro de Endocrinología. Rosario.

La 25-hidroxivitamina D (25OHD) ha sido asociada con resistencia a la insulina, síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan un riesgo incrementado de fracturas. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los niveles de 25OHD, la densidad mineral ósea (DMO) y fracturas vertebrales (FxV) morfológicas en pacientes con DM2. Se realizó un estudio observacional de corte transversal en 209 pacientes con DM2 y un grupo control (GC) sin DM2 conformado por 173 pacientes mayores de 18 años de la ciudad de Rosario (32°52'18"S) durante el período comprendido entre enero y diciembre de 2016. Criterios de exclusión: enfermedad renal y hepática crónicas, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y del tejido conectivo, tratamiento con glucocorticoides, anticonvulsivantes o vitamina D. Se determinó 25OHD total (ng/ml) por quimioluminiscencia. La DMO ( $g/cm^2$ ) fue determinada por DXA (Lunar Prodigy®). Las FxV fueron evaluadas mediante la clasificación semicuantitativa de Genant. Los resultados fueron expresados como medias $\pm$ EE. La distribución de los datos se analizó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la comparación entre los grupos fue realizada utilizando tests paramétricos y no paramétricos, según corresponda. Resultados: el grupo DM2 estuvo conformado por 117 mujeres y 92 hombres (60,9 $\pm$ 0,7 años, 9,5 $\pm$ 0,56 años desde el diagnóstico de DM2, 75,7% con SM y una HbA1c de 7,5 $\pm$ 0,1%). El GC estuvo conformado por 152 mujeres y 21 hombres de alrededor de 62,6 $\pm$ 1,2 años. El grupo DM2 presentó mayor IMC (GC= 27,1 $\pm$ 0,4, DM2= 32,5 $\pm$ 0,4  $kg/m^2$ ,  $p < 0,0001$ ) y mayor porcentaje de pacientes con obesidad y sobrepeso ( $\chi^2$ ,  $p < 0,0001$ ). La DMO de las mujeres posmenopáusicas fue significativamente superior en el grupo DM2 (L1-L4: GC= 0,997 $\pm$ 0,033, DM2= 1,129 $\pm$ 0,033; cuello femoral: GC= 0,782 $\pm$ 0,013, DM2= 0,883 $\pm$ 0,018). Sin embargo, la

prevalencia de FVx morfológicas también fue significativamente superior en el grupo DM2 ( $\chi^2$ , OR: 4,2,  $p < 0,0001$ ). Los niveles de 25OHD fueron significativamente menores en el grupo DM2 (GC= 24,0 $\pm$ 0,6, DM2= 19,5 $\pm$ 0,8,  $p < 0,0001$ ) sin diferencias entre los pacientes según presentaran o no FxV. En el grupo DM2, encontramos una mayor prevalencia de deficiencia de 25OHD (GC= 37,7%, DM2= 62,2%,  $p < 0,0001$ ). La 25OHD correlacionó negativamente con el IMC ( $r = -0,28$ ) y la edad ( $r = -0,20$ ). El subgrupo de pacientes con SM ( $n = 156$ ) presentó mayor IMC y menor 25OHD (sin SM= 22,0 $\pm$ 1,4; con SM= 18,6 $\pm$ 0,6). La relación triglicéridos/HDL, utilizada como un marcador indirecto de resistencia a la insulina, fue significativamente superior en el grupo DM2 (GC= 1,5 $\pm$ 0,1, DM2= 3,6 $\pm$ 0,2) y correlacionó con la HbA1c ( $r = 0,26$ ) y la 25OHD ( $r = -0,16$ ). Conclusiones: los pacientes con DM2 presentaron menores niveles de 25OHD y mayor prevalencia de FxV morfológicas a pesar de una mayor DMO. El subgrupo de pacientes con DM2 sin SM presentó niveles similares de 25OHD que el GC.

### **CL 23. Reparación ósea: rol de las isoflavonas en los procesos celulares involucrados**

**Cepeda SB, Campelo AE, Cutini P, Agotegaray MA, Lassalle V, Sandoval MJ, Massheimer VL**  
*Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento Biología, Bioquímica y Farmacia, INBIOSUR; Instituto de Química del Sur (INQUISUR)- CONICET-Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.*

Los fitoestrógenos (FE), como la isoflavona genisteína (Gen), son suplementos dietarios propuestos como alternativa natural para reducir el riesgo de fracturas asociado a osteoporosis menopáusica. La reparación ósea depende de la revascularización (angiogénesis) que aporta factores y precursores OB que, al diferenciarse, adquieren capacidad de formación y mineralización ósea. La proliferación y migración de CE y síntesis de VEGF son eventos cruciales que conducen a la formación de los neocapilares. La regeneración ósea también puede promoverse con el aporte de la bioingeniería a través del uso de nanopartículas de sílice (NPMsi) biocompatibles capaces de generar una neomatriz ósea. Previamente demostramos que Gen modula la interacción entre los sistemas óseo y vascular (O-V) favoreciendo la diferenciación de células óseas indirectamente a través de su acción vascular. El objetivo del trabajo fue evaluar el papel de Gen sobre los procesos vinculados a la reparación ósea descriptos anteriormente. *Modelo experimental:* se emplearon de ratas Wistar hembras de 1-3 semanas de edad, a partir de las cuales se obtuvieron: anillos de aorta (AA) y cultivos primarios de células endoteliales aórticas (CE) y de osteoblastos de calvaria (OB). Se trataron *in vitro* con Gen (1 nM-5  $\mu$ M) por 24-72 horas. Primeramente estudiamos el efecto de Gen sobre la proliferación (ensayo MTT) de CE. El FE estimuló el crecimiento celular en todo el rango de concentraciones estudiadas (22-39% s/c,  $p < 0,01$ , Gen 1nM- 1  $\mu$ M). Al evaluar la acción del FE sobre la producción de VEGF (inmunoensayo) observamos un aumento significativo de la expresión del proangiogénico (64,19 $\pm$ 3,68 vs. 38,01 $\pm$ 4,24 pg VEGF/mg prot; Gen vs. C,  $p < 0,001$ ). Se usó CoCl<sub>2</sub> (inductor de VEGF) 150  $\mu$ M como control positivo de la expresión. Corroboramos el papel del VEGF (2,05 pg/mL) como estimulador del crecimiento endotelial (33% estímulo proliferación s/c,  $p < 0,001$ ). Nos preguntamos si la acción de Gen sobre la angiogénesis depende de su acción regulatoria O-V. Para ello, se realizaron ensayos con medios condicionados (MC) provenientes de OB en cultivo tratados con Gen (24 h). Se midió su efecto sobre la migración de CE (ensayo de reparación de herida). La presencia del MC potenció el estímulo en la migración inducido el tratamiento directo con Gen (72 h) (187% vs. 30% s/c en presencia o ausencia de MC,  $p < 0,05$ ). La formación de neocapilares se abordó sembrando AA en un soporte proteico por 5 días en presencia o en ausencia de MC proveniente de OB pretratados con Gen 10 nM (12 días). Se cuantificaron los tubos



formados por microscópica óptica. En presencia del MC, los AA exhibieron un mayor número de estructuras tridimensionales y tubulares alrededor de los anillos. Finalmente, estudiamos el papel de las NMP de sílice sobre la diferenciación de OB inducida por Gen. Las NMPsi se obtuvieron mediante nanoprecipitación y encapsulamiento, caracterizadas por microscopia electrónica. OB fueron incubados NMPsi (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) durante 15 días en presencia de Gen 10nM. Se midió la actividad FAL y la presencia de núcleos de calcificación (tinción de alizarina) como marcadores de diferenciación. El cotratamiento de NMPsi +Gen estimuló ambos marcadores (48% s/c,  $p < 0,002$ ) con una acción aditiva respecto a las NMPsi solas. Los resultados presentados sugieren una acción beneficiosa del FE promoviendo la interacción O-V, estimulando los procesos celulares involucrados en la reparación ósea y favoreciendo la acción de biomateriales de regeneración tisular.

#### **CL 24. Glutamina protege las vías transcelular y paracelular de la absorción intestinal de calcio en condiciones oxidantes**

**Moine L, Díaz de Barboza G, Pérez A, Maldonado C, Tolosa de Talamoni N**

*Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D Dr. Cañas. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Centro de Microscopia Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas. INICSA (CONICET- Universidad Nacional de Córdoba).*

El ion  $\text{Ca}^{+2}$  se absorbe en el intestino por vía transcelular y paracelular. En el pasaje transcelular, el  $\text{Ca}^{+2}$  entra en el enterocito por los canales TRPV6, se une a calbindina D (CB-D) y sale hacia el intersticio a través de la  $\text{Ca}^{+2}$ ATPasa y del intercambiador  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ . Por vía paracelular, el  $\text{Ca}^{+2}$  atraviesa diferentes estructuras proteicas que regulan su pasaje a través del espacio intercelular, entre ellas las proteínas claudinas (Cld) 2 y 12. En un trabajo anterior se demostró que menadiona (MEN), droga prooxidante de uso clínico, inhibe la absorción intestinal global de  $\text{Ca}^{+2}$  por desencadenamiento de estrés oxidativo y apoptosis de los enterocitos, efectos que son bloqueados por la administración previa de glutamina (GLN). El propósito de este trabajo fue dilucidar si los efectos de MEN o GLN o de ambas se producían en la vía transcelular o paracelular o en las dos vías. Para ello, varios pollos de 4 semanas recibieron los siguientes tratamientos: MEN (2,5  $\mu\text{moles}/\text{kg}$  peso corporal por vía i.p., 30 min), GLN (0,5 g/kg peso corporal por vía oral, 30 min), GLN+MEN (GLN se administró 30 min antes de MEN) o vehículo en los controles (C). La absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  se evaluó por la técnica del asa intestinal ligada *in situ*, en presencia y ausencia de rojo de rutenio (RR 20  $\mu\text{M}$ ), inhibidor del TRPV6 que bloquea la vía transcelular. Se analizó la ultraestructura del epitelio intestinal por microscopia electrónica (ME). La expresión de las proteínas (CB-D,  $\text{Ca}^{+2}$ ATPasa y Cld2) se evaluó por Western blot. Los resultados revelaron que, en los animales controles, el 60% del  $\text{Ca}^{+2}$  es absorbido por vía paracelular y el 40% por vía transcelular, ya que en presencia de RR se absorbe un 40% menos que en ausencia del inhibidor. MEN disminuyó un 45% la absorción total de  $\text{Ca}^{+2}$  en relación con el control (MEN:  $1,38 \pm 0,08$  vs. C:  $2,55 \pm 0,08$  nmoles de  $\text{Ca}^{+2}/\text{ml}$  de plasma,  $p < 0,001$ ), afectando ambas vías puesto que en presencia de MEN y de RR se produjo una inhibición 25% superior a la producida por MEN sola (MEN:  $1,38 \pm 0,08$  vs. MEN+RR:  $1,04 \pm 0,19$  nmoles de  $\text{Ca}^{+2}/\text{ml}$  de plasma,  $p < 0,05$ ). GLN favoreció la absorción por la vía transcelular ya que el 67% del  $\text{Ca}^{+2}$  se absorbió por esta vía (GLN:  $2,85 \pm 0,20$  vs. GLN+RR:  $0,96 \pm 0,04$  nmoles de  $\text{Ca}^{+2}/\text{ml}$  de plasma,  $p < 0,001$ ). La administración de GLN previa a MEN evitó el bloqueo de la vía transcelular ocasionado por la quinona, a juzgar por los resultados con RR que demostraron retorno a los valores controles (GLN+MEN:  $2,49 \pm 0,09$  vs. C:  $2,55 \pm 0,08$  nmoles de  $\text{Ca}^{+2}/\text{ml}$  de plasma,

GLN+MEN+RR:  $1,66 \pm 0,08$  vs. C+RR:  $1,61 \pm 0,14$  nmoles de  $\text{Ca}^{+2}$ /ml de plasma). Las imágenes de ME revelaron que MEN produjo alteraciones en los enterocitos, como disminución de la altura de las microvellosidades y marcada apertura del espacio intercelular, especialmente a nivel de las uniones adherentes y desmosomas, efectos que se previnieron con la administración de GLN. Por sí misma, GLN no afectó la ultraestructura del epitelio intestinal. Además, MEN disminuyó la expresión proteica de CB-D,  $\text{Ca}^{+2}$ ATPasa y Cld2, lo cual se evitó con la administración de GLN. En conclusión, MEN afecta la funcionalidad de ambas vías de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  inhibiendo la expresión de proteínas clave de cada vía y alterando la ultraestructura de los enterocitos y de sus uniones intercelulares. El tratamiento con GLN podría ser una herramienta de uso clínico para prevenir la disminución de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  ya que dicho aminoácido bloquea los efectos deletéreos de MEN.

### **CL 25. Efecto de lidandronato y quercetina en la osteoblastogénesis y vías de señalización celular activadas**

**Monteagudo CA, Morelli S, Lezcano V.**

*INBIOSUR, CONICET-UNS, Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Argentina.*

Debido a la importancia de buscar terapias adyuvantes que complementen el efecto de los agentes antirresortivos mediante la modulación de células que participan en la formación ósea, el objetivo general de este trabajo es estudiar si los fármacos actualmente utilizados para tratamientos de osteoporosis (bisfosfonatos, fitoestrógenos) participan en procesos relacionados con la osteoblastogénesis, evaluando *in vitro* la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas.

Como indicadores de osteoblastogénesis se evaluaron la actividad de la fosfatasa alcalina (FAL), los depósitos de calcio y los niveles de colágeno, en la línea celular preosteoblástica murina MC3T3-E1 y en células progenitoras de médula ósea (CPMO) derivadas de rata, que fueron sometidas a medio osteogénico en ausencia o presencia del bisfosfonato lidandronato (LID) y del fitoestrógeno quercetina (QUE).

Los resultados de tiempo-respuesta indican que, en presencia de medio osteogénico (medio de crecimiento +  $\beta$ -glicerofosfato + ácido ascórbico), las células presentan un pico de FAL a los 7 días de incubación ( $35\% \pm 2,43\%$  vs. Día 0). Los ensayos de dosis-respuestas revelan que QUE  $10^{-8}\text{M}$  y LID  $10^{-9}\text{M}$  presentan un incremento significativo con respecto al control (QUE  $36,51\% \pm 3,44\%$  y LID  $12,37\% \pm 3,04\%$ ). Posteriormente, y sobre la base de las dosis indicadas, se evaluaron colorimétricamente dos parámetros de diferenciación más tardíos. Mediante tinción con Alizarin red y *Sirius red* se evaluaron los depósitos de calcio y niveles de colágeno, respectivamente, luego de 21 y 28 días de tratamiento. Se observó un aumento significativo para ambos parámetros a los 21 días de incubación con LID y QUE, pero se perdió el efecto a los 28 días. Los resultados se evaluaron con fotografías representativas de cada condición bajo microscopio óptico. La cuantificación espectrofotométrica de los niveles de colágeno mostró un incremento significativo con respecto al control de  $9,22\% (\pm 1,37\%)$  para LID y  $15,37\% (\pm 2,58\%)$  para QUE.

Se ha demostrado en los últimos años la relevancia de la activación de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina/GSK3 en la formación ósea; por lo tanto, otro objetivo del presente trabajo fue evaluar mediante ensayos de Western blot la participación de la vía GSK3 $\beta$  en respuesta a QUE. Se usó como control positivo LiCl (5 mM), inhibidor de GSK3 $\beta$  que estimula la vía de



señalización Wnt. Se observó que QUE  $10^{-8}$ M induce aumento en la fosforilación de GSK3 $\beta$  y, por lo tanto, su inactivación a 30 minutos y 24 horas de tratamiento. A su vez, la misma dosis de QUE induce activación de AKT, quinasa encargada de fosforilar e inactivar a GSK3 $\beta$ . Esta modulación trae como consecuencia el aumento de  $\beta$ -catenina por inhibición de su degradación, y posterior translocación a núcleo para inducir diversas respuestas biológicas, entre ellas, la diferenciación celular. Los tratamientos con QUE por 24 horas provocaron un aumento en la expresión de  $\beta$ -catenina en el citosol, determinado por fraccionamiento subcelular seguido de Western blot. Al mismo tiempo, por microscopia de fluorescencia se observó mayor localización de dicha proteína en núcleo con respecto al control.

Estos resultados permiten concluir que tanto el compuesto farmacológico (LID) como el compuesto nutracéutico (QUE) poseen efecto positivo en la osteoblastogénesis y que el uso de fitoestrógenos como QUE podría ser una alternativa basada en la estimulación de vías anabólicas en el hueso.

#### **CL 26. La acción diferencial de deoxicolato de sodio y de ácido ursodeoxicólico sobre la absorción intestinal de calcio involucra cambios del estado redox y del metabolismo energético mitocondrial**

**Marchionatti AM, Pérez A, Rodríguez V, Rivoira M, Tolosa de Talamoni N**

*Laboratorio Dr. Fernando Cañas, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET)-Universidad Nacional de Córdoba.*

Los ácidos biliares (AB) primarios se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se vuelcan al intestino donde se transforman en AB secundarios por acción de la flora intestinal. El ácido deoxicólico o su sal sódica el deoxicolato de sodio (DXCNa) es el principal AB secundario en seres humanos. En el colon también se forma el ácido ursodeoxicólico (UDCA) por acción bacteriana. Nosotros demostramos que el DXCNa inhibe la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  mediante desencadenamiento de estrés oxidativo y apoptosis (Rivoira y col., 2012), mientras que el UDCA favorece la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  y, en presencia de DXCNa, evita los efectos adversos del último (Rodríguez y col., 2013, 2016). Dado que la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{+2}$  es un proceso que requiere energía, nuestra hipótesis fue que el efecto diferencial de DXCNa y UDCA podría deberse a que estos AB modifican de manera opuesta el estado redox y el metabolismo energético en las mitocondrias intestinales. Para comprobar esto se utilizaron ratas Wistar machos adultas divididas en: 1) controles; 2) tratadas con DXCNa, 10 mM; 3) tratadas con UDCA, 60  $\mu\text{g}/100$  g de peso corporal y 4) tratadas con NaDOC+UDCA. Los AB se administraron por vía luminal durante 30 minutos. Las mitocondrias duodenales se aislaron por centrifugación diferencial. En los sobrenadantes de los extractos mitocondriales se determinaron, por espectrofotometría, el contenido total de glutatión (GSH) y las actividades de malato deshidrogenasa (MDH-NAD), isocitrato deshidrogenasa (ICDH) y superóxido dismutasa (SOD). En suspensiones mitocondriales se midieron el contenido de anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), los grupos carbonilos proteicos y la actividad de citrato sintasa (CS). Además se determinaron las actividades de los complejos de la cadena respiratoria (CR): NADH-ubiquinona reductasa (CI), succinato-ubiquinona reductasa (CII) y ubiquinona-citocromo C reductasa (CIII). Los datos se analizaron mediante ANOVA y el test de Bonferroni como prueba post hoc. Los resultados indican que el DXCNa disminuyó el contenido total de GSH e inhibió las actividades de las enzimas MDH-NAD e ICDH, mientras que el tratamiento combinado bloqueó los efectos inhibitorios producidos por DXCNa. De por sí, UDCA incrementó la actividad de ICDH. La actividad de SOD,

el contenido de  $\cdot O_2^-$  y de grupos carbonilos proteicos se incrementaron con el DXCNa, efectos que se abolieron en presencia de UDCA. Con respecto a la actividad de los complejos de la CR, DXCNa disminuyó la actividad del CIII, lo cual no se observó con el tratamiento combinado. Por otro lado, UDCA aumentó la actividad del CII con respecto a la de los grupos control y al tratado con DXCNa. Las actividades de CS y del CI no presentaron modificaciones con ninguno de los tratamientos. En conclusión, la disminución de la absorción intestinal de  $Ca^{+2}$  causada por DXCNa involucra depleción del funcionamiento de las enzimas del ciclo de Krebs y del CIII de CR, indicadores de menor síntesis de ATP. Esto podría deberse a desencadenamiento de estrés oxidativo mitocondrial a juzgar por el incremento de grupos carbonilos y del  $\cdot O_2^-$ , así como el aumento en la actividad de SOD y la disminución de GSH. Por el contrario, el estímulo de la absorción intestinal del catión por UDCA puede ser explicado por el incremento del metabolismo energético mitocondrial, como lo sugiere el aumento de la actividad de ICDH y del CIII de CR.

**CL 27. Evidencia densitométrica original de que la masa ósea depende no solo de la masa sino también de la fuerza de la musculatura regional, y del uso que se haga de ella, en forma hormono-dependiente**

**Capozza R, Nocciolino L, Lüscher S, Cointry G, Ferretti JL, Cure-Cure C**

*Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, Universidad Nacional de Rosario) y Universidad Metropolitana de Barranquilla (Colombia).*

Objetivos: hemos descripto antes las relaciones lineales positivas entre CMO y masa magra (MM) en cuerpo entero y miembros en varones y mujeres de todas las edades (DXA – *Bone 1998, 2004; OPInt 2005*). También demostramos la mayor incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres pos-MP (posmenopáusicas) con valores bajos de ambas variables (*Menopause 2008*) y la relevancia de la masa/fuerza muscular como determinante independiente del CMO (pQCT - JMNI 2013). Este estudio pretende ampliar ese conocimiento, analizando las relaciones entre CMO y MM de los miembros superiores (DXA - Lunar Advance) y el *hand-grip* (dinamómetro JAMAR®) de 300 adultos colombianos de hábitos rurales (83 hombres de 52,9±11,0 años, 63 mujeres pre-MP de 40,5±2,8 años y 164 pos-MP de 55,7±8,0 años) y otros 300 de hábitos urbanos (93 hombres de 53,4±9,7 años, 55 pre-MP de 40,3±2,9 años y 152 pos-MP de 54,8±6,5 años) estrictamente establecidos por cuestionario específico. Se intentó determinar el correlato mecánico de la MM, analizar la importancia independiente de la masa (MM), la fuerza (*hand-grip*) y el uso (sexo, hábito rural/urbano) de la musculatura como determinantes del CMO regional, y evidenciar la influencia del estado estrogénico sobre esas relaciones.

Resultados: el CMO fue mayor en los hombres y mujeres pre-MP (no en las pos-MP) rurales que en los urbanos (ANOVA,  $p < 0,001$ ). La MM fue mayor en los rurales que en los urbanos de todos los grupos ( $p < 0,001$ ). La correlación entre el *hand-grip* (y) y la MM (x) respetó una relación logarítmica única, muy ajustada para todos los grupos juntos ( $r = 0,76$ ,  $R^2 = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ), con valores mayores de ambas variables para los hombres que para las mujeres pre-MP y pos-MP, y sin distinción entre rurales y urbanos. El CMO (y) correlacionó con el *hand-grip* (x) siguiendo relaciones logarítmicas de ajuste variable para hombres, mujeres pre-MP y pos-MP rurales ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,25$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = 0,160$ ,  $p$ : n.s.) y urbanos ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Esas correlaciones mostraron pendientes y ordenadas diferentes para hombres y mujeres en general (ANCOVA,  $p < 0,001$ ), y ordenadas más altas para urbanos que para rurales en los hombres ( $p < 0,01$ ) y las mujeres pre-MP ( $p < 0,01$ ), pero no en las pos-MP.



Interpretación: 1. La correlación significativa global entre *hand-grip* y MM en miembros superiores indica que la MM expresa adecuadamente la fuerza de la musculatura regional (explicando más de la mitad de su variabilidad estadística), con independencia del sexo y del hábito de trabajo. 2. El significado general de las correlaciones del CMO con la MM y el *hand-grip* indica que la masa ósea depende no solo de la masa sino también de la fuerza de la musculatura regional. 3. Las diferencias positivas de ordenadas de las correlaciones entre CMO y *hand-grip* entre hombres y mujeres, y entre hombres o mujeres pre-MP rurales vs. urbanos sugiere que la masa ósea depende de la masa y la fuerza de su musculatura regional y también del uso que el portador (fértil) haga de ella, aun independientemente del sexo genético. 4. La falta de diferencia de ordenadas en la correlación anterior entre las mujeres pos-MP rurales y urbanas expresaría su hormono-dependencia.

Esta sería la primera investigación conocida que permite derivar esas cuatro conclusiones al mismo tiempo a partir de determinaciones óseas empleando DXA, a pesar de las conocidas limitaciones de su extrapolación biomecánica.

### **CL 28. Sarcopenia en pacientes con IRC en hemodiálisis**

**Abdala R, Del valle EE, Negri AL, Paz V, Zanchetta MB**

*IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas)*

Introducción: se denomina sarcopenia la pérdida de la masa esquelética relacionada con la edad. Estos cambios conducen a la pérdida de la función muscular (fuerza y rendimiento físico) y, por consiguiente, a mayor morbimortalidad a causa de hospitalizaciones, caídas, fracturas, etc. El estado urémico implica una condición de hipercatabolismo con pérdida de proteínas y alteraciones metabólicas. Aun cuando está bien demostrado el impacto de la insuficiencia renal crónica (IRC) sobre la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes, existen pocos estudios en relación con la sarcopenia en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD).

Objetivo: evaluar el impacto de la hemodiálisis (HD) sobre el músculo y su función.

Materiales y métodos: estudio transversal, observacional descriptivo y analítico. Se evaluaron en forma consecutiva pacientes en HD de 5 diferentes centros de Buenos Aires. Todos los pacientes debían tener más de 6 meses de HD y ser mayores de 18 años. Se realizó DXA corporal total con equipo Lunar Prodigy® donde se evaluó: masa muscular apendicular (MMA), índice de masa muscular esquelética (IMME= masa muscular de los miembros/t<sup>2</sup>) porcentaje de grasa (%), contenido mineral óseo (gr), densidad mineral de cuerpo entero (g/cm<sup>2</sup>), índice Androide-Ginoide (A/G) y BMI. Para la fuerza muscular se utilizó dinamómetro de mano del brazo donde no tenían fístula para HD. Para las medidas de rendimiento físico se cronometraron 5 repeticiones de Sit-Stand (levantarse de una silla y sentarse) y una caminata de 4 metros en superficie plana. Todas estas variables fueron comparadas con las de pacientes no dializados de similares características. El análisis estadístico para variables continuas se llevó a cabo mediante el test de Student y la prueba Wilcoxon Rank Sum para aquellas variables que no tenían distribución normal. Las variables categóricas se analizaron con las pruebas Two-Sample Proportion o Exacto de Fisher (Two-Sample Proportion Test o Fisher's Exact Test).

Resultados: fueron evaluados un total de 52 hombres (H) y 31 mujeres (M). La edad media en años fue de 53,9 (H) y 56,9 (M). El tiempo de diálisis fue de 5,2 años (H) y 4,4 años (M). Para las comparaciones se seleccionaron 25 hombres y 25 mujeres HD de edades similares a las de los controles. Se compararon las mujeres en HD con 100 controles. No hubo diferencia en peso (62,9 vs. 62,2 kg), talla (156,2 vs. 158,4 cm), IMC (25,9 vs. 24,9 peso/t<sup>2</sup>), grasa total (37,9

vs. 37,9%), MM en brazos (3,631 vs. 3,452 kg), MM en piernas (11,153 vs. 11,500 kg), MMA (14,785 vs. 14,761 kg). Se observó que las mujeres en HD tenían menor fuerza muscular (17 vs. 22,7 kg); eran más lentas para Sit-Stand (13,27 vs. 10,87 s) y Gait-Speed (0,93 vs. 1,05 m/s), todos  $p < 0,01$ . Al comparar los hombres en HD con 20 controles: los HD presentaron menor CMO (2573 vs. 3498 g), IMME (7,79 vs. 8,71 kg/m<sup>2</sup>), Sit-Stand (10,97 vs. 8,82 s), fuerza muscular (33,6 vs. 49,14 kg) así como menor MM en brazos (6,116 vs. 6,972 kg) y piernas (16,746 vs. 20,470 kg); todas estas variables con una  $p < 0,01$  (estadísticamente significativa).

Conclusión: observamos que la HD contribuye a la pérdida acelerada de la masa muscular esquelética y su función en comparación con una población no dializada de similares características. Las pruebas de función muscular se asocian a pérdida de la movilidad y a mayor mortalidad; por lo tanto, caracterizar al paciente en HD como una población de riesgo nos permite buscar estrategias futuras para prevenir esta condición.

### **CL 29. Doble respuesta del mecanostato del peroné distal al entrenamiento en carrera: flexibilización lateral y mayor resistencia a la torsión. Una combinación inédita de funcionalidad y protección**

**Lüscher S, Nocciolino L, Cointry G, Pilot N, Pisani L, Rittweger J, kilstein A, Ferretti JL, Capozza R**

*CEMFoC, Universidad Nacional de Rosario; Instituto Universitario Gran Rosario; Manchester Metropolitan University (UK); German Space Center (Colonia).*

Objetivo: hemos distinguido 5 regiones a lo largo del peroné humano, con distinta potencialidad adaptativa de su estructura cortical: 1) ultraproximal, 2) medioproximal, 3) central, 4) mediodistal y 5) ultradistal (*Bone 2016*). Las regiones 1, 3 y 5 son relativamente rígidas, y las 2 y 4 particularmente dóciles a la flexión lateral. La flexibilidad lateral de la región 4 se interpreta favorable para permitir la expansión de la mortaja articular tibio-peronea en la flexión/extensión, rotación externa o eversión del pie. La rigidez de la región 5 (la más propensa a fractura) protegería contra la falla en torsión o en enrollamiento (*buckling*, su principal causa) que provoca la expansión extrema de la mortaja. Como también vimos que, en contraste con observaciones en la tibia y con la teoría del *mecanostato*, el peroné crónicamente inmovilizado no pierde masa cortical ( *Osteoporos Int 2017*), decidimos analizar la respuesta peronea cortical distal a un entorno mecánico exigente, comparando indicadores tomográficos (pQCT) corticales 1) de *masa*: CMO; 2) de *mineralización*: vDMO; 3) de *diseño*: perímetros endoperióstico y perióstico (PEo, PPO), espesor cortical (CtTh), momentos de inercia para flexión A-P y lateral y para torsión (xMI, yMI, pMI) e índice de resistencia al enrollamiento, IRE = espesor cortical/radio seccional medio, y 4) de *resistencia*: *Bone Strength Indices*, x, y, pBSIs = x, y, pMI\*vDMO, determinados en las regiones 4 y 5 en scans seriados (a 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35% de la longitud del hueso desde el tobillo) del peroné hábil de 30/30 hombres/mujeres de 20-35 años, de hábitos sedentarios (15/15) o entrenados por >10 años en carrera larga (15/15, >10 km/vez, 3-4/sem).

Resultados: el CMO no difirió entre grupos. Los corredores tuvieron menor PPO, PEo, xMI, yMI, pMI, xBSI, yBSI y pBSI, pero mayor vDMO (solo hombres), CtTh e IRE que los sedentarios en todos los sitios (ANOVA factorial,  $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ ). Las curvas de diferencias porcentuales entre corredores y sedentarios para los 3 MI (paralelamente decrecientes en sentido distal) y para el IRE (exponencialmente creciente) mostraron variaciones especulares, con diferencias crecientes (ANCOVA,  $p < 0,001$ ).



Interpretación: salvando la dificultad del diseño seccional del estudio, el entrenamiento pareció haber inhibido el crecimiento perióstico y la reabsorción endóstica, con saldo positivo en espesor cortical. Por eso, los 3 MI (dependientes del diámetro óseo) fueron menores en los corredores (flexibilización, en vez de rigidización del hueso), así como los 3 respectivos indicadores de resistencia (BSIs). Sin embargo, llamativamente, el espesor cortical y su indicador correlativo de diseño/resistencia, el IRE, fueron *mayores* en los corredores, indicando una *mayor* resistencia a la fractura por enrollamiento, la más frecuente en ese lugar.

Este contraste entre respuestas opuestas del *mecanostato* a un mismo estímulo resultaría coherente, en términos de *funcionalidad y seguridad* (dos condiciones 'vigiladas' por el sistema en todos los huesos). *Funcionalmente*, una flexibilización peronea lateral distal facilita la expansión de la mortaja tibio-peronea en la carrera. *Preventivamente*, un refuerzo de la resistencia del peroné distal al enrollamiento se opone a la producción de su forma más frecuente de fractura.

Esta es la primera referencia de efectos locales opuestos, flexibilizantes/rigidizantes de la respuesta *mecanostática* al mismo entorno mecánico óseo, solo explicables por sus fuertes implicaciones selectivas.

### **CL 30. Impacto de la edad, deficiencia de vitamina D y obesidad sobre el rendimiento físico y caídas en mujeres mayores de 60 años de Buenos Aires**

**Lucas S, Díaz AG, Martínez C, Torres G, Silva Pavón F, González D, Fabre B, Oliveri B**

*División Endocrinología. Lab. de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) (UBA-CONICET). Depto. Bioquímica Clínica, Facultad Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.*

Objetivo: investigar la asociación entre edad, niveles de 25OHD y obesidad con la función y fuerza muscular, masa magra apendicular e incidencia de caídas en mujeres ambulatorias  $\geq 60$  años.

Población y métodos: de 321 mujeres que participaron de la Semana de la Osteoporosis, Sarcopenia y Vitamina D realizada en el Hospital de Clínicas (UBA) en octubre de 2016, se presentan 144 que completaron los siguientes estudios: peso y talla, cuestionario de actividad física semanal habitual, suplementación con vitamina D (VD) y frecuencia de caídas en el último año. Se realizaron pruebas de rendimiento físico estandarizadas para evaluar función y fuerza muscular: prueba de velocidad (v) de caminata en 4 metros (VN:  $<0,8$  m/s), prueba de get up and go (TUG): (VN:  $\leq 10$  s) y prueba de pararse y sentarse de una silla (VN:  $<11,2$  s). La fuerza muscular fue valorada por prensión de mano con dinamómetro (VN  $>20$  kg), la masa muscular apendicular, por DXA (Lunar) y ajustada por talla<sup>2</sup> (MMA)/talla<sup>2</sup> VN  $>5,67$  kg/m<sup>2</sup> y por índice de masa corporal (MMA/IMC VN  $>0,512$ ). Se midieron niveles de 25OHD (QML-autoanalizador Siemens Advia Centaur XP<sup>®</sup>) y se clasificaron en deficiencia ( $<20$  ng/ml) y suficiencia ( $>$  de 20ng/ml). El análisis estadístico por SPSS 20.0<sup>®</sup> (Inc, Chicago, IL, USA): Mann-Whitney,  $\chi^2$  y correlación de Spearman, según correspondiera; significancia:  $p < 0,05$ . Resultados: el grupo analizado (n=144) presentaba una edad de ( $X \pm DS$ )  $69,44 \pm 6,9$  años (21,5%  $\geq 75$  años), IMC  $28,4 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> (35,4% con IMC  $\geq 30$ ), niveles de 25OHD:  $22,7 \pm 15,7$  ng/ml (61% deficiencia de VD), MMA/t<sup>2</sup>:  $6,33 \pm 0,87$  kg/m<sup>2</sup> (17,3% disminuida) y MMA/IMC:  $0,549 \pm 0,09$  (37,8% disminuida). Las mujeres  $\geq 75$  años presentaron mayor prevalencia de pruebas alteradas comparadas con las  $<75$  años principalmente TUG, v. caminata y prensión de mano ( $p < 0,05$ ). El 80% presentó  $\geq 2$  pruebas alteradas ( $p = 0,004$ ). La edad se correlacionó con el tiempo para realizar las pruebas de

rendimiento físico ( $p=0,012$ ) e inversamente con la fuerza de prensión de mano ( $p<0,0001$ ). El 61% reportaron caídas en el último año comparado con el 33,6% en las  $< 75$  años ( $p=0,005$ ), sin diferencias en la MMA/t2, MMA/IMC o niveles de 25OHD. Los niveles séricos de 25OHD se correlacionaron con la suplementación de VD referida ( $p<0,0001$ ), MMA/IMC ( $r=0,198$ ,  $p=0,024$ ) e inversamente con el IMC ( $r=-0,313$ ,  $p=0,0001$ ). El 81% de las participantes con deficiencia de 25OHD tenían  $\geq 1$  prueba de rendimiento físico alterada. La deficiencia de 25OHD no se asoció con la incidencia de caídas. El IMC correlacionó con el tiempo para realizar TUG ( $r: 0,259$ ,  $p=0,002$ ) y caminata ( $r: 0,204$ ,  $p=0,014$ ). El 62,7% de las mujeres obesas presentaron  $\geq 2$  pruebas alteradas vs. 45% de las mujeres con  $IMC<30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,037$ ). Las mujeres sedentarias mostraron mayor prevalencia de pruebas alteradas ( $p=0,05$ ) con respecto a aquellas que realizaban actividad física, sin diferencias en la masa muscular. Aquellas que refirieron caídas tenían mayor prevalencia de sedentarismo ( $p=0,05$ ) y de pruebas alteradas ( $p=0,012$ ), principalmente la de fuerza de prensión de mano ( $p=0,003$ ) y caminata ( $p=0,012$ ); sin relación con 25OHD, obesidad o masa muscular. Conclusiones: las caídas se relacionaron con las pruebas de rendimiento físico alteradas. La deficiencia de 25OHD, la obesidad y el sedentarismo impactaron negativamente en ellas, lo cual nos lleva a hacer hincapié en la importancia de corregir dichos factores en la población de mayor edad.

### CL 31. CK-BB en pacientes con osteopetrosis: relación entre sus características clínicas y bioquímicas

**Brance ML,<sup>1,2</sup> Guelman R,<sup>3</sup> Di Carlo MB,<sup>4</sup> Kilstein J,<sup>5</sup> Plantalech LC<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Reumatología-Rosario. <sup>2</sup> CONICET. <sup>3</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>4</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. <sup>5</sup> Sanatorio Parque-Rosario.

Introducción: la osteopetrosis autosómica dominante tipo 2 (OPADO2) es una enfermedad ósea esclerosante de baja prevalencia. Hay reportes donde estudian su vínculo con la expresión anómala de las isoenzimas de CK (creatinin quinasa) y LDH (lactato deshidrogenasa). Otras publicaciones reportan un aumento de la forma cerebral de CK (CK-BB) y de LDH 2, 3, 4 en casos de osteopetrosis. CK interviene en la formación de ADP. Quizás el ambiente hipóxico en el hueso esclerótico produciría un aumento de CK-BB en plasma de forma refleja ante la falta de ADP.

Objetivo: evaluar los niveles de isoenzimas específicas en pacientes con OPADO2.

Metodología: se estudiaron cuatro casos clínicos de pacientes con osteopetrosis. En ellos se analizó la presencia y características de fracturas, síntomas osteomioarticulares, compromiso hematopoyético, alteraciones neurológicas, odontológicas, auditivas y visuales. En el laboratorio se evaluó el metabolismo fosfocálcico en sangre y orina de 24 horas y se realizó medición de isoenzimas de CK y LDH. Esta medición se realizó por electroforesis convencional sobre acetato de celulosa gelatinizado, a 180 mV, durante 25 minutos, con *buffer* de corrida Tris barbital/barbital sódico a pH: 8,6. El tiempo de incubación para CK fue de 90 minutos, para LDH 60 minutos. Valores de referencia: CK total=(38-174 UI/l), LDH total=(230-480 UI/l).

Caso 1: paciente de 18 años, sexo masculino. Comenzó con dolores óseos generalizados a los 8 años. Se desconocen antecedentes familiares debido a que el paciente es adoptado. Presentaba leve hipoacusia bilateral. CK total=327 UI/l (CKMM=96%, CKMB= 4%, CKBB=ausente); LDH total=371 UI/l (LDH-1=25%, LDH-2=40%, LDH-3=20%, LDH-4=10%, LDH-5=5%).

Caso 2: paciente de 75 años, sexo femenino, sin fracturas. CK total=116 IU/l (CKMM=72%, CKMB= 0%, CKBB=28%); LDH no determinada.



Caso 3: paciente de 41 años, sexo femenino, que comenzó con síntomas a los 8 años. Presentó 3 fracturas de cadera y múltiples alteraciones dentales. CK total=216 UI/l (CKMM=80%, CKMB=5%, CKBB=15%); total= 418UI/L (LDH-1=32%, LDH-2=40%, LDH-3=18%, LDH-4=6%, LDH-5=4%).

Caso 4: paciente de 21 años, sexo masculino; comenzó con dolores óseos a los 3 años y parálisis facial. Presentó 14 fracturas múltiples en ambas caderas, con alteración en la consolidación, dolores osteomusculares y queratocono bilateral. CK total=376 UI/l (CKMM=25%, CKMB=10%, CKBB=65%); LDH total=453 UI/l (LDH-1=25%, LDH-2=30%, LDH-3=20%, LDH-4=10%, LDH-5=15%).

Todos los pacientes son argentinos de raza blanca. Los últimos 2 corresponden a una misma familia (madre e hijo). Solo se describen las manifestaciones positivas. Todos presentaban manifestaciones radiológicas características.

Resultados: el 75% presentó aumento de CK-BB y dos de ellos (50%) presentaron múltiples fracturas. LDH no mostró aumento. En cuanto a las isoenzimas de LDH, la concentración fue LDH-2 >1>3>4>5. El 50% de los pacientes registró un aumento del remodelado óseo (C-telopéptidos) y 25% presentó hipercalcemia.

Discusión: en nuestra serie limitada, la isoenzima CK-BB fue el parámetro bioquímico aumentado y confirma OPADO2 en tres de cuatro pacientes y descarta otro tipo de esclerosis ósea. A diferencia de otros trabajos, la determinación de LDH total e isoenzimas se encontró en rango normal. Se observó resorción ósea en algunos pacientes. En ausencia de estudios moleculares, la isoenzima CK-BB es útil para el diagnóstico OPADO2 en nuestro medio.

### **CL 32. Ingeniería de tejidos óseos. Estudios *in vitro* e *in vivo* con matrices híbridas de vidrio bioactivo, quitosano y polivinilalcohol**

**Coletta DJ,<sup>1,#</sup> Missana L,<sup>2,#</sup> Martins T,<sup>3,#</sup> García L,<sup>1</sup> Farez N,<sup>1</sup> DeGlee T,<sup>1</sup> Díaz M,<sup>1</sup> Moreno MF,<sup>2</sup> Mardegan Issa JP,<sup>4</sup> Pereira M,<sup>3</sup> Feldman S<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>LABOATEM-Universidad Nacional de Rosario; <sup>2</sup>FOUNT-Proimi-Conicet; <sup>3</sup>Facultad de Odontología Rio Preto (San Pablo); <sup>4</sup>Lab. Biomat., Universidade Federal de Minas Gerais. #*ex aequo*

Al desarrollarse matrices tridimensionales para ser aplicadas en regeneración tisular ósea, se pretende generar una arquitectura que promueva la adhesión celular, la proliferación y diferenciación, permitiendo el desarrollo del tejido. Este trabajo se propuso: 1) caracterizar estructuralmente una matriz tridimensional MH formada como híbrido poroso de vidrio bioactivo con quitosano y polivinil alcohol, mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), 2) investigar la potencial citotoxicidad MH, mediante evaluación de la actividad metabólica celular, 3) evaluar *in vivo*, al implantar MH en nuestro modelo de lesión ósea femoral (5,1 mm diámetro), conejos adultos, *New Zealand*, 3,5 kg vs. controles (n=5 c/u) y realizar estudios clínicos, bioquímicos (hemograma, proteínas totales, transaminasas hepáticas para valorar el estado hepático frente a degradación de MH, todos medidos día a los 1, 7, 90 días posimplante) e histológicos (90 días). Resultados: 1) SEM: mostró una red bien definida, con poros abiertos e interconectados, organizados de manera homogénea, en un rango de 64 a 234  $\mu$ m, 2) citotoxicidad: el ensayo MTT (3-[4,5-dimethylthiazolyl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) demostró que no hubo diferencias significativas en el desarrollo celular entre grupos controles y desarrollados en presencia de MH, 3) resultados *in vivo*: desde la perspectiva de la clínica general, los primeros 2 días posimplante se observó marcha levemente afectada, recuperada completamente el 6.º día. El comportamiento, Tº corporal y nivel de alimentación fueron semejantes a los de

los controles. Parámetros bioquímicos: sin diferencias en ningún tiempo entre grupos (n.s.d.,  $p > 0,05$ ). Macroscópicamente: los fémures posimplante mostraron aparente continuidad de cortical ósea, sin signos de inflamación muscular, ni exostosis. Microscópicamente: en Zona A (Interface matriz-lesión) se observó capa fibrosa sobre MH, recubierta de hueso, semejando bicapa. El hueso depositado en forma desordenada y alterna, fue de tipo pagetoide. Posee pocos espacios de tejido hematopoyético, microhemorragias extensas y restos de partículas extrañas (posiblemente degradación de mVB), rodeadas de congestión vascular. La Zona B (intramatriz) presentó depósitos mineralizados, superficiales, cementario laminar y granular. Algunos imitaban estructura ósea, con células semejantes a osteocitos y células de reposo. Se distinguió extenso exudado leucocitario, eritrocitos, linfocitos, muchos macrófagos, restos de células y partículas de mVB degradadas. Morfométricamente hubo 64% de sustancia cementaria mineralizada, 28% de exudado inflamatorio y 8% de espacio intersticial. Conclusiones: los estudios *in vitro* permitieron caracterizar a MH como potencialmente aplicable para la realización de estudios *in vivo*, ya que no demostró citotoxicidad y presentó poros interconectados que podrían promover desarrollo óseo (los de rango de 100 a 200  $\mu$ ) y neoformaciones vasculares, esenciales para el desarrollo del tejido intramatriz (los poros menores). Los resultados clínicos y bioquímicos fueron muy alentadores. La formación cementaria intramatriz y la ocasional semejanza con estructuras óseas fue interesante, aunque es necesario evaluar el comportamiento biológico en zonas alejadas de MH. La presencia de células inflamatorias requiere ser evaluada en períodos más extensos posimplante, considerando antes del implante la eliminación de posibles restos de glutaraldehído (del proceso de síntesis), así como evaluar el papel *in situ* de macrófagos en el proceso.

### **CL 33. El Trabecular Bone Score es menor en columnas cuyas DMO y/o imágenes por DXA sugieren manifestaciones artrósicas**

**Claus-Hermberg H,<sup>1</sup> Lozano MP,<sup>1</sup> Rey M,<sup>1</sup> Boffa S,<sup>2</sup> Pozzo MJ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup> Servicio de Densitometría. Hospital Alemán, Buenos Aires.

Introducción: los osteofitos y los procesos condensantes esclerosantes, englobados en las manifestaciones artrósicas, sobreestiman la DMO de las vértebras afectadas. Algunos estudios indican que los valores del *Trabecular Bone Score* (TBS) no se ven afectados por dichas manifestaciones, lo cual estaría en conflicto con la teoría en la que se basa el TBS. De acuerdo con ella, sería esperable una disminución de los valores del TBS en las columnas afectadas, hipótesis del presente estudio.

Materiales y métodos: se estudiaron 205 mujeres de entre 36 y 87 años que efectuaron en forma consecutiva una DMO de región lumbar (Lunar Prodigy Advance®), la cual también fue analizada con el *software* para el cálculo de TBS (TBS iNsight® versión 2.2.0.0). Se excluyeron dos estudios por observarse artefactos metálicos. Se evaluaron las imágenes obtenidas por DXA buscando características relacionadas con la presencia de fenómenos osteoartrósicos y/o variaciones de 1,2 o más en el valor del Z-score de una o más vértebras. Se dividieron en 2 grupos: grupo normal (N), constituido por 173 estudios, y grupo artrósico (A) por 30 estudios.

Análisis estadístico: se compararon las medias de la edad, DMO y TBS entre ambos grupos (test t de Student) y el TBS ajustado a edad, DMO y a ambos (Ancova)

Resultados: los resultados se expresaron como media  $\pm$  DS y significancia de las diferencias entre ambos grupos. Edad (años) N:  $61,6 \pm 9,5$ ; A:  $68,8 \pm 8,4$   $p < 0,01$ , DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) N:  $1,057 \pm 0,158$ ; A:  $1,204 \pm 0,263$   $p < 0,001$ , TBS: N:  $1,37 \pm 0,09$ ; A:  $1,33 \pm 0,096$   $p = 0,037$ .



Medias de TBS $\pm$  ES ajustadas a: 1) edad: N: 1,354  $\pm$  0,01; A: 1,342  $\pm$  0,016 p NS; 2) DMO: 1,384  $\pm$  0,007; 1,313  $\pm$  0,01 p = 0,00005; 3) edad y DMO: 1,372  $\pm$  0,007; 1,325  $\pm$  0,014 p = 0,0073.

Conclusiones: las columnas con alteraciones sugestivas de cambios artrósicos tienen un TBS inferior a las normales, en concordancia con la hipótesis del estudio. Esta tendencia se ve incrementada si se ajusta a la diferencia de DMO entre ambos grupos, que –como es de esperar– resulta mayor en los pacientes del grupo artrósico.

Limitaciones del estudio: considerar como subrogado de un proceso artrósico a las variaciones en la densidad de una o más vertebras, así como a las imágenes no homogéneas vertebrales.

#### **CL 34. Rol de naringina sobre el estado redox mitocondrial de riñón en la diabetes mellitus experimental**

**Rivoira MA, Pérez A. del V, Tolosa de Talamoni N**

*Laboratorio Dr. Fernando Cañas, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA) (CONICET- Universidad Nacional de Córdoba).*

Recientemente, en nuestro laboratorio hemos demostrado que la diabetes mellitus (D.m.) produce estrés oxidativo a nivel intestinal y a nivel óseo en los estadios tempranos de la enfermedad, lo que genera disminución transitoria de la absorción intestinal del Ca<sup>+2</sup> y alteraciones en las propiedades físicas y estructurales del hueso. Otros autores demostraron, en ratas diabéticas, aumento del filtrado glomerular, mayor diuresis y disminución de la reabsorción de Ca<sup>+2</sup> por reducción en la expresión renal de la Ca<sup>+2</sup>-ATPasa y del receptor de vitamina D comparados con los de los controles. Además, en mitocondrias de riñón se observó alteración del estado redox con disminución en la síntesis de ATP, cambios en la homeostasis del calcio e incremento de la biogénesis. Es conocido que la mayor parte del catión filtrado en los glomérulos es transferido al espacio intersticial por procesos activos que requieren gasto de ATP. La alta demanda de energía depende fuertemente de la función mitocondrial. El objetivo de este trabajo fue determinar si el tratamiento con naringina (NAR), flavonoide natural con propiedades antioxidantes, previene las alteraciones observadas en el metabolismo energético de las mitocondrias y en el estado redox mitocondrial en un modelo de D.m. experimental. Se utilizaron ratas Wistar machos adultas: 1) controles, 2) diabéticas inducidas por una inyección única i.p. de estreptozotocina (STZ) en una dosis de 60 mg/kg de peso corporal y 3) diabéticas tratadas con NAR. Este antioxidante se administró en forma subcutánea diariamente durante 30 días consecutivos en una dosis de 40 mg/kg peso corporal a partir del 3.<sup>er</sup> día de la inducción con STZ. Las mitocondrias se aislaron de tejido renal de cada grupo de animales por centrifugación diferencial. En los extractos mitocondriales se determinaron por espectrofotometría las actividades de las enzimas isocitrato deshidrogenasa (ICDH-NAD), malato deshidrogenasa (MDH-NAD), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), el contenido de glutatión (GSH), de carbonilos proteicos y los niveles de anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Los resultados se analizaron mediante test de ANOVA y de Bonferroni como prueba *post hoc*. Las ratas tratadas con STZ presentaron disminución en las actividades de las enzimas mitocondriales ICDH y MDH y en el contenido de GSH con respecto a los de las ratas controles. El tratamiento con NAR normalizó todas estas variables. Las ratas diabéticas presentaron incremento en las actividades de las enzimas SOD y CAT, en el contenido de O<sub>2</sub><sup>-</sup> y de carbonilos proteicos,

efectos que fueron prevenidos por NAR, excepto CAT cuya actividad permaneció aumentada. Estos resultados sugieren que el tratamiento con NAR en las ratas diabéticas recupera el metabolismo energético mitocondrial, normalizando la actividad de las oxidorreductasas del ciclo de Krebs y revirtiendo los procesos desencadenados por el estrés oxidativo, mejorando así el estado redox de las mitocondrias de riñón.

### **CL 35. Ausencia de diferencias relacionadas con el sexo en los valores de los mínimos cambios significativos para composición corporal por DXA en sujetos adultos**

**Saraví FD**

*Unidad de Densitometría, Escuela de Medicina Nuclear e Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.*

**Introducción.** La absorciometría de rayos X de dos energías (DXA) es un método reconocido para la evaluación clínica de la composición corporal en pacientes pediátricos y adultos, de interés en trastornos de la conducta alimentaria, endocrinometabólicos y nutricionales. La DXA de cuerpo entero permite medir el contenido mineral óseo (CMO), la masa grasa y la masa magra de todo el cuerpo y discriminada según los diferentes segmentos corporales (tronco y miembros superiores e inferiores). Cuando este método se emplea en forma reiterada para evaluar la evolución espontánea o la respuesta a un tratamiento de un determinado paciente, deben conocerse los mínimos cambios significativos (MCS) del CMO, la masa grasa y la masa magra. Esto permite decidir con determinado nivel de confianza si ha habido un cambio estadísticamente significativo en las variables de interés. Previamente hallamos que, en pacientes pediátricos, los MCS eran significativamente mayores en las mujeres que en los varones. El presente estudio evaluó si esas diferencias persisten también en las personas adultas.

**Métodos.** Se estudiaron 80 personas (40 de sexo femenino) con un rango de edades de 22 a 85 años. Previo consentimiento informado, se realizaron dos barridos de cuerpo entero con reposicionamiento entre ambos, según los lineamientos de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Solamente se excluyeron las personas que no pudieron ser posicionadas adecuadamente en la camilla, o cuya talla o masa corporal excedía los límites fijados para el densitómetro. Todas las adquisiciones fueron realizadas por una técnica certificada por la ISCD y analizadas por el autor. Se empleó un densitómetro GE Lunar Prodigy®, calibrado según el fabricante. Los valores de MCS para CMO, masa grasa y masa magra se calcularon a partir de las desviaciones estándar (DE), según el método propuesto por la ISCD. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad 6.0 para Windows. Se adoptó un nivel de significación de  $P < 0,05$ .

**Resultados.** En la muestra estudiada, varones y mujeres no difirieron significativamente en la edad (media  $\pm$  DE):  $54,7 \pm 18,0$  años vs.  $54,5 \pm 17,2$  años ( $p = 0,846$ ) ni en el índice de masa corporal:  $26,8 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $26,6 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,802$ ). La talla, la masa corporal, la masa magra y el CMO fueron mayores en los varones: respectivamente  $167,8 \pm 5,6$  cm vs.  $155,0 \pm 5,6$  cm ( $p < 0,0001$ );  $76,5 \pm 7,6$  kg vs.  $63,8 \pm 9,7$  kg ( $p < 0,0001$ );  $51,35 \pm 5,42$  kg vs.  $35,07 \pm 3,70$  kg ( $p < 0,0001$ ) y  $2885 \pm 408$  g vs.  $2153 \pm 331$  g ( $p < 0,0001$ ). La masa grasa fue menor en los varones:  $22,19 \pm 5,91$  kg vs.  $26,56 \pm 7,10$  kg ( $p = 0,0036$ ). No hubo diferencia significativa por sexo en los coeficientes de variación de la masa grasa ( $p = 0,070$ ), la masa magra ( $p = 0,148$ ) ni el CMO ( $p = 0,525$ ). Los MCS (IC 95%) no difirieron significativamente entre ambos sexos. Los valores hallados fueron para la masa grasa 1,780 kg (varones), 1,671 kg (mujeres) y 1,727 kg (ambos sexos); para la masa magra 1,658 kg (varones), 1,644 kg (mujeres) y 1,651 (ambos sexos), y para el CMO 112,2 g (varones), 109,4 g (mujeres) y 110,8 g (ambos sexos).



Conclusión. A diferencia de lo observado en sujetos pediátricos, los presentes resultados indican que la determinación de los valores de MCS para composición corporal por DXA en adultos puede realizarse indistintamente con sujetos masculinos o femeninos, o en una muestra que incluya ambos sexos, tanto para la masa grasa como para la masa magra y el CMO.

### **CL 36. Efecto de nucleótidos extracelulares y litio en la proliferación y diferenciación de osteoblastos de rata**

**Laiuppa JA<sup>1,2</sup>, Santillán GE<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS).* <sup>2</sup> *Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-UNS, Bahía Blanca.*

Mucha información se ha obtenido respecto del desarrollo y regulación de los procesos de proliferación y diferenciación celular de osteoblastos, tanto in vitro como in vivo. Del mismo modo, décadas de trabajo han mostrado que GSK3/ $\beta$ -catenina y el sistema de señalización celular autocrino/paracrino mediado por ATP y otros nucleótidos (señalización purinérgica) cumplen un papel fundamental en los mecanismos de comunicación intercelular, en diversos organismos, regulando procesos de proliferación, migración, diferenciación o apoptosis o ambas en variados tipos celulares, incluidos osteoblastos. Por otro lado, estudios in vitro e in vivo, y evidencia epidemiológica en seres humanos, han mostrado que el catión litio ( $\text{Li}^+$ ), inhibidor de GSK3, es un potente modulador de la fisiología ósea.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la capacidad regulatoria de nucleótidos extracelulares en la proliferación y diferenciación osteoblásticas, así como el papel del litio en los procesos mencionados. Para esto, las células de cultivo primario de calvaria de rata neonata fueron tratadas con  $\text{ATP}\gamma\text{S}$ , (10-100  $\mu\text{M}$ ),  $\text{LiCl}$  (4-10 mM) o vehículo, y se sometieron a citometría de flujo y tinción con cristal violeta, para evaluar proliferación celular. La expresión y translocación nuclear de  $\beta$ -catenina luego de los tratamientos se evaluaron por inmunofluorescencia. Por su parte, la diferenciación osteoblástica fue estudiada mediante medición de actividad enzimática de fosfatasa alcalina (FAL) y evaluación de la capacidad de mineralización de los cultivos, por tinción de las deposiciones de calcio con rojo de alizarina.

El tratamiento de las células con  $\text{LiCl}$  10 mM indujo disminuciones en la síntesis de ADN ( $p < 0,05$ ) y la capacidad mineralizante ( $p < 0,01$ ). En cambio, el tratamiento con  $\text{ATP}\gamma\text{S}$  (10 y 100  $\mu\text{M}$ ) mostró aumentos tanto en la capacidad proliferativa ( $p < 0,05$ ) como en la mineralización ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, la incubación de las células con  $\text{LiCl}$  (4-10 mM) o  $\text{ATP}\gamma\text{S}$  10  $\mu\text{M}$  provocó aumentos en la actividad enzimática de fosfatasa alcalina ( $p < 0,001$  y  $p < 0,005$ , respectivamente) y en la expresión y translocación nuclear de  $\beta$ -catenina.

En su conjunto, estos resultados sugieren que la inhibición de GSK3 podría estar involucrada en la modulación de la diferenciación osteoblástica por  $\text{ATP}\gamma\text{S}$  en etapas tempranas del proceso, dada la similitud de efectos con el  $\text{LiCl}$  (actividad FAL y expresión y translocación nuclear de  $\beta$ -catenina), mientras que no estaría implicada en los procesos de proliferación y mineralización, dado que la inhibición de GSK3 por  $\text{LiCl}$  reprime ambos.

### CL 37. Análisis por 3D-DXA del hueso cortical y trabecular del fémur en pacientes con fracturas previas

**Galich AM,<sup>1</sup> Humbert L,<sup>2</sup> Winzenrieth R,<sup>2</sup> Maffei L,<sup>3</sup> Premrou V,<sup>3</sup> Frigeri A,<sup>4</sup> Vega E<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup> Galgo Medical, Barcelona, España. <sup>3</sup> Consultorios Asociados, Buenos Aires, Argentina. <sup>4</sup> Centro SERES, Buenos Aires, Argentina. <sup>5</sup> Centro de Endocrinología, Salud, Alimentación y Nutrición (CESAN), Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** la medición de la densidad mineral (DMO) habitualmente realizada por doble haz de rayos X (DXA) permite evaluar el riesgo de fractura pero no informa sobre la distribución espacial de la masa ósea. Esto es posible con tomografía computarizada a expensas de mayor irradiación y costos. Actualmente se están desarrollando programas para evaluar la distribución de la masa ósea en el fémur obtenido por DXA usando un algoritmo específico sin necesidad de repetir el estudio y someter al paciente a más irradiación. Este nuevo software puede informar sobre el espesor cortical y la macroestructura cortical y trabecular presentando muy buena correlación con la tomografía computarizada.

**Objetivo:** analizar el hueso cortical y trabecular del fémur de pacientes con fracturas previas, sin fractura de cadera, evaluadas con DXA convencional de cadera.

**Métodos:** fueron incluidas 162 mujeres posmenopáusicas que consultaron para valoración de la salud ósea. Se utilizó el interrogatorio para evaluar las fracturas (Fx) preexistentes. Se registraron los datos antropométricos (peso y talla) y se calculó el índice de masa corporal (IMC kg/m<sup>2</sup>). Los resultados se expresan como media±SD. Los análisis de DXA se realizaron en el mismo centro usando un escáner Prodigy® (GE Lunar, USA) y el software enCORE® (versión 16, GE Lunar). El coeficiente de variación fue <1,0%. El análisis tridimensional del hueso cortical y trabecular femoral se realizó utilizando el software 3D-DXA® (versión 2.4, Galgo Medical). El 3D-DXA registra un modelo de la forma y densidad femoral en la DXA de cadera para obtener un modelo 3D sujeto-específico del fémur del paciente y cuantificar la DMO volumétrica (DMOv) y la distribución del espesor cortical. La comparación entre los grupos se realizó con la prueba t de Student. Se consideró significativo p<0,05.

**Resultados:** registramos 29 pacientes con fracturas (Fx) previas, sin Fx de cadera, mientras que 133 sujetos (controles) no tenían Fx. La edad media de los participantes fue de 64,7±8,9 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sujetos Fx y controles (p=0,425). El IMC del grupo Fx (23,7±2,9 kg/m<sup>2</sup>) fue menor que el de los controles (25,5±4,2 kg/m<sup>2</sup>, p=0,025). La DMO medida en la cadera total (CT) y el cuello femoral (CF) por DXA fue menor para las pacientes con Fx, en comparación con los controles, aunque las diferencias entre los dos grupos no resultaron estadísticamente significativas (-0,035 g/cm<sup>2</sup>, -4,3%, p=0,080 para CT y -0,034 g/cm<sup>2</sup>, -4,3%, p=0,081 para CF). Se encontraron diferencias significativas para la DMOv cortical medida por 3D-DXA en CT (-2,1%, p=0,027) y CF (-2,4%, p=0,026). El espesor cortical en CT fue menor para los participantes con Fx (-3,5%, p=0,089), aunque no estadísticamente significativo. Hubo una diferencia significativa en el grosor cortical del CF [-4,7% (p=0,042)]. La DMOv trabecular de la CT fue más baja para las Fx, aunque no estadísticamente significativa (-7,9%, p=0,059). Se encontró una diferencia significativa en el DMOv trabecular en CF (-7,4%, p=0,043).

**Conclusiones:** las diferencias en la DMO medida por DXA entre Fx y controles en CF y CT no fueron estadísticamente significativas. Se hallaron diferencias estadísticas con 3D-DXA en CF (grosor cortical, DMOv cortical y trabecular) y en CT (DMOv cortical). El 3D-DXA podría ser utilizado potencialmente como una herramienta para evaluar el riesgo de fractura por fragilidad en la cadera en pacientes con fracturas previas.

**CL 38. Efecto de los componentes de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) sobre células osteoblásticas****Brun LR,<sup>1</sup> Villareal L,<sup>1</sup> Rico MJ,<sup>2</sup> Rozados VR,<sup>2</sup> Scharovsky OG,<sup>2</sup> Di Loreto VE<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Ósea. <sup>2</sup> Instituto de Genética Experimental. Escuela de Medicina. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

El consumo de yerba mate (*Ilex paraguariensis*) es muy frecuente en varios países de América Latina como la Argentina, Uruguay, Brasil y Paraguay. Varios fitoquímicos activos como xantinas (cafeína) y polifenoles (ácido clorogénico, quercetina, rutina) han sido identificados en extractos acuosos de *Ilex paraguariensis*. La cafeína ha mostrado un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO), en particular, cuando se asocia con dietas con bajo contenido de calcio. Contrariamente, los polifenoles han demostrado efectos beneficiosos a nivel del tejido óseo por su efecto antioxidante. Previamente, se ha demostrado mayor DMO de columna lumbar y de cuello femoral en mujeres posmenopáusicas que tomaban al menos 1 litro de mate/día en comparación con controles que no bebían mate. En ratas, la infusión de yerba mate incrementó la DMO y el volumen de hueso trabecular sin efecto sobre las propiedades biomecánicas. El objetivo de este trabajo fue determinar la concentración de componentes con potencial efecto sobre el tejido óseo y evaluar el efecto de dichos componentes sobre células osteoblásticas (MC3T3E1). Se midió la concentración de calcio, fósforo, flúor, cafeína y polifenoles totales (PFT) en infusiones de 12 marcas comerciales de *I. paraguariensis*. También se determinó la concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) como medida de la capacidad antioxidante utilizando el radical 2,2-difenil-1-picrilil-hidrazil (DPPH). Por otra parte, se evaluó el efecto de una infusión de *I. paraguariensis* y algunos de sus componentes (cafeína, rutina, quercetina y ácido clorogénico) sobre la viabilidad de células osteoblásticas (Cell Proliferation Reagent WST-1®, Roche). Resultados: no se hallaron diferencias significativas en el contenido de calcio (15,0 mg/l; IC 95% 13,3-16,7), fósforo (118,5 mg/l; IC 95% 101,3-135,7) y flúor (0,068 mg/l; 0,066-0,070), cafeína (0,71 g/l; IC 95% 0,59-0,83), PFT (15,2 g/l; IC 95% 14,5-16,0), capacidad antioxidante (IC 50 68,2±10,1 µg/ml), entre las diferentes marcas comerciales de *I. paraguariensis*. En cuanto a la viabilidad osteoblástica, se halló un incremento significativo de la viabilidad a expensas de diferentes concentraciones (1 a 10 µg/ml) de rutina (~26%) y de cafeína (~34%) respecto del control. También se observó incremento significativo de la viabilidad osteoblástica con ácido clorogénico (~27%) y quercetina (~16%) en las concentraciones de 1 a 5 µg/ml respecto del control, con efecto decreciente de la viabilidad en concentraciones superiores a 10 µg/ml. La infusión de *I. paraguariensis* mostró efecto similar a la cafeína y el ácido clorogénico, los componentes más abundantes de la yerba mate. Por lo tanto, se concluye que no hay diferencias significativas en los componentes ni en la capacidad antioxidante entre las diferentes marcas comerciales de yerba mate evaluadas. Nuestros datos sugieren que los efectos positivos a nivel del hueso de *I. paraguariensis* previamente descriptos podrían deberse, al menos en parte, al incremento de la sobrevivencia de los osteoblastos.

**CL 39. Análisis de los eventos adversos de olpadronato en una muestra retrospectiva de tratamientos continuos: determinación de la dosis segura para los esquemas intermitentes**  
**Gómez Acotto C,<sup>1</sup> García Darderes MG,<sup>2</sup> D'Alessio L,<sup>3</sup> Roldán EJA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Universidad Maimónides, Depto. Fosfo-Cálcico, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup> Dirección Científica, GADOR SA. Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup> UBA ENyS-IBCN-CONICET, Argentina.

**Introducción:** el olpadronato es un bisfosfonato dimetilado actualmente en fase II de desarrollo para nuevas indicaciones. Estos usos demandan esquemas seguros y, considerando el ritmo de recambio metabólico particular del tejido óseo, es posible diseñar dosis intermitentes eficaces y seguras. Para fijar un esquema apropiado se analiza la aparición de los eventos adversos en una población que consume la medicación en forma continua y se determina el tiempo de exposición a la droga (ED) libre de eventos adversos indeseados.

**Métodos:** se analizaron 100 historias clínicas provistas por un centro de investigación aprobado para el uso del producto. Los pacientes presentaban el diagnóstico de osteítis de Paget y recibieron olpadronato en los siguientes rangos de dosis: 4-8 mg/día i.v., desde 5 a 13 días, y/o 100-200 mg/día, oral, desde 10 a 120 días. La ED hasta la aparición del primer evento adverso fue calculada usando la fórmula:  $[(\text{dosis diaria} \times \text{duración de tratamiento hasta el primer evento}) / \text{peso corporal}]$ . Luego, el resultado se dividió por la tasa media de biodisponibilidad de la formulación 0,035\*. Se utilizó el test t de Student para las comparaciones estadísticas pareadas.

**Resultados:** la muestra incluía pacientes de  $60,8 \pm 10,6$  años de edad (39 mujeres) con valores promedio de fosfatasa alcalina sérica  $96,26 \pm 27,5$  mg u/l y fosfatasa alcalina ósea de  $299,83 \pm 319,2$  u/l. Los eventos de importancia clínica fueron: hipocalcemia (59% del total de caos), síndrome de fase aguda (reacción de características gripales) (23%), leucopenia (disminución cuantitativa no crítica y reversible de los glóbulos blancos) (16%), fiebre (15%), flebitis (8%), dolor somático (7%), cefalea (4%), hipersensibilidad (2%) y cansancio (2%). La ED, siguiendo la administración i.v., fue significativamente menor que luego de la vía oral para la hipocalcemia (0,20 vs. 0,33 mg/kg;  $p < 0,05$ ), siendo este un mecanismo extensivo de la acción antirresortiva. También la ED fue menor con el uso de la vía oral para el síndrome de fase aguda (0,09 vs. 0,17 mg/kg;  $p < 0,05$ ), evento de mecanismo citoquina-símil. No se observaron diferencias significativas para la aparición de leucopenia (0,23 vs. 0,19 mg/kg;  $p > 0,05$ ), mecanismo citotóxico.

**Conclusión:** la determinación de la ED para distintas reacciones adversas y por diferentes vías de administración sirve para estimar un tiempo de exposición a la droga dada que permita luego la administración de esa misma droga en esquemas intermitentes y por tiempos prolongadas, minimizando los inconvenientes de los usos continuos. En esta casuística se detectó una exposición administrable dentro del rango de dosis útiles del olpadronato, en niveles ya utilizados en la clínica. Probablemente, entonces, la ED puede administrarse como dosis única intermitente. La observación de diferencias significativas entre las administraciones i.v. y oral, para algunas variables, debe evaluarse con precaución dados los diferentes mecanismos inductores de los eventos adversos. También es posible que la biodisponibilidad, antes estimada en estudios de monodosis, estuviera sobreestimada y, luego de dosis repetidas, sea algo menor.

\* Degrossi OJ, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:489-94.



#### **CL 40. ¿El estado nutricional respecto de la vitamina D podría afectar la eficiencia de los prebióticos en la absorción de calcio?**

**Seijo M,<sup>1</sup> Rey Saravia M,<sup>1</sup> Bryk G,<sup>1</sup> Portela ML,<sup>2</sup> Zeni SN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Lab. Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM, Hospital de Clínicas (CONICET-UBA). <sup>2</sup> Cátedra Bromatología y Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.

La osteoporosis está relacionada con la baja ingesta de calcio (ICa). Hemos demostrado que una mezcla prebiótica de galactooligosacáridos/fructooligosacáridos (GOS/FOS®) favorece la absorción de Ca (AbsCa) y, dentro de los límites, podría utilizarse para compensar las bajas ICa. El mecanismo de acción de prebióticos incluye mayor desarrollo selectivo de bacterias ácido-lácticas que liberan enzimas y metabióticos, algunos de los cuales favorecen la mayor AbsCa. Entre ellos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) disminuyen el pH intestinal mejorando la solubilidad de las sales de Ca y favorecen la entrada de Ca en el colonocito y la expresión de calbindina. Asimismo, el butírico estimula la proliferación de las células epiteliales del colon. Dichos procesos favorecen la AbsCa activa y pasiva, mecanismo regulado por vitamina D (VD). El objetivo fue determinar si el efecto beneficioso sobre la AbsCa% del prebiótico disminuiría por hipovitaminosis D, utilizando un modelo de insuficiencia de VD y osteopenia establecida. Para este estudio varias ratas adultas fueron ovariectomizadas y alimentadas con dieta comercial durante 15 días. Posteriormente se dividieron en dos grupos, los cuales se alimentaron durante 40 días con dietas semisintéticas preparadas según AIN'93, variando únicamente el contenido de VD (100y 0UI%): VD+: AIN93'+100 UI% (n=32); VD-: AIN'93+0UI% (n=32), esta última para inducir una insuficiencia en VD. A los 60 días, ambos grupos fueron subdivididos en 4 grupos (n=8 c/u) continuando con o sin VD pero variando en contenido de Ca: 0,3 o 0,5% y GOS/FOS® (9:1) (P): 0 o 2,5%, a saber: grupos VD+:VD+0,5%; VD+0,3%; VD+0,5% P y VD+0,3% P; grupos VD-: VD-0,5%; VD-0,3%; VD-0,5%P y VD-0,3%P. Se registró ingesta de alimentos y se recolectaron heces (F) para determinar Cal y CaF por absorción atómica. Se calculó AbsCa (%) =  $\frac{Cal - CaF}{Cal} \times 100$ . Los resultados expresados en media  $\pm$  DS fueron: AbsCa% en los grupos con hipovitaminosis D: VD-0.5%: 32.7 $\pm$ 1.7; VD-0.3%: 38.3 $\pm$ 2.3; VD-0.3%P: 44.7 $\pm$ 1.8 y VD 0,5% P: 48,1 $\pm$ 2,9; AbsCa% en los grupos suficientes en VD: VD+0,5%: 69,2 $\pm$ 1,5; VD+0,3%: 76,2 $\pm$ 1,3; VD+0,3%P: 89,5 $\pm$ 0,8 y VD+0,5P: 83,6 $\pm$ 2,2. Los resultados demuestran que la insuficiencia de VD redujo significativamente la AbsCa% en todos los grupos cuando fueron comparados con aquellos grupos que presentaban suficiencia de VD. Dicha reducción, que fue independiente del contenido o no de prebiótico, alcanzó niveles de aproximadamente el 50% (p<0,001). Tanto en el grupo suficiente como en el insuficiente de VD, el % de AbsCa para ambos niveles de Ca mejoró significativamente en aquellos grupos alimentados con la dieta que contenía la mezcla prebiótica respecto de aquellos que no consumieron dicha mezcla (p <0,01). Como conclusión, si bien la AbsCa% se ve favorecida por los prebióticos, la VD desempeñaría un papel importante en dicho proceso, ya que la eficacia de la mezcla prebiótica en la AbsCa se vio disminuida en los animales insuficientes en VD.

#### **CL 41. Osteonecrosis multifocal en HIV: tratamiento con bisfosfonatos. A propósito de un caso Pérez BM, Guelman R**

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

Introducción: la osteonecrosis (ON) es un evento caracterizado por alteración de la vascularización ósea y se presenta típicamente con dolor, que puede ser invalidante. La infección por

HIV se ha asociado a mayor prevalencia de ON, pero es infrecuente el compromiso de múltiples sitios esqueléticos. Los objetivos del tratamiento de la ON son preservar las superficies articulares y reducir el dolor. No hay suficiente evidencia de la eficacia de tratamientos farmacológicos en este sentido. Evaluamos retrospectivamente los registros clínicos de un paciente con HIV en terapia antirretroviral (TARV) con ON multifocal y dolor invalidante. Se evaluó la respuesta subjetiva y las modificaciones objetivas en estudios complementarios en relación con el tratamiento.

Caso clínico: hombre con diagnóstico de HIV a los 38 años, que inició a los 46 años TARV con inhibidores de proteasa (IP). Tuvo buena respuesta desde el punto de vista infectológico. Fue evaluado a los 48 años, a 20 meses de evolución de un cuadro de ON. Comenzó con coxalgia izquierda severa. Se efectuó artroplastia de cadera. La patología del fémur confirmó ON. Requirió en el siguiente año artroplastia de rodilla derecha y hombro derecho por ON. Ante la posibilidad de que los IP participaran en la causa de su ON, se modificó su TARV. A pesar de esto, posteriormente desarrolló nuevas lesiones: intenso dolor de codo y tobillo, el cual dificultaba la deambulación, por lo que se indicaron AINE, tramadol y pregabalina. Los estudios evidenciaron fragmentación y deformación con esclerosis de ambas cabezas humerales, múltiples infartos óseos en fémures, tibias y retropiés, rarefacción maxilar y pérdida de múltiples piezas dentarias. Por densitometría DXA (DMO), baja masa ósea en raquis (Z-score -2,4). El laboratorio general, de metabolismo óseo y mineral, eje tiroideo y gonadal fueron normales. Se descartaron corticoterapia, alcoholismo, dislipidemia y disproteinemia como causas de la ON. Se derivó a un hematólogo para evaluar posible estado protrombótico. Se indicó infusión de ibandronato (IBN) 3 mg intravenoso, calcio y vitamina D. No tuvo efectos adversos. La mejoría del dolor no solamente le permitió volver a deambular normalmente, sino que solo con los AINE obtuvo analgesia. Durante el siguiente año recibió 4 infusiones más de IBN. Mantuvo la mejoría sintomática pero luego aparecieron nuevos focos de ON en pie derecho, con dolor localizado. Recibió otra infusión de IBN 3 mg. Discontinúo el seguimiento por un año, en el que estuvo con poco dolor y volvió a consultar por recidiva en retropié derecho. Se encontró que los focos de ON permanecieron sin cambios, pero con edema en astrágalo derecho. Recibió 5 infusiones más en el siguiente año, logrando mejoría del dolor y requiriendo solamente AINE. Los dolores en tobillos y cadera derecha son leves y aislados en rodilla, hombro y codo derechos. Puede hacer una actividad física regular. Los focos de ON se mantuvieron estables al igual que la DMO de raquis.

Conclusiones: presentamos un caso de ON múltiple en un paciente con HIV, con sintomatología severa, sin otros factores predisponentes. El tratamiento con IBN intravenoso produjo una mejoría significativa del dolor. A corto plazo los bisfosfonatos probaron mejorar el dolor en casos de ON de cadera, aunque existe controversia con respecto al beneficio ortopédico a largo plazo. Por estos motivos, en pacientes seleccionados con ON sintomática, los bisfosfonatos podrían utilizarse al menos para el control del dolor, con escasos riesgos.

#### **CL 42. Hipofosfatemia en pacientes tratados con hierro endovenoso**

**Etchenique MP,<sup>1</sup> Peuchot VA,<sup>3</sup> Antonietti C,<sup>3</sup> Alonso Serena M,<sup>3</sup> Elizondo MC,<sup>3</sup> Fiorentini FJ,<sup>2</sup> Serra MM,<sup>2</sup> Diehl M<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de *Endocrinología*.<sup>2</sup> Servicio de *Clínica Médica*. <sup>3</sup> *Investigación en Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Introducción: La hipofosfatemia ha sido descripta en los últimos años como un efecto adverso del tratamiento con hierro endovenoso (Fe ev). Su prevalencia no se conoce y podría ser subdiagnosticada ya que sus síntomas pueden ser similares a los de la anemia ferropénica.



Se plantea como mecanismo el aumento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) con la consiguiente pérdida tubular renal de fosfato por reducción de la expresión de los cotransportadores renales NA/P II A y C y la disminución de los niveles de 1,25 dihidroxi vitamina D.

La anemia ferropénica es frecuente en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) y la administración de Fe ev es un tratamiento frecuente debido a su mayor eficacia y a la menor presencia de efectos secundarios en comparación con el hierro oral.

Objetivo: evaluar la asociación entre la infusión de hierro endovenoso y el desarrollo de hipofosfatemia.

Materiales y métodos: diseño: estudio de corte transversal entre los años 2010 y 2017. Población: pacientes adultos pertenecientes al Registro Institucional de HHT (*Clinical Trials.gov* NCT01761981). Se incluyeron pacientes que tuvieran al menos una medición de fosfatemia. Se evaluó el uso de Fe ev en el mes previo a la determinación.

Se definió como hipofosfatemia un valor inferior a 2,5 mg/dl. Se analizó la asociación entre infusión de hierro y desarrollo de hipofosfatemia con regresión logística agrupada por cluster.

Además se evaluaron los valores de fosfatemia, calcemia, creatinina y fosfatasa alcalina en pacientes con y sin tratamiento previo con hierro endovenoso. Los valores se expresaron como media y desvío estándar (DS).

Resultados: de 477 pacientes del Registro de HHT, se incluyeron 92 que presentaban mediciones de fosfatemia, 72 (78%) eran mujeres; la media de edad fue 60 (DS 17,29) años. Presentaron al menos un episodio de hipofosfatemia 31 pacientes (34%), leve en 17 (55%), moderada en 13 (42%) y severa en 1 (3%).

Por otra parte, 37 (40,22%) recibieron al menos una infusión de Fe ev y, de ellos, 14 presentaron al menos un episodio de hipofosfatemia. Todos los pacientes aportaron un total de 572 mediciones de fosfatemia.

Al comparar diferentes parámetros de laboratorio según el hecho de haber recibido o no previamente Fe ev, se encontraron diferencias significativas en los valores de fósforo (media de 2,76 mg/dl-DS 1,04 vs. 3,31 mg/dl-DS 0,89,  $p < 0,01$ ). No observamos diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros estudiados.

Al analizar por regresión logística contemplando el set de laboratorios de cada paciente como cluster, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la infusión de hierro y la presencia de hipofosfatemia (OR 5,87 IC 95% 2,75-12,51,  $p < 0,01$ ).

Conclusiones: encontramos asociación entre el uso de Fe ev y la presencia de hipofosfatemia. Si bien esta fue leve en la mayoría de los pacientes, observamos también hipofosfatemia severa en uno de los casos; por lo tanto es necesario tener en cuenta este posible efecto adverso. Es recomendable medir la fosfatemia en los pacientes que reciben habitualmente Fe ev, debido a que una intervención oportuna podría disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con su alteración.

#### **CL 43. Impacto muscular en varones hipogonádicos**

**Abdala R,<sup>1</sup> Aszpis S,<sup>2</sup> Martínez Y,<sup>2</sup> Silveira F,<sup>1</sup> Zanchetta MB<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas). <sup>2</sup> Hospital Durand-División de Endocrinología.

Introducción: por sus efectos biológicos, la disminución de los niveles de testosterona altera la composición corporal (con menor masa muscular y mayor masa grasa) y disminuye la densidad mineral ósea, afectando así la función muscular y el rendimiento físico del varón.

Objetivos: nuestro objetivo primario fue evaluar masa y función muscular (fuerza y rendimiento físico) en varones con déficit de testosterona. El objetivo secundario: estudiar la composición corporal y densidad mineral ósea en estos pacientes.

Materiales y métodos: estudio transversal, descriptivo y analítico de 11 pacientes hipogonádicos (testosterona total o biodisponible o ambas por debajo del rango de referencia para nuestro laboratorio) mayores de 18 años. Se excluyeron aquellos con antecedente de tratamiento hormonal previo o con enfermedades que afectan el músculo o el hueso. Por densitometría dual de rayos X Lunar Prodigy® se evaluó la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO). La MMA o masa muscular apendicular se obtiene al sumar la masa muscular de los miembros. El IMME o índice de masa muscular esquelética se determina mediante la  $MMA/T^2$ . La fuerza muscular (*hand grip*) fue evaluada mediante dinamometría de mano y se registró el mejor valor de 3 determinaciones. Como medida de rendimiento físico se utilizó el *sit-stand* (tiempo que lleva realizar 5 repeticiones para levantarse de una silla y sentarse). El análisis estadístico para variables continuas se llevó a cabo mediante el test de Student y la prueba Wilkerson Rank Sum para aquellas variables que no tenían distribución normal. Las variables categóricas se analizaron con la prueba Two-Sample Proportion o con el Exacto de Fisher (Two-Sample Proportion Test o Fisher's Exact Test).

Resultados: los resultados obtenidos de los pacientes hipogonádicos se compararon con los de 11 varones eugonádicos. La media para vitamina D fue de 22 ng/ml y para testosterona biod. 0,77 ng/ml (VN: 1,4 a 4,30). La edad media (años) 57,8 vs. 48,5, el peso (kg) 80,8 vs. 82,1, la talla (m) 1,70 vs. 1,74, el IMC ( $kg/m^2$ ) 27,9 vs. 27,2 (sin diferencias estadísticas significativas en ningún parámetro mencionado). Tampoco se observaron diferencias estadísticas significativas en las siguientes variables: DMO cuerpo entero (1190 vs. 1259  $g/cm^2$ ), CMO (3031 vs. 3457 g), DMO CF (0,952 vs. 1103  $g/cm^2$ ), DMO CT (1037 vs. 1128  $g/cm^2$ ), grasa total (31,7 vs. 27,2), grasa androide (43,9 vs. 37,3), grasa ginoide (34,9 vs. 31,7%), índice A/G (1,32 vs. 1,15). Los pacientes hipogonádicos presentaban diferencias significativas en comparación con los varones eugonádicos en: menor DMO CL (1151 vs. 1473  $g/cm^2$ ), masa magra en brazos (5,861 vs. 7,040 kg), menor masa magra en piernas (17,225 vs. 20,706 kg) y, por lo tanto, menor IMME (8,13 vs. 8,79  $MMA/t^2$ ); también presentaron menor rendimiento físico determinado mediante fuerza de puño derecho (36,45 vs. 47,45 kg), izquierdo (34 vs. 44,54 kg) y *sit-stand* (11,89 vs. 8,85 s). Todas estas con  $p < 0,05$ .

Discusión: observamos que nuestros pacientes hipogonádicos evidencian menor masa muscular esquelética tanto en brazos como en piernas, que probablemente induzca una disminución de la potencia y fuerza muscular (*sit-stand* y *hand grip*, respectivamente), mientras que la distribución grasa tiende a aumentar con predominio androide. Por otro lado, la DMO solo mostró compromiso en raquis lumbar. Dichos cambios podrían atribuirse al impacto del déficit de testosterona e incremento de la morbilidad.

#### CL 44. Compromiso óseo en la drepanocitosis

**Ullmann T, Buttazzoni M, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Pérez BM, Bayas-Robalino S, Galich AM**  
Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

Introducción: la anemia de células falciformes o drepanocitosis es una patología hereditaria por mutación en la hemoglobina (HbS). Se caracteriza por crisis vaso-oclusivas debido a la alteración morfológica de los eritrocitos. Esto provoca anemia hemolítica, hepato-esplenomegalia,



mayor susceptibilidad a infecciones y aumento de la morbimortalidad. A nivel óseo se asocia con necrosis avascular de cadera (NOA) o infartos óseos, osteoporosis, osteomielitis y artritis. La fisiopatología de la afectación ósea no está completamente aclarada.

Caso clínico: se describe un caso de compromiso óseo asociado a drepanocitosis.

Se trata de un paciente varón de 24 años, que consultó en 9/2016 por múltiples infartos óseos en ambos fémures y tibias que motivaron frecuentes internaciones por crisis drepanocítica y mal manejo del dolor. Refería dolor en muslos, piernas y región sacra, de intensidad elevada de varios meses de evolución. Antecedentes personales: anemia falciforme, accidente cerebrovascular isquémico sin secuelas, trombosis venosa profunda y esplenectomía en 2009. En 2015, internación por NOA bilateral de cadera, tratada con cirugía descompresiva e ibandronato endovenoso. Recibía tratamiento con eritroféresis periódicas, en plan de trasplante de médula ósea. Examen físico: hepatomegalia, dolor en cara interna de ambas rodillas e insercional del tendón rotuliano. Laboratorio: calcio corregido 8,8 (VR: 8,5-10,5 mg/dl), fosfatemia 3,2 (VR: 2,5-4,5 mg/dl), creatinina 0,4 (VR: 0,6-1,3 mg/dl), Beta Cross Laps 1,11 (VR: <0,584 ng/ml), FAL 103 (VR: 30-100 UI/L), 25-OH vitamina D 25 (VR: >30 ng/ml), PTH 23 (VR: 8,7-77,1 pg/ml). Resonancia magnética: evidencia de áreas hematopoyéticas activas extensas en raquis, pelvis, fémures, tibias y peronés, infartos óseos múltiples en ambas cabezas femorales, acetábulos, diáfisis femorales, cóndilo interno derecho y ambas diáfisis tibiales. Centellograma óseo: hiper captación en regiones metafisarias, cartílagos de crecimiento de húmeros, tibias proximales, distales de ambos fémures y de codos. Densitometría ósea en columna y cadera normal. Se indicó tratamiento con citrato de calcio 1905 mg/día, vitamina D3 4000 UI/día e ibandronato 3 mg endovenoso por dolores y alto remodelado óseo. Evolucionó con mejoría del dolor y descenso de los marcadores de resorción.

Comentario: la NOA de cadera es una complicación frecuente de la anemia falciforme. Puede causar dolor severo, invalidante y mala calidad de vida. Es fundamental el tratamiento sintomático y de la enfermedad de base.

Durante las primeras etapas de la NOA, el manejo puede ser quirúrgico: descompresión con injerto óseo autólogo o sin él, que genera alivio sustancial del dolor y mejora la función en el paciente seleccionado apropiadamente. El tratamiento con bisfosfonatos mejora la función, el dolor óseo, retrasa el colapso de la cabeza femoral y reduce la incidencia de artroplastia total. Nuestro paciente recibió ambos tratamientos y logró mejoría transitoria del dolor y de la calidad de vida.

#### **CL 45. Alteraciones en micro-arquitectura ósea en hombres con fracturas por fragilidad Tobin S, Silveira F, Massari F, Longobardi V, Zanchetta MB, Zanchetta JR**

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

Introducción: con respecto a la osteoporosis masculina hay pocos trabajos que hayan evaluado la relación entre fracturas por fragilidad y microarquitectura ósea, importante determinante de la resistencia ósea.

Objetivo: comparar los parámetros de microarquitectura ósea obtenidos mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) en varones con fracturas por fragilidad y sin ellas.

Métodos: en este estudio de diseño retrospectivo se incluyeron todos los varones que realizaron un HR-pQCT (XtremeCT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) en la Institución entre el 01 de octubre de 2008 y el 31 de mayo de 2017 (x 103 meses). Se obtuvieron de las

historias clínicas, siempre que fue posible, edad, peso, talla, historia de fracturas por fragilidad y datos densitométricos. Se dividió la muestra en dos grupos según tuvieran o no historia de fracturas por fragilidad. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de t no pareada o Wilcoxon Rank Sum, según la distribución de los datos.

Resultados: se incluyeron en total 150 hombres a los que se les realizó el HR-pQCT durante el período del estudio. Del total de pacientes, 18 (12%) presentaron fracturas, de los cuales 16 (89%) tuvieron 40 fracturas por fragilidad y 2 pacientes fracturas por estrés (11%). Entre las fracturas por fragilidad, el 72,5% (n: 29) eran fracturas osteoporóticas mayores (de vértebra, muñeca, húmero o cadera); la más frecuente fue la fractura de vértebra (39%, n: 16). El 55% (n: 10) de los pacientes presentó más de una fractura. Los pacientes con fracturas frente a los sin fracturas fueron similares en edad (media  $\pm$  DE, años):  $49,2 \pm 17,1$  vs.  $47,0 \pm 16,6$  años,  $p$  0,62. A nivel de la microarquitectura ósea con HR-p QCT se observó que los pacientes fracturados al ser comparados con los no fracturados presentaron: en el radio distal menor densidad total, densidad trabecular y volumen óseo trabecular ( $p < 0,01$ ), menor número de trabéculas ( $p < 0,01$ ), menor espesor trabecular ( $p = 0,03$ ) y menor grosor cortical ( $p < 0,01$ ); en la tibia se observó menor densidad total, densidad trabecular y volumen óseo trabecular, menor número de trabéculas y menor espesor trabecular ( $p < 0,01$ , para todas las comparaciones en esta región). Se obtuvo una medición de la densidad mineral ósea por DXA (Equipo Lunar Prodigy®, GE) en el 94% (n: 17) de los pacientes con fractura; el 11,7% (n: 2) presentaron masa ósea normal y el 88,3% (n: 15) baja masa ósea (52,9% T- score  $< -2,5$  DS, y 35,4% T- score -1 a -2,5 DS). En el grupo sin fractura, el 26,5% (n: 35) tenían datos de DXA, de los cuales el 37,1% (n: 13) presentaron masa ósea normal y el 62,9% (n: 21) baja masa ósea (37,1% T- score  $< -2,5$  DS y 25,7% T- score -1 a -2,5 DS).

Conclusión: estos hallazgos muestran que la microarquitectura ósea se encuentra significativamente comprometida en este grupo varones con fracturas por fragilidad, dato que podría explicar su mayor riesgo de fracturas. Las futuras evaluaciones que correlacionen las alteraciones en la microarquitectura ósea con la densidad mineral ósea y con factores de riesgo clínico permitirán aclarar si constituyen un factor de riesgo independiente.