

RESÚMENES DE LAS DISERTACIONES

JUEVES 27 DE OCTUBRE

Conexinas y panexinas: canales de membrana moduladores de la generación y actividad de las células óseas

Lilian I. Plotkin

Associate Professor, Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, U.S.A.

La regulación del metabolismo óseo depende de las acciones coordinadas de los osteoblastos, las células que forman el hueso, y los osteoclastos, las células que resorben el hueso. La generación y la actividad de osteoblastos y osteoclastos son controladas por los osteocitos, células derivadas de los osteoblastos que se encuentran rodeadas por la matriz ósea. Esta regulación se lleva a cabo a través de la producción de citoquinas secretadas por los osteocitos, así como también por el contacto directo entre células a través canales de conexinas. Las conexinas forman hexámeros en la membrana celular que pueden alinearse con otros hexámeros en células adyacentes para formar uniones *gap*, o mediar el intercambio de moléculas pequeñas entre las células y el medio extracelular (llamados hemicanales). En las células de hueso, la conexina 43 (Cx43) es la más abundante. Se ha demostrado que su expresión es esencial para la expresión de genes necesarios para la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. Más aún, la ausencia de Cx43 en los osteocitos lleva a un aumento en la muerte celular por apoptosis y el consiguiente reclutamiento de osteoclastos a áreas adyacentes a las regiones donde se acumulan los osteocitos apoptóticos, aumentando así la resorción ósea en forma localizada. Además, varios estudios genéticos demostraron la presencia de mutaciones en el gen que codifica para Cx43 (Gja1) en pacientes con oculodentogitodisplasia (ODDD), una enfermedad congénita que, entre otras malformaciones, deriva en la formación de un esqueleto anormal. La expresión de Cx45 también se ha detectado en las células óseas, y se cree que su función es la de contrarrestar las acciones de Cx43. Nuestro laboratorio recientemente describió la presencia y función de Cx37 en el hueso, mostrando que es necesaria para la formación de los osteoclastos, y que su ausencia se traduce en un aumento de la masa ósea debido a la falla en la actividad resorptiva de los osteoclastos. Alrededor de 15 años atrás se describió la existencia de panexinas, canales celulares con topología similar a conexinas, pero sin relación ontogénica. Esta familia de proteínas comprende 3 miembros: panexinas 1, 2 y 3, y se cree que solo forman hemicanales y no uniones *gap*. La función de las panexinas en el hueso está comenzando a ser estudiada. En este sentido, nuestro laboratorio ha demostrado que las 3 formas se expresan en las células óseas y que la remoción de panexina 1 de los osteocitos lleva a un aumento en la masa ósea. Más aún, la administración de un agente que previene la actividad de las panexinas revierte la disminución en la masa ósea en ratones envejecidos. Actualmente estamos estudiando los cambios celulares y moleculares que llevan a este aumento en la masa ósea. En resumen, diversos estudios llevados a cabo en los últimos 20 años han demostrado la importancia de los canales de membrana formados por conexinas y panexinas en el desarrollo y actividad de las células óseas, controlando la masa y función del hueso.

Vitamina D: efectos antineoplásicos y antiinflamatorios

Verónica González Pardo

Investigador Científico Conicet, Instituto del Inv. S. Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS)

La vitamina D se descubrió en la década del treinta y se le adjudicó un papel importante en la prevención del raquitismo. Actualmente, con el estudio de su metabolismo y funciones, es considerada como una hormona por ser sintetizada en el cuerpo y por su mecanismo de acción. Los metabolitos biológicamente activos de la vitamina D se acoplan a su receptor para regular la transcripción de ciertos genes. Entre las funciones clásicas regula la homeostasis del calcio y el fósforo y la mineralización ósea. Además, está implicada en la modulación de la respuesta inmune, en la proliferación/diferenciación celular e inflamación. Conocer su mecanismo de acción en estos procesos es importante para su potencial uso en trastornos proliferativos e inflamatorios, como por ejemplo, el sarcoma de Kaposi. Sin embargo, su uso terapéutico se ve limitado por los efectos indeseados tales como hipercalcemia y hipercalciuria, razón por la se han elaborado diversos análogos sintéticos, algunos de los cuales presentan menor efecto calcémico pero conservando su efecto antiproliferativo. El sarcoma de Kaposi es

un tumor multifocal caracterizado por la presencia de células de característica endotelial altamente proliferativas, profundo edema y activa angiogénesis e inflamación. El herpes virus humano 8 (HH-8/KSHV) es el agente etiológico de la enfermedad. El genoma viral del KSHV codifica una proteína receptora asociada a la proteína G (vGPCR) que, cuando es constitutivamente expresada en células endoteliales, es capaz de inducir lesiones *in vivo* como ocurre en el sarcoma de Kaposi. Por lo tanto, controlar la vía de señalización de la vGPCR podría ser importante para el tratamiento del sarcoma de Kaposi. En nuestro laboratorio estudiamos el efecto potencial del calcitriol y un análogo de este menos calcemiante, TX 527, sobre el sarcoma de Kaposi. Los primeros estudios demostraron que el calcitriol y el TX 527 inhiben la proliferación de las células endoteliales que expresan el receptor vGPCR *in vitro*, como también el crecimiento de tumores inducidos por xenotrasplante de células vGPCR positivas en ratones “nude”. Por otra parte, se demostró el potencial antiinflamatorio del calcitriol y su análogo por su capacidad para regular la vía NF- κ B, siendo parte del mecanismo antiproliferativo. A su vez, encontramos que el TX 527 inhibe la producción de la citoquina IL-6 y quimioquinas MCP-1 y MIP3 α . Dichos efectos son dependientes de la inhibición de la vía NF- κ B, lo que demuestra la importancia de la inhibición de esta vía inflamatoria en los efectos mediados por la hormona o su análogo TX 527 o por ambos. Profundizando en el mecanismo de acción antineoplásico de los agonistas del receptor de vitamina D (VDR), demostramos que el calcitriol y el TX 527 inducen apoptosis en las células que expresan el receptor viral vGPCR, eventos que ocurren en forma similar a la inhibición farmacológica de la vía NF- κ B por el compuesto bortezomib y son dependientes del VDR. En conjunto, estos resultados indican que los efectos antineoplásicos y antiinflamatorios del calcitriol y su análogo menos calcemiante en el modelo celular del sarcoma de Kaposi es producido por la regulación negativa de la vía NF- κ B y son dependientes del VDR. Las evidencias obtenidas se suman al papel importante de la forma activa de la vitamina D en la prevención/tratamiento de los trastornos proliferativos e inflamatorios.

Hipercalcemia por inactivación del CYP24A1

Claudia Sedlinsky

Servicio de Endocrinología, Hospital César Milstein. LIOMM, UNLP

La integridad del sistema endocrino de la vitamina D es esencial tanto para mantener los niveles de calcio séricos dentro de los límites requeridos para proveer de calcio a las diferentes células para cumplir con sus funciones fisiológicas, así como para proteger a los individuos de presentar hipercalcemia y aumento de la excreción urinaria de calcio, con el consiguiente aumento del riesgo de desarrollar cálculos renales, nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

La vitamina D activa, 1,25-dihidroxitamina D (1,25D) es el activador endógeno más potente del receptor de la vitamina D (VDR) para ejercer la gran cantidad de acciones biológicas de la vitamina D, incluido el mantenimiento de la homeostasis mineral y la salud ósea. Sin embargo, se demostró que la 25-hidroxitamina D (25D) también puede unirse al VDR con acciones sinérgicas con la 1,25D para la activación del VDR.

En el año 1974, Knutson y col. describieron por primera vez que la 25D se inactivaba por una enzima mitocondrial, la 25 D-24-hidroxilasa. A lo largo de los últimos años se ha demostrado que la actividad 24-hidroxilasa corresponde al CYP24A1 y que CYP24A1 cataliza la inactivación tanto de 25D como de 1,25D, llevada a cabo a través de un proceso de cinco pasos hacia una serie de productos 24 y 23 hidroxilados, que lleva a la producción del metabolito inactivo, hidrosoluble, de cadena lateral truncada –el ácido calcitroico– que se excreta principalmente por la vía biliar.

Durante muchos años se creyó que la 1,25D controlaba sus propios niveles a través de dos mecanismos, la supresión de su propia síntesis y la estimulación de su propia degradación a través de la inducción de la expresión del gen CYP24A1, presente en la mayoría de los tejidos que responden a la vitamina D. Sin embargo, los animales *knockout* para el CYP24A1 mostraron niveles marcadamente elevados de 1,25D, hipercalcemia y nefrocalcinosis, con un 50% de mortalidad perinatal; esto destaca no solo la importancia de dicha enzima en la prevención contra la toxicidad de la vitamina D, sino la relativa relevancia de la inhibición de la 1,25D sobre su propia síntesis.

En el año 2011, por primera vez, Schillingmann y col. describen –en varias pequeñas cohortes de pacientes con diagnóstico de hipercalcemia infantil idiopática– la presencia de mutaciones inactivantes del CYP24A1. Se identificaron a partir de entonces varias mutaciones de pérdida de función del gen CYP24A1. Estas mutaciones fueron identificadas en niños con hipercalcemia infantil, seguido por una historia de larga evolución de episodios de hipercalcemia y formación de cálculos renales, que eventualmente progresaban a nefrocalcinosis e insuficiencia renal, y también en adultos con hipercalcemia e hipercalciuria de larga data en ausencia de hiperparatiroidismo, malignidad o enfermedad granulomatosa que estimularan la producción de 1,25D.



Si bien la confirmación del diagnóstico de hipercalcemia por inactivación de CYP24A1 ocurre por análisis genético de la mutación de dicho gen, la presencia de hipercalcemia, hipercalciuria, niveles suprimidos de PTH y elevados de 1,25D, con niveles normales o discretamente elevados de 25D, en ausencia de malignidad o enfermedades granulomatosas, debería hacer sospechar esta entidad nosológica e implementar estrategias terapéuticas para evitar la hipercalcemia persistente y, de esta manera, prevenir la progresión de la enfermedad a la nefrocalcinosis o al daño renal.

Tratamiento. ¿Vitamina D2? ¿Vitamina D3? ¿Megadosis o dosis continua?

Beatriz Oliveri

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas. INIGEM (UBA-CONICET), Hospital de Clínicas José de San Martín

Los niveles suficientes de vitamina D (VD), evaluados por su marcador nutricional: el metabolito 25-hidroxivitamina D (25OHD), son fundamentales para la regulación del metabolismo fosfocálcico y la salud ósea en todas las edades. También se han asociado con disminución del riesgo de mortalidad general y de la incidencia de varias patologías (enfermedades autoinmunes, infecciosas, cardiovasculares, metabólicas), aunque los niveles óptimos de 25OHD para estas acciones no clásicas serían superiores.

La alta prevalencia mundial y en la Argentina de hipovitaminosis D ha llevado a recomendaciones y guías sobre las dosis y diferentes esquemas de suplementación con VD. Se observa una gran variabilidad en el aumento de los niveles de 25OHD luego de administrarla, dependiendo de tipo de VD administrada: ergocalciferol (D2) o colecalciferol (D3), de la dosis, el esquema de administración, el índice de masa corporal, los niveles basales de 25OHD, la edad e incluso, en investigación actual, la influencia de varios polimorfismos, entre ellos los de las enzimas relacionadas con la metabolización de VD y su proteína transportadora (VDBP).

Los esquemas terapéuticos son varios y deben ser adecuados a cada paciente; la suplementación con D2 y D3 puede ser diaria o semanal y, si elegimos períodos de intervalo mayor (mensual, bimestral), la forma de VD para administrar es D3 con vida media superior. Las dosis varían según los niveles basales de 25OHD. Si el paciente presenta niveles de deficiencia, se utilizarán dosis de carga mayores durante 2-3 meses hasta alcanzar los niveles óptimos, y luego dosis de mantenimiento que pueden ser diarias o intermitentes, para conservarlos. En situaciones especiales (obesidad, uso de medicamentos que promuevan mayor metabolización/excreción VD, hemodiálisis), las dosis sugeridas son mayores. La VD presenta una ventana metabólica amplia, que permite administrar dosis relativamente altas (10.000 UI/día) sin riesgo de hipercalcemia u otras manifestaciones de toxicidad.

Es un tema de controversia en la actualidad si la suplementación con dosis diarias de VD es equivalente a la que utiliza dosis mayores de forma intermitente. En los tejidos que no poseen el sistema de captación de 25OHD megalina-cubilina, no solo serían importantes los niveles de 25OHD alcanzados, sino también los niveles circulantes de la vitamina D madre. Incluso con relevancia de las concentraciones de fracciones libres de VD y de 25OHD, como sustrato para la conversión al metabolito activo: 1,25(OH)₂D, fundamentalmente para sus acciones extraesqueléticas. Los niveles deberían ser constantes y estar disponibles en concentraciones óptimas, las que se obtendrían preferentemente con esquemas continuos.

Un metanálisis reciente de estudios en adultos mayores, con megadosis únicas (300.000-600.000 UI/anales), dosis superiores a 100.000 UI (100.000-150.000) por intervalos mayores de un mes (cada 3-4 meses), para evaluar el efecto sobre mortalidad, fracturas y/o caídas, ha demostrado el fracaso de estos esquemas en disminuir dichos riesgos.

Es fundamental la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados para completar adecuadamente el análisis de las diferentes dosis y esquemas de administración sobre la salud ósea y general.

Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Relation with phenotype and genotype

Frank Rauch

Shriners Hospital for Children and McGill University, Montreal, Quebec, Canadá

Osteogenesis Imperfecta (OI) is the most prevalent heritable bone fragility disorder in children. It has been known for three decades that the majority of individuals with OI have mutations in COL1A1 or COL1A2, the two genes coding for collagen type I alpha chains, but in the past 10 years defects in at least 17 other genes have been linked to OI. Almost all individuals with a typical OI phenotype have a mutation in one of the currently known OI-related genes. The therapeutic goals in OI vary with phenotype and mobility status. Children with mild OI (OI type I) may have similar levels of physical activity as their

healthy peers. Therefore, orthopedic and rehabilitation treatments in mild OI are typically limited to fracture management. In this context, medical follow-up chiefly serves to screen for complications, such as vertebral compression fractures. In contrast, moderate to severe OI (OI types other than OI type I) is often associated with long-bone deformities, scoliosis and reduced mobility, creating the need for orthopedic and rehabilitation interventions. Regarding medical treatment, intravenous bisphosphonate therapy is the most widely used medical approach. This has a marked effect on vertebra in growing children and can lead to vertebral reshaping after compression fractures, but there is little effect of bisphosphonate therapy on the development of scoliosis. Bisphosphonate treatment decreases long-bone fracture rates, but such fractures still occur frequently despite therapy. It is thus obvious that more effective medical approaches are required to treat OI. Apart from bisphosphonates, bone resorption can also be inhibited with denosumab, a drug based on an antibody that recognizes a surface protein of osteoclasts. A few case series have been published on the use of denosumab in children with OI type VI (caused by SERPINF1 mutations) and in patients with OI caused by COL1A1 or COL1A2 mutations. As the genetic defect underlying OI primarily affects the osteoblast, it is intuitively appealing to attempt therapy with stimulators of bone formation. A randomized controlled trial on teriparatide in adults with OI showed increased bone density in mild OI and less effect in moderate to severe OI. Another approach to stimulate bone formation is through antibody-mediated sclerostin inhibition. However, clinical experience with sclerostin antibody treatment of OI has not yet been reported. In conclusion, bisphosphonates are still the main treatment modality in OI. Although newer treatment approaches hold promise, their safety and efficacy in OI is not yet established.

Aspectos moleculares de la acción tiroidea a nivel óseo

Claudia G. Pellizas

CIBICI-CONICET, Dpto Bioq. Clínica-Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Nacional de Córdoba

El hueso es un tejido exquisitamente sensible y arquetipo de la acción de la hormona tiroidea (HT) activa: triyodotironina (T3). A este nivel, la T3 demuestra un papel crítico durante el desarrollo y crecimiento lineal, así como en el recambio óseo y mantenimiento en el hueso adulto. La tirotoxicosis (exceso de hormonas tiroideas) es una causa demostrada de osteoporosis secundaria, y una anormal señalización de HT ha sido recientemente identificada como un factor de riesgo de osteoartritis. Los modelos de ratones genéticamente modificados han reproducido fielmente trastornos genéticos en seres humanos, revelando la compleja relación fisiológica entre la regulación central del estado tiroideo y las acciones periféricas de las HT. Los estudios en ratones mutantes también han establecido el paradigma de que T3 ejerce acciones anabólicas durante el crecimiento y catabólicas en el hueso adulto. Así, el esqueleto representa un sistema fisiológico ideal en el que caracterizar el transporte de HT, su metabolismo y acción, durante el desarrollo, la adultez y la respuesta a lesiones.

La comprensión de la acción tiroidea a nivel óseo implica el conocimiento de: a) la fisiología tiroidea, b) la fisiología esquelética, c) las células blanco esqueléticas y los mecanismos de señalización tiroidea (acciones de tirotrófina –TSH– y T3 en condrocitos, osteoblastos y osteoclastos), d) ratones genéticamente modificados (con blanco en la señalización a través de TSH y T3, en el desarrollo y crecimiento óseos, y en el hueso adulto), e) las consecuencias esqueléticas de las mutaciones en la señalización en los seres humanos (TSH, receptor de TSH, receptores de HT tipos α y β), f) el estado tiroideo y el desarrollo del esqueleto (consecuencias óseas del hipotiroidismo y la tirotoxicosis, resistencia a la acción de las HT), g) el estado tiroideo y el mantenimiento óseo (marcadores de recambio, densidad mineral ósea, riesgo de fractura) y h) la osteoartritis y variación génica de señalización tiroidea.

Si bien el conocimiento de la compleja acción de la economía tiroidea sobre el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis mineral y ósea ha sido comprendido por las consecuencias de los trastornos tiroideos, es crucial considerar la edad del paciente (y de los animales en estudios experimentales), como también el estado madurativo en la mujer adulta (premenopáusico y posmenopáusico).

El análisis futuro de la acción de T3 en líneas celulares óseas proveerá nuevas evidencias acerca de mecanismos moleculares célula-específicos y permitirá identificar otros blancos terapéuticos para enfermedades crónicas degenerativas como osteoporosis y osteoartritis.

Referencias: 1) Pellizas CG, et al. Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas. En: Calandra R y Barontini M (eds.). Fisiología Molecular y Clínica Endocrinológica. Buenos Aires: Eli Lilly Interamérica; 2015, p. 499-517. 2) Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev.* 2016; 37:135-87. 3) Xing W, et al. Thyroid hormone receptor β 1 signaling is critically involved in regulating secondary ossification via promoting transcription of the *Ihh* gene in the epiphysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310:E846-E854. 4) Cardoso LF, et al. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58:452-63. 5) Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J.* 2013; 2:3-13.



Los mecanismos fisiológicos de iniciación de la calcificación ósea y dental. Alteraciones que causan la fisiopatología de la hipofosfatasa y las calcificaciones vasculares

José Luis Millán

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, CA 92037

La calcificación de los tejidos esqueléticos y dentales es un proceso complejo que se inicia dentro de vesículas de la matriz (MV) producidas por los condrocitos y osteoblastos para luego expandirse a la matriz colágena extracelular. Dentro de estas vesículas, la enzima PHOSPHO1 hidroliza fosfocolina produciendo fosfato inorgánico (Pi) para la formación de hidroxiapatita. El transportador de fosfato 1 (PiT-1) también contribuye a este proceso por medio de la incorporación de Pi producido en el espacio extravascular por la acción enzimática de la fosfatasa alcalina (TNAP) y de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1) usando como sustrato el ATP extracelular. Una vez producidos, los cristales de hidroxiapatita crecen y rebalsan los confines de la membrana vesicular para expandirse en el espacio extravascular donde su propagación sobre la matriz colágena está determinada por las concentraciones de pirofosfato inorgánico (PPi) y de osteopontina fosforilada (p-OPN), dos potentes inhibidores de la calcificación. La TNAP cumple aquí la función primordial de hidrolizar PPi (y desfosforilar p-OPN) para permitir la propagación de la calcificación en los tejidos óseos y dentales. La hipofosfatasa (HPP) es causada por mutaciones hipomórficas en el gen *ALPL* que codifica la TNAP. La consiguiente deficiencia funcional de TNAP en pacientes y ratones con HPP lleva a la acumulación de PPi extracelular, lo que causa el raquitismo y la osteomalacia característicos de esta enfermedad, así como a los defectos de la dentina, el cemento y el esmalte dental. Los bebés con las formas más graves de HPP también sufren ataques epilépticos causados por una deficiencia de fosfato de piridoxal (PLP, vitamina B6) en el sistema nervioso central (SNC). El PLP es otro sustrato natural de la TNAP que necesita ser desfosforilado a piridoxal (PL) para ser absorbido a través de las membranas citoplasmáticas para luego ser refosforilado a PLP en el SNC. Este paso de desfosforilación está comprometido en HPP, lo que explica la deficiente absorción de PL y la concentración deficiente de PLP en el SNC; esto lleva a una deficiencia en la síntesis de neurotransmisores (ácido γ -aminobutírico, serotonina, glutamina), lo cual explica en parte los ataques epilépticos. Tanto los déficits de mineralización ósea y dental como los ataques epilépticos son corregidos por el tratamiento de reemplazo enzimático utilizando una TNAP recombinada que se une en forma específica a la hidroxiapatita, la asfotasa alfa. Pero existen aún aspectos de la HPP que no se corrigen con este tratamiento y cuya fisiopatología desconocemos, tales como la craneosinostosis, la nefrocalcinosis, la inflamación y la hiperalgia. Las alteraciones en el coeficiente ATP/adenosina y los resultantes cambios en la señalización purinérgica podrían ser parte de la explicación bioquímica de estos procesos. También se desconoce el motivo de la mejoría rápida de la fuerza muscular experimentada por los pacientes en tratamiento; aún no ha sido evaluado el posible riesgo cardiovascular del tratamiento con asfotasa alfa en adultos con HPP y comorbilidades que manifiestan calcificaciones vasculares.

VIERNES 28 DE OCTUBRE

Retardo en la consolidación de las fracturas

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

Aproximadamente un 10% de los pacientes fracturados presentan retardo o falta de consolidación.

Esto puede deberse a varios factores, y entre los más comunes están la conminución, la infección, una fijación inadecuada, tumores, falta de aporte sanguíneo, trastornos metabólicos y enfermedades concomitantes.

Algunos medicamentos han sido implicados en la patogenia. Es difícil encontrar un criterio uniforme en la literatura o entre los cirujanos ortopédicos, pero puede decirse que, si luego de 6-8 semanas de inmovilizada o intervenida la fractura no aparecen claros signos radiológicos de formación de un buen callo, se está ante un retardo de la consolidación. Otros requieren intervalos más largos (hasta 6 meses) para diagnosticar esta complicación. El costo anual del manejo de cada caso de falla en la formación del callo se estima en 16.000 dólares.

En esta conferencia se analiza el proceso biológico de la cicatrización ósea, los mecanismos implicados en el retardo de consolidación en pacientes añosos, y se mencionan los fármacos utilizados para el manejo médico del problema (vitamina D, calcitriol, hidroxiapatita microcristalina, hormona paratiroidea y ranelato de estroncio). Finalmente se muestran 3 casos con buena respuesta al tratamiento médico.

Osteomalacia oncogénica

Silvia Karlsbrum

Coordinadora de la Sección Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Hospital Durand. Médica de planta de Cicerno

Es un síndrome paraneoplásico cuya presentación clínica incluye dolor óseo, muscular, y fracturas óseas que pueden acompañarse de pérdida de altura y peso. Esto último se atribuye a una ingesta nutricional escasa y pérdida de la masa muscular que genera estado de debilidad. Este síndrome es causado por tumores endocrinos muy pequeños secretantes fundamentalmente de factores fosfatúricos denominados fosfatoininas, y en especial el factor FGF23. La identidad bioquímica de esta enfermedad se caracteriza por hipofosfatemia, hiperfosfatúria, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D3 normal o baja y FGF23 plasmático elevado. Debido a la falta de conocimiento de la enfermedad, el tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es muy prolongado. Si esta condición se establece antes del cierre de los platillos de crecimiento, se manifiesta raquitismo. El primer caso fue reportado por Mc. Cance, quien describió a un paciente con dolor, debilidad muscular y marcha anormal asociado a una hipofosfatemia severa. Los síntomas se resolvieron completamente con la extirpación de un tumor que se diagnosticó en el fémur. Andrea Prader fue la primera en reconocer este síndrome como resultado de una sustancia raquitizante que luego se denominó fosfatoinina, al describir a una niña de 11 años que presentó un raquitismo severo en el curso de un año asociado a hipofosfatemia severa y función renal normal. Se le diagnosticó un tumor de células gigantes en una costilla y al extirparlo hubo un alivio inmediato del raquitismo. Desde esta primera asociación se publicaron 337 casos en el mundo. Con respecto a la fisiopatología de la enfermedad, el 85% del fósforo se reabsorbe en el TC proximal renal mediante tres cotransportadores Na-P. Además es regulado por hormonas, fundamentalmente PTH, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D2 y fosfatoininas como FGF23. La PTH ejerce una acción inhibitoria sobre el cotransportador NTP2 aumentando la excreción urinaria de fósforo. El factor FGF23 se une a su receptor FGF1 y lleva a una menor transcripción del cotransportador NTP2 y mayor excreción urinaria de fósforo. Esta acción es dependiente de la PTH. Weddner y Folpe propusieron una clasificación basada en la histología y designaron a los tumores como tumores mesenquimáticos fosfatúricos. El diagnóstico más frecuente ha sido hemangiopericitomas, pero en la serie han incluido sarcomas, hemangiomas, fibromas osificantes, granulomas, osteoblastomas y tumor de células gigantes. Se producen en tejidos como el hueso y su conducta es benigna en la mayoría de los casos. La presentación maligna o con metástasis es poco frecuente, menor del 5% y el diagnóstico histopatológico no los diferencia dada su apariencia benigna. La inmunomarcación es positiva para FGF23 en el 70% de estos tumores. Es importante el examen físico de todo el esqueleto que incluya cabeza, extremidades y cavidad oral, ya que los tumores son pequeños y se pueden localizar además en mandíbula. Las pruebas funcionales como ^{18}F FDG-PET/TC y el centellograma con octeotride ayudan a identificar el tumor que puede presentar receptores de somatostatina. También son útiles la RX, la TC y/o la RMN para confirmar la imagen anatómica con el fin de localizar el tumor. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor con márgenes amplios para evitar recidivas. La resección completa es curativa y se acompaña de un rápido alivio de los síntomas. La normalización posquirúrgica de la hipofosfatemia confirma el diagnóstico.



Rol de los ácidos biliares sobre la absorción intestinal de calcio

Ana María Marchionatti

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Los ácidos biliares (AB) y sus sales son los componentes más importantes de la bilis y cruciales para la absorción de grasas y vitaminas liposolubles pero, además, pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades tales como colestasis hepática, enfermedad de Alzheimer, arterosclerosis, obesidad, trastornos metabólicos, etc. Por su carácter anfipático, se comportan como detergentes; esta propiedad es, en muchos casos, la principal causa del desencadenamiento de enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Los AB primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y transportados al intestino donde, por acción enzimática de la flora intestinal, se transforman en ácidos biliares secundarios como el deoxicólico (DXC) y el litocólico (LCA). En el colon, también por acción bacteriana, se forma el ácido ursodeoxicólico (UDCA), considerado AB terciario.

Aunque está bien documentado que los AB producen estrés oxidativo, hay poca información acerca del efecto que ellos producirían sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} (AICa). En los últimos años, varios estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio (Rivoira y col. 2012) demostraron que la sal sódica del DXC disminuye la AICa en forma global. También se puso en evidencia que este AB alteraría la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial afectando el metabolismo redox del enterocito por inhibición de actividades de las oxidoreductasas del ciclo de Krebs. Por su parte, algunos estudios posteriores (Rodríguez y col. 2013 y 2016) han demostrado que el UDCA incrementa la AICa en pollos y ratas, efecto contrario al observado por el DXC. El tratamiento combinado de UDCA y DXC neutraliza ambas respuestas, probablemente porque el UDCA bloquea la apoptosis en los enterocitos maduros y previene los efectos adversos del DXC impidiendo así la inhibición de la absorción intestinal del catión.

En relación con el LCA, por ser un ligando del receptor de vitamina D, planteamos como hipótesis que también podría estimular la AICa y neutralizar el efecto inhibitorio causado por el DXC sobre el metabolismo de los AB. Los resultados obtenidos recientemente han demostrado que el LCA por sí solo no modifica la AICa, pero la protege contra los efectos adversos causados por el DXC y evita la reducción del movimiento transcelular de Ca^{2+} mediante el bloqueo del estrés oxidativo y de la apoptosis desencadenados por dicho AB, normalizando la expresión génica y proteica de las moléculas implicadas en el movimiento del catión desde el lumen hasta la sangre.

En conclusión, podemos decir que estos AB poseen efectos adversos y benéficos sobre la AICa, ya que el DXC disminuye la absorción del catión, efecto prevenido por el UDCA y evitado por el LCA; por lo tanto, los dos últimos podrían ser utilizados como posibles herramientas terapéuticas para mejorar la AICa bajo condiciones oxidantes.

Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis

John A. Kanis

Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Although the diagnosis of the disease relies on the quantitative assessment of bone mineral density (BMD), which is a major determinant of bone strength, the clinical significance of osteoporosis lies in the fractures that arise. In this respect, there are some analogies with other multifactorial chronic diseases. For example, hypertension is diagnosed on the basis of blood pressure whereas an important clinical consequence of hypertension is stroke.

Because a variety of non-skeletal factors contributes to fracture risk, the diagnosis of osteoporosis by the use of BMD measurements is at the same time an assessment of a risk factor for the clinical outcome of fracture. For these reasons there is a distinction to be made between the use of BMD for diagnosis and for risk assessment. Since BMD forms but one component of fracture risk, accurate assessment of fracture risk should take into account other readily measured indices of fracture risk that add information to that provided by BMD.

A large number of additional risk factors for fracture have been identified. For the purposes of risk assessment, interest lies in those factors that contribute significantly to fracture risk over and above that provided by bone mineral density measurements or age.

The FRAX algorithms, developed by the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases at Sheffield, integrate the weight of clinical risk factors for fracture risk, with or without information on BMD, and have been developed by the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases at Sheffield,

UK. The risk factors comprise age, sex, low body mass index, previous fragility fracture, parental history of hip fracture, glucocorticoid treatment, current smoking, alcohol intake 3 or more units daily, rheumatoid arthritis and other secondary causes of osteoporosis. The output of FRAX is the 10-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture.

The use of clinical risk factors in conjunction with BMD and age improves sensitivity of fracture prediction without adverse effects on specificity. The performance of FRAX is enhanced by the use of BMD tests, but FRAX without BMD has a predictive value for fractures that is comparable to the use of BMD alone. The availability and access to densitometry in many countries is low, so that a major advantage of FRAX is the ability to assess fracture risk where BMD is unavailable.

Fracture probability varies markedly in different regions of the world. Thus, the FRAX models need to be calibrated to those countries where the epidemiology of fracture and death is known. Models are currently available for 58 countries across the world.

The question arises how to use FRAX to determine who should be targeted for treatment (i.e. to determine an intervention threshold). The most common approach is to recommend treatment in women with a prior fragility fracture and to reserve the use of FRAX to those without a prior fracture. If a prior fracture is an indication for treatment, then women (without fracture) but a fracture probability that is equivalent or higher also merit treatment. Such age-specific thresholds have been now adopted in more than 20 countries.

Tratamientos secuenciales para la osteoporosis

Silvina Mastaglia.

Investigadora adjunta del CONICET. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA

Las fracturas por fragilidad ósea constituyen una de las causas más importantes de comorbilidad y mortalidad mundial. En las últimas dos décadas, las opciones terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis aumentó significativamente. En la actualidad, los medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis pueden agruparse en dos categorías: los anticatabólicos y los anabólicos. Los primeros incrementan la resistencia ósea por disminución del remodelado óseo mientras que los segundos lo hacen a través del aumento de la masa ósea como resultado de un incremento total del remodelado óseo (la fase de formación es de mayor magnitud que la de resorción).

Los medicamentos anticatabólicos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis son los bifosfonatos y denosumab (Dmab), un inhibidor del receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANKL). La teriparatida (PTH₁₋₃₄ recombinante humana [TTPD]) es un potente promotor de la formación ósea, reservado su uso para pacientes con osteoporosis establecida y grave. En vista de la actual discusión sobre el uso prolongado de los tratamientos anticatabólicos y de las recomendaciones de los organismos regulatorios de indicar TTPD por un tiempo no mayor de 24 meses, el tratamiento de los pacientes con osteoporosis establecida y severa requiere en muchos casos esquemas secuenciales.

Tanto Dmab como TTPD son medicamentos eficaces y seguros para el tratamiento de la osteoporosis, pero ambos se asocian a una pérdida rápida de la masa ósea posterior a la interrupción de su administración. A la luz de los conocimientos actuales, el orden en que se administran estos potentes medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis parecería condicionar su efecto sobre la masa ósea.

Recientemente, Leder y col¹ comunicaron los resultados del estudio *DATA-switch*, el cual evaluó el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el remodelado óseo en un grupo de mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento secuencial para osteoporosis. El trabajo presentó tres ramas de estudio: las mujeres que recibieron por 2 años TTPD y pasaron a Dmab, aquellas que recibieron primero Dmab y continuaron con TTPD y el grupo combinado que recibió TTPD-Dmab seguido por Dmab. El primer grupo fue el que mostró una mejor respuesta en la DMO de columna lumbar (+18,3%) seguido por el grupo combinado (+16%) y por último el grupo que recibió Dmab-TTPD (+14%). En la DMO de fémur total, el grupo combinado presentó la mejor respuesta, mostrando un incremento del 8,6%, seguido por TTPD-Dmab (+6,6%) y por Dmab-TTPD (+5,0%) a los 48 meses del estudio.

La importancia clínica de este estudio radica en que muestra que el orden en cual se administra un medicamento anabólico seguido por un anticatabólico o viceversa parecería incidir, al menos, en la respuesta alcanzada en la DMO, pero se requieren estudios futuros que evalúen la reducción del riesgo de fracturas conforme al orden de administración de estos potentes medicamentos.

Referencias: 1) Leder BZ, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-switch study): extension of a randomized controlled trial. *The Lancet* 2015; 384:1147-55.



HR-pQCT en distintas patologías: correlación con DXA

María Belén Zanchetta

Coordinación médica, docente y de investigación, IDIM. Profesora adjunta, cátedra de Osteología, Universidad del Salvador

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura con una consiguiente disminución de la resistencia ósea.

La densitometría (DXA) es el método de elección para realizar el diagnóstico de osteoporosis, evaluar la eficacia del tratamiento y estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, muchas fracturas ocurren en mujeres con masa ósea densitométrica normal. Además, las mejoras densitométricas explican solo una parte de la eficacia antifractura de los tratamientos osteoactivos. Parte de las limitaciones de la técnica pueden adjudicarse a la medición planar y no volumétrica y a su imposibilidad de diferenciar entre el compartimento cortical y trabecular.

El concepto actual que se busca entender y llegar a medir es el de calidad ósea. Este nuevo concepto incluye la microarquitectura ósea, las propiedades de los materiales y también la masa ósea. La microarquitectura ósea es la distribución del volumen óseo en el espacio tridimensional.

A su vez, la microarquitectura está determinada por las variaciones y estímulos mecánicos. Esta adaptabilidad de la microarquitectura ósea permite un considerable ahorro del material óseo necesario para soportar el peso de un individuo.

La tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) es un nuevo método de imagen que permite evaluar *in vivo* la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia. La HR-pQCT puede discriminar entre estas poblaciones de pacientes evidenciando que la microarquitectura ósea se deteriora en la osteopenia y la osteoporosis. Un reciente trabajo multicéntrico, del que fuimos parte, demuestra que la evaluación de la arquitectura ósea puede identificar pacientes con antecedentes de fractura no identificados por la medición de la masa ósea densitométrica.

¿En qué situaciones clínicas hipotéticas podría ayudar la medición de la arquitectura ósea?

- Para discriminar en la población de mujeres con osteopenia quienes tienen su arquitectura comprometida con riesgo de fractura y dirigir el tratamiento.

- En mujeres sin respuesta a los tratamientos instituidos. Por ejemplo, pacientes en tratamiento crónico con bifosfonatos, sin mejora densitométrica y sin antecedentes de fractura. En este contexto puede ser útil conocer la arquitectura para tomar decisiones terapéuticas.

- En mujeres sanas premenopáusicas con baja masa ósea sin factores de riesgo para decidir conducta terapéutica. Se ha observado que ciertas mujeres con baja masa ósea pueden tener la arquitectura conservada, lo que implica que poseen poca masa ósea pero bien distribuida espacialmente.

- En pacientes que se fracturan, en quienes la magnitud del traumatismo es difícil de establecer y que presentan densidad ósea normal. El conocimiento de la arquitectura ayudaría a discriminar si la fractura se debió solo al impacto o a las condiciones óseas, y guiar el tratamiento.

Este nuevo método en continua evolución puede ayudar a ver más allá en situaciones que causan dificultades clínicas, especialmente cuando hay divergencias entre la clínica y la densitometría. También puede ser una herramienta valiosa para entender los efectos en la estructura ósea de muchas enfermedades y de las distintas intervenciones terapéuticas.

Sarcopenia: definición e impacto

Oswaldo Daniel Messina

Médico reumatólogo y osteólogo. Miembro del Board of Directors International Osteoporosis Foundation (IOF)

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y de la fuerza, con riesgo aumentado de padecer caídas, discapacidad física, calidad de vida deficiente y mayor mortalidad. El grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas de edad avanzada (EWGSOP) elaboró una definición clínica práctica y criterios diagnósticos de consenso acerca de la sarcopenia relacionada con la edad. Y recomienda utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente para su diagnóstico. La justificación del uso de dos criterios es la siguiente: la fuerza muscular no depende exclusivamente de la masa muscular y la relación entre fuerza y masa no es lineal. Por lo tanto, la definición exclusiva de sarcopenia en relación con la masa muscular es demasiado estrecha y podría tener una utilidad clínica limitada. El término dinapenia resulta más adecuado para describir la pérdida de fuerza y función muscular asociadas a la edad.

El diagnóstico se basa en el criterio 1 más el criterio 2 o 3.

1. Masa muscular baja
2. Menos fuerza muscular
3. Menor rendimiento físico.

SÁBADO 29 DE OCTUBRE

Baja masa ósea constitucional o patológica en mujeres premenopáusicas

Mónica Lucía Drnovsek

Metabolismo Mineral Óseo. División Endocrinología, Hospital "J.M. Ramos Mejía"

A diferencia de la posmenopausia, cuando el diagnóstico de osteoporosis se establece sobre la base de estudios epidemiológicos que demuestran la existencia de un correlato entre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura, en la premenopausia la relación entre la baja masa ósea (BMO) y el riesgo de fractura es menos categórico. A igual DMO, el riesgo de sufrir una fractura en las mujeres premenopáusicas sanas es mucho menor que para las posmenopáusicas. El valor predictivo de la DMO en la fractura por fragilidad en la mujer joven es poco claro. Por lo tanto, constituye un desafío poder diferenciar la BMO constitucional de la BMO patológica.

La distribución de la masa ósea en la población joven sana sigue la curva de Gauss. El 15% y el 2% de las mujeres sanas premenopáusicas tendrán valores de DMO 1 o 2 desvíos estándar (SD) por debajo de la media, representando la variación normal de la DMO. En estos casos, la BMO refleja un bajo pico de masa ósea genéticamente predeterminado y no una pérdida ósea excesiva luego de haberlo alcanzado. La microarquitectura ósea es normal y el riesgo absoluto de fractura es extremadamente bajo. La mayoría de estas mujeres presentan masa ósea estable a lo largo de la premenopausia.

Debido a la falta de relación entre la DMO y el riesgo de fractura en la premenopausia, el diagnóstico de BMO patológica no debe basarse únicamente en parámetros densitométricos, sino también en datos clínicos, tales como antecedentes personales de fracturas por fragilidad y la presencia de enfermedades subyacentes y/o uso de fármacos que producen pérdida de la masa ósea. El 50% de las mujeres premenopáusicas con BMO patológica tienen un Z-score $\leq -2,0$ SD en la DMO. Es importante considerar que la DMO evaluada por DXA mide la densidad ósea areal en lugar de volumétrica, por lo que puede subestimar la verdadera DMO en personas pequeñas. En estos casos sería útil la medición de la densidad mineral ósea volumétrica por tomografía computarizada cuantitativa.

La osteoporosis idiopática es un trastorno poco común, de etiología incierta, que se caracteriza por la presencia de fracturas por fragilidad en mujeres jóvenes sin causas detectables de pérdida de masa ósea.

Existe también un grupo de mujeres por lo demás sanas y sin antecedentes de fractura que presentan BMO, en las cuales ha sido demostrado mediante estudios no invasivos de la microarquitectura ósea el deterioro de ésta. Algunos autores consideran que se trataría de una etapa asintomática de la osteoporosis idiopática de la premenopausia. Las determinaciones seriadas de la DMO mostrarían pérdida progresiva de la masa ósea. En cuanto a las determinaciones de los marcadores óseos de remodelación en este grupo de pacientes, los resultados no son concluyentes. Algunos investigadores encontraron aumento de los niveles séricos de TRAP5b (fosfatasa ácido tartrato-resistente), sin cambios en NTX urinarios y CTX séricos. Otros encontraron aumento de los marcadores óseos de resorción NTX y CTX, y P1NP y FAL ósea normales.

En las mujeres premenopáusicas, la evaluación clínica con el apoyo de estudios de laboratorio permitirá identificar a aquellas con riesgo de pérdida de masa ósea, orientando su estudio hacia las condiciones médicas que ocasionan una BMO patológica. En esta población se indica la realización de una DMO por DXA.

Osteoporosis en la premenopausia: causas secundarias

María Diehl

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

La osteoporosis secundaria se caracteriza por la presencia de baja masa ósea, alteración de la microarquitectura y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, en el contexto de una enfermedad o medicación asociada a la pérdida ósea.

Más del 50% de las mujeres jóvenes con osteoporosis premenopáusica presenta una o más causas secundarias y por lo tanto es importante su estudio.

La lista de enfermedades relacionadas con la pérdida ósea es extensa. Incluye aquellas patologías que puedan afectar el desarrollo esquelético o el pico de masa ósea, situaciones asociadas a deficiencia estrogénica como las alteraciones hipotálamo-hipofisarias y la anorexia nerviosa, endocrinopatías como el síndrome de Cushing y el hipertiroidismo, trastornos del metabolismo del calcio, diabetes, malabsorción intestinal asociada a enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística



o cirugías, enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, hepatopatías, trastornos hematológicos, renales e infección por virus de la inmunodeficiencia humana, entre otras.

Los glucocorticoides son los fármacos que con mayor frecuencia producen osteoporosis secundaria. Otros medicamentos también pueden asociarse a pérdida ósea, como los agonistas de GnRH, los inhibidores de la aromataasa, el acetato de medroxiprogesterona, la heparina, el exceso de vitamina A, las tiazolidindionas y algunos antiepilépticos, antirretrovirales y quimioterápicos.

La evaluación debe comenzar por un interrogatorio y examen físico detallados. Es importante contar con información sobre los antecedentes personales o familiares de fracturas o litiasis renal, amenorrea o deficiencia estrogénica, embarazo y lactancia recientes, hábitos alimentarios, consumo de tabaco o alcohol, actividad física, síntomas gastrointestinales, patologías previas, cirugías y medicación. El examen físico puede identificar signos de hipercortisolismo, hipertiroidismo, enfermedades del tejido conectivo, entre otras alteraciones, y permite sospechar la posibilidad de una fractura vertebral en caso de pérdida de talla.

Los estudios de laboratorio detectan causas secundarias que muchas veces no son clínicamente evidentes, como el hiperparatiroidismo, el hipoestrogenismo, la enfermedad celíaca, otras enfermedades malabsortivas, la deficiencia de vitamina D, el exceso de hormona tiroidea, las gammopatías monoclonales, la hipercalcúria y las alteraciones renales, entre otras. Los marcadores del remodelado óseo pueden ser útiles para evaluar el recambio óseo basal, el riesgo de pérdida ósea y la respuesta al tratamiento.

La densitometría ósea se recomienda en mujeres premenopáusicas con fracturas por fragilidad o ante causas conocidas de pérdida ósea u osteoporosis secundaria.

Las radiografías permiten evaluar alteraciones óseas asociadas a la enfermedad de base y detectar fracturas vertebrales que pueden ser asintomáticas.

La biopsia ósea está indicada ante la sospecha de mieloma múltiple o mastocitosis sistémica y puede ser de utilidad para descartar otras patologías óseas como la osteomalacia.

Es fundamental descartar causas secundarias en mujeres premenopáusicas con osteoporosis mediante una historia clínica minuciosa y estudios complementarios, ya que la evolución depende en gran medida del tratamiento de la enfermedad de base y de la disminución o suspensión de fármacos asociados a pérdida ósea cuando sea posible.

Alternativas terapéuticas

Alicia Bagur

Directora Médica Mautalen Salud e Investigación

Las alternativas terapéuticas disponibles para mejorar la masa ósea en las mujeres jóvenes y en etapa fértil deben ser analizadas en cada caso con mucha prudencia. Las indicaciones dependerán de si la paciente presenta una baja masa ósea idiopática, sin fracturas óseas, o una osteoporosis idiopática con fracturas o una osteoporosis secundaria.

En el primer grupo, la causa es habitualmente genética y se observa un pico de masa ósea por debajo de lo deseable. La indicación se basa en recomendaciones generales con el objetivo de mejorar los hábitos de vida. Se indica una ingesta de calcio entre 1000-1200 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día o la dosis necesaria para mantener un adecuado nivel 25OHD (óptimo: mayor de 30 ng/ml). Se aconseja sumar una actividad física regular con predominio aeróbico y reducir los hábitos que puedan perjudicar al hueso, como cafeína, alcohol y tabaco. Peris y col. describen que el tratamiento con calcio, vitamina D, ejercicio físico y recomendaciones de hábitos saludables mejora la densidad mineral ósea (DMO) tanto en la columna lumbar como en la cadera. Actualmente se considera que, para esta población, las medidas descritas son suficientes ya que las mujeres jóvenes tienen estímulo estrogénico, mayor masa muscular, menor remodelado óseo y menor número de caídas que las mujeres posmenopáusicas.

Sin embargo, en las pacientes con osteoporosis primaria en quienes las fracturas son frecuentes, Cohen y col. postulan que el tratamiento con 20 µg/día de teriparatida incrementa un 10,8% la DMO de la columna lumbar, 6,2% el fémur total y 7,6% el cuello de fémur, luego de dos años de tratamiento. La respuesta densitométrica, bioquímica y por biopsia ósea en otros estudios ha sido adecuada. Aproximadamente el 19% de las pacientes no responde al tratamiento y su suspensión produce un paulatino descenso de la DMO en todas las áreas esqueléticas.

En situaciones concretas donde existe pérdida de masa ósea, los bifosfonatos han demostrado ser eficaces para mejorar la DMO. Dado que se acumulan en el hueso y al no existir estudios durante el embarazo, su uso debe ser cuidadoso. Varios estudios realizados en animales han demostrado transferencia placentaria y afectación del desarrollo esquelético fetal. Se contraindica el embarazo durante la administración tanto de esta familia de fármacos como de teriparatida.

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) están contraindicados en las mujeres premenopáusicas debido al bloqueo de los receptores estrogénicos que producen.

En aproximadamente el 50% de las mujeres con disminución de la DMO durante la premenopausia se diagnostica una enfermedad o medicación que la provoca, por lo tanto se denomina osteoporosis secundaria. Dichas causas deben ser investigadas y el tratamiento se destinará a la enfermedad de base, con lo cual frecuentemente el hueso hace una recuperación espontánea.

Una masa ósea baja en la premenopausia no tiene el mismo riesgo de fracturas que en las mujeres posmenopáusicas, lo que permite una actitud cauta al indicar el tratamiento. En la osteoporosis secundaria, el tratamiento es el de la causa que la produce. El uso de fármacos para osteoporosis queda limitado a situaciones de alto riesgo de fracturas o pérdida rápida de DMO.

No existen guías específicas para premenopausia sino recomendaciones dentro de las guías para osteoporosis posmenopáusica por lo cual se debe individualizar, de acuerdo con la experiencia, el mejor tratamiento para cada paciente.