



## COMUNICACIONES LIBRES

### CL01. Tratamiento de fracturas post denosumab: seguimiento a largo plazo

Clifton Goldney D; Pelegrin C; Jerkovich F; Zanchetta MB

IDIM (Instituto de Investigaciones Metabólicas), CABA, Argentina

**INTRODUCCIÓN:** El denosumab (dmab) es un potente antiresortivo, su mecanismo de acción resulta en un efecto reversible post suspensión. En los últimos años se ha reportado una rápida pérdida ósea y riesgo de fracturas vertebrales múltiples por rebote de la resorción ósea posterior a su suspensión (RAVFs), con una incidencia de hasta un 10% en quienes no reciben tratamiento luego de la discontinuación del denosumab. Las recomendaciones para el tratamiento de las RAVFs sugieren antiresortivos potentes (Zoledronato o dmab), teriparatide (TPT) o una combinación de dmab y TPT. Sin embargo, aún no existe suficiente evidencia con respecto a cuál es el mejor tratamiento, ni de su efecto más allá de los 12 meses.

**OBJETIVOS:** Describir las características clínicas de los pacientes que presentaron RAVFs, la evolución clínica, densitométrica y bioquímica durante el seguimiento del tratamiento post fractura (RT) en un período de 24 meses.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo. Incluimos pacientes en seguimiento en nuestro centro, con RAVFs, definiendo a las mismas como: fracturas clínicas ocurridas luego de 7 meses de la última aplicación del dmab o a fracturas vertebrales morfológicas nuevas constatadas en la radiografía de control. Excluimos fracturas patológicas de causa secundaria. Se revisaron historias clínicas informatizadas, registrándose: nuevas fracturas, DMO de columna lumbar, cuello femoral y cadera total, crosslaps séricos (CTX), osteocalcina (BGP), fosfatasa alcalina ósea (FAO) al momento del inicio del RT, y luego de 24 meses.

**RESULTADOS:** Incluimos 8 mujeres en seguimiento por RAVFs (edad media:  $67,6 \pm 4,3$  años). Las mismas fueron tratadas con Dmab por 24 meses (rango 11-42). El 25% presentaba antecedentes de fracturas pre dmab y el 75% había recibido bifosfonatos previamente. En el 87,5% las fracturas fueron clínicas, y en el 62,5% múltiples. Sólo 1 paciente (12,5%) había recibido tratamiento con bifosfonatos luego de la suspensión del dmab. Luego de 24 meses de RT con dmab (n=4), TPT (n=3) y Zoledronato (n=1) no encontramos una diferencia densitométrica estadísticamente significativa en ninguna de las regiones estudiadas. La Tabla 2 ilustra el cambio densitométrico a 24 meses desde RT con los distintos tratamientos implementados. Con respecto a los marcadores óseos (MRO) se observó una disminución significativa de los CTX 87% ( $p 0,03$ ) y de la FAO 64% ( $p 0,04$ ) luego de dos años de tratamiento con dmab, observándose el mayor cambio durante los primeros 12 meses. En el caso tratado con Zoledronato los MRO descendieron un 73% y 70% respectivamente luego de 24 meses. En cuanto al grupo TPT, aumentaron durante el 1º año y posteriormente disminuyeron, sin alcanzar un cambio significativo. Ninguna paciente presentó una nueva fractura vertebral durante el seguimiento. **CONCLUSIONES:** En nuestro grupo de pacientes no observamos cambios densitométricos estadísticamente significativos con ninguno de los tratamientos utilizados. Dichos resultados podrían deberse al escaso número de pacientes. Sin embargo, cabe destacar que MRO disminuyeron significativamente con dmab y que ninguno de los pacientes presentó una nueva fractura durante el seguimiento a 24 meses. Hasta donde llega nuestro conocimiento este es el primer trabajo que muestra resultados del tratamiento de las RAVFs a largo plazo y consideramos fundamental realizar estudios con un número mayor de pacientes para definir el mejor tratamiento de las RAVFs.

**Tabla 1.** Comparación de la densidad mineral ósea basal vs 24 meses con los distintos tratamientos.

<b>Grupo Teriparatide</b>					
	N	Basal	24 meses	% cambio (media)	P
Lumbar	3	0,801 ± 0,024	0,863 ± 0,107	+7,7%	0,330
CF	3	0,657 ± 0,060	0,667 ± 0,061	+1,5%	0,205
CT	3	0,714 ± 0,015	0,735 ± 0,007	+2,9%	0,177
<b>Grupo Denosumab</b>					
	N	Basal	24 meses	% cambio (media)	P
Lumbar	3	0,849 ± 0,020	0,868 ± 0,036	+1,9%	0,260
CF	4	0,745 ± 0,056	0,749 ± 0,072	+0,4%	0,932
CT	4	0,791 ± 0,028	0,790 ± 0,029	-0,2%	0,941
<b>Ácido Zoledrónico</b>					
	N	Basal	24 meses	%cambio	P
Lumbar	1	0,823	0,864	+5%	-
CF	1	0,704	0,708	+0,6%	-
CT	1	0,738	0,767	+3,9	-

### **CL02. Naringina bloquea el deterioro óseo producido por el estrés y el síndrome metabólico experimental**

Rivoira María Angélica<sup>1</sup>, Rodríguez Valeria<sup>1</sup>, Rivarola María Angélica<sup>2</sup>, Picotto Gabriela<sup>1</sup>, Díaz de Barboza Gabriela<sup>1</sup>, Brun Lucas<sup>3</sup>, Mir Franco<sup>2</sup>, Suárez Marta<sup>2</sup>, Tolosa de Talamoni Nori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Cátedra de Fisiología Animal, FCEFyN, INICSA (CONICET-UNC), <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Argentina

Recientemente hemos demostrado que el tratamiento con naringina (NAR), antioxidante natural, evita los efectos deletéreos en la microarquitectura ósea de ratas que consumen una dieta rica en fructosa (DRF), modelo animal experimental de síndrome metabólico (SM). Es bien conocido que muchos de los pacientes que cursan con SM están bajo los efectos de estrés crónico ambiental. El objetivo de este trabajo fue evaluar las alteraciones en huesos largos en el modelo de SM agravado por el estrés crónico y comprobar si NAR puede prevenir tales alteraciones esqueléticas. Ratas Wistar machos adultas se dividieron en: 1) ratas con SM (controles): alimentadas con DRF al 10% (P/V) en el agua de bebida, 2) ratas con SM y estrés crónico, 3) ratas con SM tratadas con NAR (40 mg NAR/kg de p.c.) y 4) ratas con SM y estrés crónico tratadas con NAR. El estrés crónico fue variable, aleatorio e impredecible, en el cual el estresor varió en tipo, intensidad y duración. Se midieron parámetros bioquímicos sistémicos, peso corporal y circunferencia de cintura. Los parámetros histomorfométricos se midieron en tibia proximal y se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en fémur y tibia. Se evaluó el estrés oxidativo en médula ósea de fémur. En secciones histológicas de tibia se realizó el conteo de adipocitos y osteocitos. Se empleó ANOVA/Bonferroni para análisis estadístico. Los resultados mostraron que las ratas SM+estrés presentaron menor peso corporal y mayores niveles de corticosterona sérica comparadas con los de las ratas SM; el tratamiento con NAR normalizó esos parámetros. La osteocalcina sérica y el volumen óseo de las tibias proximales fueron menores en las ratas SM comparados con los de los otros grupos. Las ratas SM+estrés presentaron aumento en la separación trabecular con respecto a los de los demás grupos. El tratamiento con NAR aumentó el espesor trabecular tanto en ratas SM como en ratas



SM+estrés, y evitó el incremento de la separación trabecular en las ratas SM+estrés. La DMO de tibia de animales SM fue menor que la correspondiente en los otros grupos. NAR aumentó la DMO de fémur en ratas SM y SM+estrés. El estrés incrementó el n° de adipocitos/mm<sup>2</sup> en tibias de ratas SM. NAR disminuyó los adipocitos en ratas SM y en ratas SM+estrés. El n° de osteocitos/mm<sup>2</sup> fue menor en ratas SM en comparación con los otros grupos. En médula ósea de ratas SM+estrés, el contenido de GSH total fue menor al de las ratas SM. NAR incrementó el GSH total y disminuyó el contenido de  $\cdot\text{O}_2^-$  en animales SM y SM+estrés. La actividad de catalasa en los animales SM fue menor en comparación con la de los demás grupos. En conclusión, el tratamiento con NAR evita parcialmente el deterioro óseo producido por el SM en ausencia y presencia de estrés y la expresión de moléculas asociadas con el estrés oxidativo en médula ósea.

### **CL03. Matrices nanofibrosas nanocompuestas con y sin proteína de potencialidad osteogénica, para ingeniería tisular ósea**

Gonzalez Mellian E<sup>1</sup>, Camal Ruggieri IN<sup>1</sup>, Speroni F<sup>1</sup>, Santiago O<sup>1</sup>, Stur M<sup>1,2</sup>, Renou SJ<sup>3</sup>, Olmedo DG<sup>3,4</sup>, Rivero G<sup>5</sup>, Abraham GA<sup>5</sup> y Feldman S<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>LABOATEM. Fac. Cs. Med. UNR; <sup>2</sup>Cát Diagnóstico por Imágenes. FCM; <sup>3</sup>UBA. Fac. Odontología. Cát. Anatomía Patológica. Buenos Aires. Argentina; <sup>4</sup>CONICET Buenos Aires. Argentina; <sup>5</sup>INTEMA UNMdP

El objetivo de este trabajo fue obtener, caracterizar y evaluar la potencialidad osteogénica de matrices (M) nanofibrosas nanocompuestas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y nanopartículas de hidroxiapatita (nHAp) con y sin osteostatina (OST) inmovilizada en su superficie. Las M se obtuvieron por electrohilado de soluciones de PCL con nanopartículas de nHAp en ácido acético glacial. Se efectuó una modificación superficial de M con solución alcalina, incrementando su hidrofiliidad. Las M se esterilizaron con ácido peracético y radiación UV, y se almacenaron a T° ambiente en bolsas de polietileno selladas bajo vacío. Las M se caracterizaron fisicoquímica y morfológicamente. Se efectuó inmovilización de OST en la mitad de las M, en buffer fosfato salino, obteniendo las MO. Para los ensayos in vivo, en 12 conejos hembras New Zealand (4 meses) se realizó un defecto óseo de 10 mm  $\varnothing$  en c/hueso parietal de la calota. En el defecto del lado izquierdo (grupos experimentales-E), se implantó M ó MO (grupo E-M ó E-MO) mientras que en el defecto contralateral derecho no se implantó ninguna matriz (grupo control-C). Se realizaron controles clínicos (Cli) diarios 7, 15, 30 y 90 días post-cirugía: estado general (EG), temperatura corporal (Tc) y cicatrización de la herida quirúrgica (Ch). Se realizaron estudios bioquímicos (EB) en todos los animales de los grupos experimentales, anexándose un grupo de 6 animales como controles absolutos bioquímicos: se analizaron hemograma y transaminasas séricas ALAT y ASAT a 0, 15, 30 y 90 días (reactivos Wiener, test de Kruskal Wallis). Luego de practicar la eutanasia a los 90 días, se hicieron estudios tomográficos (ET), tomógrafo Toshiba Activon 16 canales, con adquisición isotrópica, filtro especial para estructuras óseas y para partes blandas, realizándose reconstrucción 3D de las calotas. Se realizaron evaluaciones histopatológicas (EHP) de las muestras obtenidas por desmineralización, coloreadas con H&E y tricómico de Masson. Resultados: la caracterización físico química y morfológica de M verificó la formación de estructuras fibrosas uniformes. La medición de ángulo de contacto indicó la disminución de la hidrofobicidad de PCL de 130° a 98° con el tratamiento alcalino. Cli: EG de todos los E fue comparable a C desde día 1. Tc de E-M y E-MO vs C sin diferencias estadísticamente significativas (38.5 – 39.5°C), Ch de todos los E completada a los 13 $\pm$ 2 días, sin fenómenos inflamatorios. EB sin diferencias significativas intergrupales en ningún tiempo para ninguna variable. ET de E-M y E-MO brindaron evidencias de zonas compatibles con tejido mineralizado, sin retracción del tejido circundante huésped, (vs C para ambos grupos que mostró muy pequeñas zonas difusas con leve incremento de densidad). La

densidad de E-MO vs E-M fue significativamente más alta. En HEP no se observó infiltrado inflamatorio asociado a los biomateriales evaluados. Respecto a la neoformación ósea, en los C se evidenció escasa neoformación tanto en la periferia como en el centro del defecto. El mismo cuadro se observó en E-M. En cambio, E-MO mostró una tendencia a la neoformación ósea tanto en la periferia como en la zona central del defecto. Asimismo, en los grupos E-M y E-MO se observaron espacios negativos correspondientes al biomaterial con células gigantes multinucleadas asociadas, en menor cantidad que en el grupo E-M. Futuros estudios, permitirían reconfirmar a MO como potencial matriz regeneradora de tejido óseo

#### **CL04. Dinámica paradójica de los marcadores de recambio óseo y falta de ganancia ósea luego de un año de Teriparatide (TPTD)**

Soraide E<sup>1</sup>, Santagada J<sup>1</sup>, Abdala R<sup>2</sup>, Fradinger E<sup>2</sup>, Schwartz N<sup>1</sup> y Frigeri A<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Htal Gral de Agudos Dr. Teodoro Alvarez; <sup>2</sup>IDIM

La TPTD incrementa el remodelado con la característica dinámica de la ventana anabólica, donde los marcadores de formación (MF) preceden y predominan sobre los de resorción (MR). Esto resulta en los incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) mayores al 3 % descriptos en más del 90 % de los pacientes tratados. Con el uso extendido de la droga, hasta un 16.7 % de pacientes evidenciaron falta de un neto incremento de la DMO al final del tratamiento (tto).

CASO: Mujer de 53 años, menopausia reciente, con fractura (fx) a bajo impacto de 2 costillas y ambas muñecas; asma (corticoides vía nasal), safenectomía bilateral, sin historia familiar de osteoporosis (OP). IMC 23.8. Laboratorios de rutina y metabolismo mineral normales, descartando causas secundarias (tabla). La DMO (T-score) fue en CL - 2.2, cuello femoral (CF) -2.7 y cadera (C) -3.0. Un HRpQCT evidenció una afectación leve-moderada de la microarquitectura (marq) trabecular y cortical en tibia. La probabilidad a 10 años de fx mayor y de C fue del 9.8 y 4.4 % respectivamente. Debido a la edad y al deterioro de la marq, se decidió iniciar TPTD (10/2017).

Entre 8/17 y 2/18 intercurrió con dolor severo de MMII, que involucró secuencialmente ambas rodillas y tobillos; en las RMN: edema óseo progresivo y migratriz en rodillas, tobillos y retropié, que se interpretó como edema transitorio de la medula ósea. Por su fisiopatología se planteó rotar a bifosfonatos, lo que se desestimó por evolución favorable con descarga.

Los MR evidenciaron incrementos de mayor magnitud que el resto de los marcadores de remodelado (MRO): CTx 1946 pg/ml, FAO: 36 ug/L y osteocalcina 83.5 ng/ml. Al año de tto con TPTD, la DMO se mantuvo estable (2.5 %, 3.8 % y 1.7% para CL, CF y C respectivamente vs basal y TBS 1.238) lo mismo que un nuevo HRpQCT. El remodelado alcanzó su cenit y el CTx continuó en aumento (2157 pg/ml).

Por dorsalgia se solicitó una RMN: aplastamiento del platillo superior de D11, con herniación discal intraesponjosa sin edema óseo y un centellograma óseo fue normal. Ante el elevado nivel de CTx y la falta de ganancia ósea suspendimos la TPTD (11/18) e indicamos ácido zoledrónico (AZ) 5 mg (12/2018). Al año de este tto, la DMO se incrementó un 3.9 %, 11 % y 5.6 % en CL, CF y C respectivamente vs basal; TBS 1.209.

En 2022, a 3 años de la dosis de AZ, la DMO mostró estabilidad en CL y ganancia del 4.5% en C vs 2019 y TBS 1.277. Rx de raquis estable. Se mantuvo una conducta expectante.

CONCLUSIONES: El estudio de los MRO permite identificar tempranamente a los pacientes que no responden a un tto. En este caso, el incremento inicial del remodelado sugirió una respuesta satisfactoria a la TPTD; luego, el aumento precoz y excesivo de la resorción probablemente impidió la creación de la ventana anabólica, lo que podría correlacionarse con la falta de ganancia ósea observada. Nos planteamos si el edema transitorio de la medula ósea, la edad y/o la menopausia reciente tuvieron algún rol



en el desarrollo de esta dinámica, pues la paciente carecía de los factores predictores descriptos para respuesta insatisfactoria.

Descartamos que la falta de respuesta densitométrica haya sido aparente (por incremento del área), dado que se acompañó de estabilidad de los parámetros de la microarquitectura ósea.

Este caso evidencia la importancia de caracterizar la dinámica de los MRO bajo TPTD, que, de ser inadecuada, podría impedir la oportunidad osteoformadora de la droga.

**Tabla. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

	9/2017 Basal	1/2018 A 3 m TPTD	5/2018 A 7 m TPTD	10/2018 A 12 m TPTD	11/2018 A 13 m TPTD	12/2018 A 25 días susp TPTD	3/2022 sin tto
<b>CTX</b> pg/ml (556 +/- 226)	542	<b>949</b>	1946	2157	<b>2372</b>	879	231
<b>FAL</b> UI/L (30-120)	<b>122</b>	144	145	<b>156</b>	148	153	60
<b>FAO</b> ug/L (h 21.3)	18.8	33.8	36	<b>47.2</b>	30.8	-	-
<b>OC</b> ng/ml (11- 43)	20.7	66	83.5	<b>124</b>	117.8	93	-
<b>PTH</b> pg/ml (10-65)	20.4	18.4	9.3	14.7	-		33.9
<b>Ca</b> mg/dl (8.8-10.5)	9.7	10.1	10.4	10.2	9.9	10.1	9.8
<b>P</b> mg/dl (2.5-4.5)	3.6	3.9	3.6	4	4.5	4	3.6
<b>Ca ur</b> mg/24h	232	-	-	206	-	-	31
<b>25(OH)D</b> ng/mL	30.1	18.4	32	22.5	-	37	32.6

#### **CL05. Estudio de biocompatibilidad ósea de implantes dentales de titanio y de zirconia**

Sandoval MJ<sup>1</sup>, Cutini PH<sup>1</sup>, Mirotti G<sup>2</sup>, Sezin M2, Ibañez JC<sup>2</sup>, Massheimer VL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INBIOSUR (CONICET-UNS), Dto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur.

<sup>2</sup>Carrera de Especialización en Implantología Oral. Fac. Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Círculo

En odontología, en particular en Argentina, el mercado de los implantes mayoritariamente comprende a los implantes de titanio (Impl-Ti). En la actualidad se propone como alternativa el empleo de material cerámico, particularmente la zirconia, basado en su alta biocompatibilidad con los tejidos periimplantarios, elevada resistencia a la tracción, al desgaste, a la corrosión y gran dureza, propiedades que favorecería la oseointegración. Además, no produce alergias y presenta menor tendencia de contaminación bacteriana. El objetivo de este trabajo fue estudiar y comparar la biocompatibilidad ósea entre los implantes de titanio (Impl-Ti) y los implantes de zirconia (Impl- Zr) empleando cultivos primarios de osteoblastos (OB) coincubados con Impl-Ti o bien, OB coincubados con Impl-Zr. Específicamente se evaluó adhesión, viabilidad celular y actividad metabólica de los OB. Se demostró que luego de 72 h de cultivo, la adhesión celular a los Impl- Zr fue 2,7 veces mayor ( $p < 0,01$ ) respecto a los Impl-Ti ( $6400 \pm 350$  vs  $2400 \pm 205$  cel/cm<sup>2</sup>, Impl-Zr vs Impl-Ti). No se observaron diferencias en la viabilidad celular de los OB

adheridos sobre cada tipo de implante, ni en las monocapas remanentes que rodean al dispositivo. Para evaluar la actividad metabólica de la monocapa de OB sobre la cual estaban dispuestos los implantes se seleccionaron los parámetros: actividad fosfatasa alcalina (FAL, ensayo espectrofotométrico); depósito de colágeno en matriz extracelular (tinción rojo sirio); mineralización de la matriz (tinción con rojo de alizarina). Se ensayaron tiempos de cultivos de 14 a 21 días. Respecto de los Impl-Ti, se detectó una reducción del 63% respecto al control en la actividad FAL ( $210 \pm 25,2$  vs  $76 \pm 8,4$  U $\times 10^{-3}$ /mg prot, control vs Impl-Ti respectivamente,  $p < 0,02$ ); una disminución del 30% en el depósito de colágeno ( $p < 0,01$ ) y una reducción del 13% en la mineralización ( $p < 0,02$ ) de la matriz. En cambio, la presencia de los Impl-Zr no modificó la capacidad de los OB para mineralizar ni para secretar colágeno, observándose solamente una leve disminución de la actividad FAL ( $210 \pm 25,2$  vs  $185 \pm 17,2$  U $\times 10^{-3}$ /mg prot, control vs Impl-Zr respectivamente,  $p < 0,05$ ). Estos resultados sugieren un aletargamiento de la actividad osteoblástica en presencia de los Impl-Ti. Se evaluó si dicha alteración fuera transiente. Para ello, luego de 14 días de cultivo se retiraron los implantes y se midió la actividad FAL en la monocapa de OB a los 7 días posteriores al retiro de los dispositivos. Los OB que habían estado en contacto con los Impl-Ti recuperaron la actividad enzimática a nivel del control, mientras que los OB que estuvieron en contacto con los Impl-Zr no solo recuperaron la actividad FAL sino que la incrementaron en un 75% respecto al control ( $p < 0,01$ ). En conclusión, los resultados presentados sugieren una mejor biocompatibilidad ósea de la zirconia respecto al titanio, lo que podría representar un beneficio para la oseointegración.

#### **CL06. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en una población de adultos mayores y relación con factores de riesgo**

Rengifo MB; Ridolfo NA; Faingold MC; Mingote E; Sedlinsky C

Unidad Asistencial César Milstein

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** Las fracturas osteoporóticas (FO) aumentan su prevalencia después de los 50 años y ésta crece a medida que el individuo envejece. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de FO, la ocurrencia de refracturas, identificar los factores de riesgo y evaluar la proporción de pacientes que recibieron tratamiento antiosteoporótico antes de la primer FO en nuestra población de adultos mayores. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes  $\geq 65$  años con osteoporosis (OTP), que fueron evaluados en el servicio de endocrinología de nuestra institución en el periodo 2018-2022. Se evaluaron historias clínicas para la obtención de antecedentes de FO, de factores de riesgo para las mismas y del uso de tratamiento antiosteoporótico prefractura. Los datos fueron cargados a una base de datos de Excel. Se excluyeron pacientes con fracturas secundarias a traumatismos y metástasis. Se utilizó el software RStudio para el análisis estadístico, se describen las variables cuantitativas como media y desvío estándar; y las cualitativas se expresaron con porcentajes. Se aplicó test de Chi cuadrado para variables categóricas y T de Student para numéricas comparando el grupo de pacientes fracturados vs no fracturados. Las asociaciones se consideraron significativas si  $p < 0,05$ . Se estableció un intervalo de confianza del 95%. **RESULTADOS:** Se incluyeron 365 pacientes, 94,7% ( $n = 346$ ) eran mujeres, con una edad media de 75,5 años. 35% ( $n = 127$ ) presentaron FO y un 29% de estos, ( $n = 37$ ) refractura. La edad media de presentación de la primer fractura fue a los 70.4 años siendo las más frecuentes observadas la de muñeca (31.3%) y vertebral (29.1%). La mayoría de los pacientes que presentaron su segunda fractura lo hicieron *después de los 2 años* de la primera (56%), a una edad media de 74.6 años, siendo la más frecuente la fractura vertebral en un 32.4%. El 96% de los pacientes fracturados presentaron factores de riesgo como el tabaquismo (41.3%), glucocorticoides (24.7%), menopausia temprana (18%), enfermedad celiaca (8%) e hipercalciuria (5.7%) entre los más re-

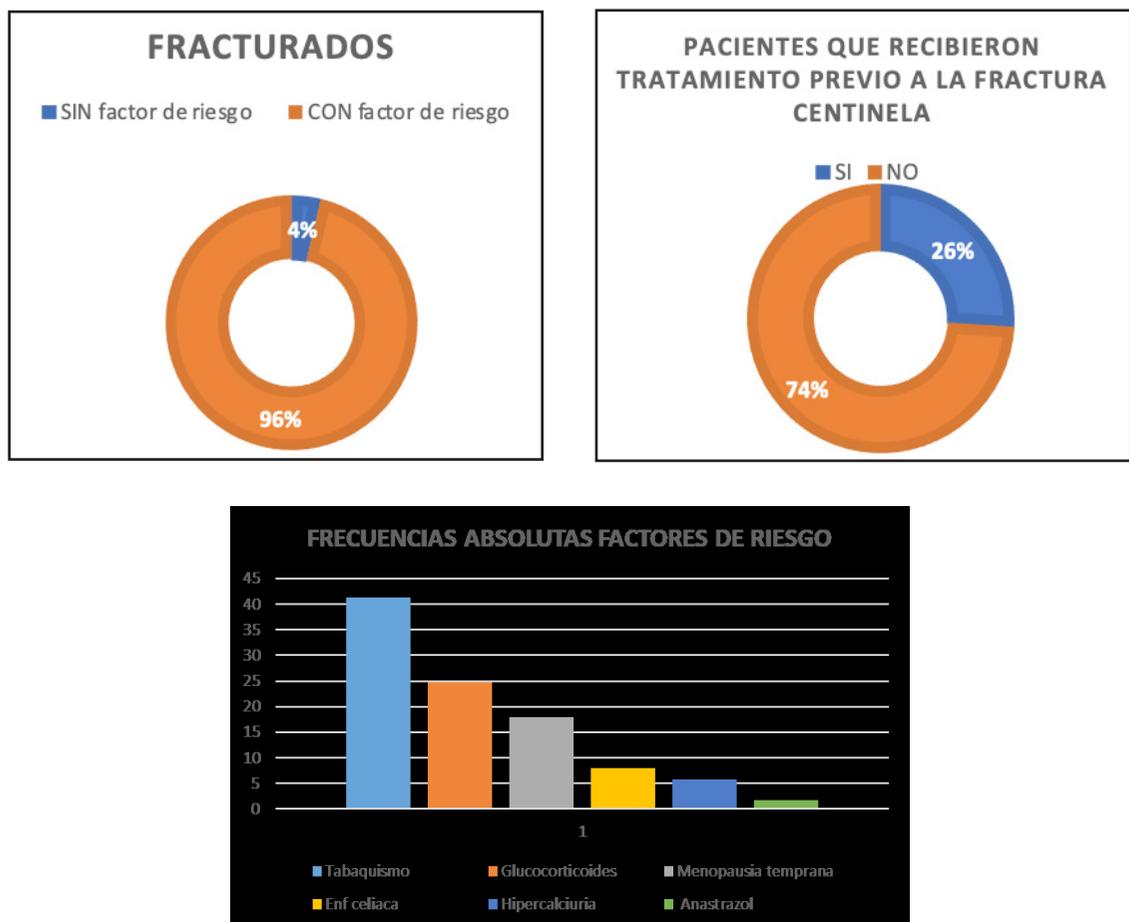


levantes. El 74% (n= 94) de los pacientes fracturados no recibió tratamiento osteoactivo previo a la fractura; el 26% de los pacientes (n= 33) se encontraban bajo tratamiento (Fig 1). El 90.9 % de los pacientes en tratamiento recibieron bifosfonatos, siendo el ibandronato, el fármaco más frecuentemente empleado en un 42.4 %, seguido por risedronato (30.3%). Ninguno recibió tratamiento con fármacos anabólicos.

**CONCLUSIONES:** El aumento del riesgo de fractura con el envejecimiento y la presencia de refracturas a largo plazo tiene fuertes implicancias en el desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a evitar la morbimortalidad asociada a las mismas.

En nuestro estudio, el 35% de los pacientes con OTP presentó una fractura y un tercio de estos presentaron una refractura. La mayoría de los pacientes presentaron factores de riesgo clínicos de fractura. El 74% de los pacientes con FO no recibieron tratamiento anti-osteoporótico previo a la fractura centinela, lo que representa un déficit terapéutico remarcable. A diferencia de otras series, en nuestra población se observó una mayor cantidad de refracturas después de los 2 años de la FO centinela. Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos destacar su carácter retrospectivo y su muestra pequeña.

Figura 1.



**CL07. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico cirugía vs seguimiento**

Salerni HH

Consultorio de investigación clínica EMO, CABA, Argentina

La historia natural del hiperparatiroidismo primario (HPP) ha cambiado presentándose en la forma clásica, leve asintomático, normohormonal y normocalcémico (HPPN.) Este último es una entidad de diagnóstico creciente y presenta las mismas complicaciones que las formas clásicas: osteoporosis, fracturas, litiasis renal etc aún cuando los pacientes persistan normocalcémicos por largos periodos. Su abordaje es similar a las otras variantes de la enfermedad siendo la cirugía el único procedimiento curativo. OBJETIVO: Comparar la evolución en DMO y parámetros de laboratorio en hiperparatiroidismo primario normocalcémico entre aquellos que fueron operados (CX) y los que permanecieron en seguimiento (SE) durante el primer año del diagnóstico o la cirugía. MATERIAL y METODOS 19 pacientes con HPPN 2 pre menopáusicas y 17 posmenopáusicas 9 CX  $57 \pm 11.4$  años y 10 en SE  $64.6 \pm 6.9$ . Ambos grupos CX vs SE no difirieron significativamente al diagnóstico en edad *Ca sérico*  $10.2 \pm 0.42$  vs  $9.90 \pm 0.29$ , *Ca iónico*  $5.09 \pm 0.34$  vs  $5.09 \pm 0.20$  *PTH*  $85.26 \pm 14.63$  vs  $81.06 \pm 10.33$   $\beta$  crosslap  $492.88 \pm 180.07$  vs  $452.20 \pm 183.61$ . *DMO Tscore RL*  $-1.42 \pm 1.55$  y  $-1.35 \pm 1.03$  *CF*  $-1.20 \pm 1.02$  vs  $-1.75 \pm 0.55$ . Test de T. Todos fueron evaluados con 25OHD superior a 30ng/ml. RESULTADOS: La DMO mejoro en RL en CX  $2.88 \pm 2.52$  y empeoro  $-2.74 \pm 2.52$  en SE p: 0.0002. En cuello femoral aumento en CX  $3.98 \pm 3.16$  y disminuyo en SE  $-0.22 \pm 5.53$  p: 0.0743. Se verifico además una disminución significativa en los operados de la calcemia total, calcio iónico PTH y  $\beta$  cross lap que explica el incremento de la DMO. Mientras aquellos en seguimiento permanecieron sin cambios Test de T apareadas Tabla1. DISCUSION: La cirugía mejoró significativamente la DMO en raquis y los parámetros de laboratorio mientras el seguimiento mantuvo estables dichos valores. En la literatura esta referido que además de las complicaciones clásicas los HPPN y los hipercalcémicos presentan hipertensión y trastornos del metabolismo de la glucosa en proporción similar y se ha relacionado los eventos cardiovasculares al incremento de la calcemia y a una acción directa de PTH. La cirugía es un procedimiento seguro, el único curativo y con mejor relación costo beneficio y que a largo plazo disminuiría el riesgo cardiovascular.

Tabla 1	OPERADOS		P	NO OPERADOS		P
PTH	$85.25 \pm 14.62$	$36.64 \pm 12.40$	0.0004	$81.06 \pm 10.33$	$87.13 \pm 14.53$	NS
CALCIO	$10.14 \pm 0.42$	$9.67 \pm 0.11$	0.0061	$9.90 \pm 0.28$	$9.77 \pm 0.30$	NS
Calcio iónico	$5.09 \pm 0.34$	$4.6 \pm 0.48$	0.011	$5.09 \pm 0.20$	$5.19 \pm 0.19$	NS
$\beta$ Cross Lap	$505.43 \pm 190.67$	$327.86 \pm 151.13$	0.015	$450.11 \pm 194.62$	$528.22 \pm 241.81$	NS

**CL08. Alta frecuencia de síntomas agudos y persistentes con Zoledronato endovenoso: Estudio de vida real**

M. Esparza Ramírez, M.F. Carballo, I. Pineda, V. Longobardi, R. Gorris, W. Sandoval, N.E. Sire, R. Abdala, F. Jerkovich, M. González Pernas, M.B. Zanchetta

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

Introducción: El ácido zoledrónico (ZOL) es el bifosfonato nitrogenado más potente. El mismo se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis y otras osteopatías a una dosis de 5 mg EV en forma anual. Si bien es una medicación bien tolerada, se han descrito hasta un 44% de efectos adversos de fase aguda (1) en ensayos clínicos, sin embargo, los datos en la vida real son escasos.



**Objetivo:** describir los efectos adversos de fase aguda y su frecuencia, luego de la infusión de ZOL y analizar si existe alguna diferencia de acuerdo con el número de infusiones.

**Método:** en esta comunicación se describen los resultados de los primeros 6 meses de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional, para caracterizar los efectos adversos de fase aguda asociados a ZOL. Los pacientes que recibieron ZOL 5mg EV de acuerdo con el protocolo institucional de infusión, por osteoporosis u otras osteopatías, fueron invitados a participar del estudio. Luego de dar su consentimiento, recibieron un cuestionario electrónico sobre los posibles efectos adversos vinculados al ZOL (google form) al 3er y 7mo día de la infusión. Para el análisis de los resultados, los síntomas fueron divididos en 3 grupos: fiebre (temperatura  $>37^{\circ}$ ), musculoesqueléticos (ME) (mialgias, artralgias, dolor óseo) y generales (malestar, fatiga, cefalea, escalofríos, mareos). De acuerdo con el tiempo de aparición de los síntomas se clasificaron en: agudos, cuando iniciaron en las primeras 72 horas; persistentes, si se prolongaron hasta el 7mo día; y tardíos si aparecieron luego del 3er día de la infusión. Para analizar las diferencias entre el número de infusiones, se utilizó test Pearson's chi cuadrado comparando los pacientes que recibían la primera vs segunda o subsecuentes infusiones.

**Resultados:** de 220 pacientes que recibieron ZOL, 108 pacientes accedieron a participar, 92 completaron la encuesta del 3er día, 74 la del 7mo día, y 70 ambas. 92% fueron mujeres, edad media ( $\pm$  SD)  $66.7 \pm 9.2$ . De los 70 pacientes que respondieron ambas encuestas, los síntomas agudos presentados fueron: fiebre (18%), ME (53%) y generales (67%). Los síntomas persistentes: fiebre (4%), ME (30%), y generales (49%). Un 10% de los pacientes tuvieron síntomas ME y generales tardíos. Los síntomas agudos fueron más frecuentes luego de la primera vs segunda o sucesivas infusiones para ME ( $p$  0.004) y generales ( $p$  0.001), así como los síntomas generales persistentes ( $p$  0.008) (tabla). La intensidad media de todos los síntomas fue de 5,6 en una escala del 1 al 10. El 90% de los pacientes respondió que accederían a recibir ZOL nuevamente si fuera necesario.

**Conclusión:** Tanto los síntomas agudos como los persistentes fueron muy frecuentes. En esta población, la persistencia de los síntomas luego del 3er día es considerable, principalmente para los síntomas generales y ME. La mayoría de los síntomas fueron más frecuentes luego de la primera infusión. Si bien las reacciones adversas agudas fueron frecuentes, la mayoría de los pacientes respondió que accedería a recibir ZOL nuevamente.

**Tabla.** Frecuencia y características de los síntomas.

Tiempo	Síntomas	Total (n=70)	1 <sup>ra</sup> infusión (n=36)	2 <sup>da</sup> o infusiones posteriores (n=34)	$p$ Comparación entre la 1 <sup>ra</sup> vs 2 <sup>da</sup> o infusiones posteriores
Síntomas Agudos	Fiebre	13 (19%)	7 (19%)	6 (18%)	0.847
	ME	37 (53%)	25 (69%)	12 (35%)	0.004
	General	47 (67%)	31 (86%)	16 (47%)	0.001
Síntomas persistentes	Fiebre	3 (4%)	2 (6%)	1 (3%)	0.522
	ME	21 (30%)	14 (40%)	7 (21%)	0.095
	General	34 (49%)	23 (64%)	11 (34%)	0.008
Síntomas tardíos	Fiebre	1 (1%)	0	1 (3%)	0.486
	ME	7 (10%)	3 (8%)	4 (12%)	0.706
	General	7 (10%)	3 (8%)	4 (12%)	0.706

**CL 9. Estudio de matrices poliméricas con aplicación en Ingeniería de Tejido Óseo**

Hurtado Cuba A, Belluzo S, Oberti TG, Fernandez JM

1. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM) UNLP-CIC. 2. Grupo Macromoléculas, INIFTA, UNLP-CONICET

La Ingeniería de Tejido óseo (ITO) es una ciencia interdisciplinaria que utiliza diversos materiales, entre ellos polímeros, para generar matrices o scaffolds que sirvan de soporte para las células y, una vez implantado en el sitio de lesión, promueva y guíe la reparación del hueso. Para ello, los materiales deben reunir ciertas características para ser aptos en la aplicación mencionada y de esta manera constituir una alternativa al tratamiento de la lesión, evitando las desventajas de los métodos tradicionales. En este trabajo estudiamos un grupo de materiales formados a partir de la combinación de un polímero natural (Quitosano) y un copolímero sintético formado por los monómeros fumarato de diisopropilo, benzoato de vinilo y N,N-dimetilaminoetil metacrilato, utilizando ácido succínico como entrecruzante. Mediante ensayos de cultivo, evaluamos su citotoxicidad y biocompatibilidad utilizando células RAW 264.7 y células progenitoras de medula ósea (CPMO) provenientes de ratas respectivamente. De esta manera, nuestra hipótesis resulta: en que la combinación entre el copolímero sintético, el polímero natural y el entrecruzante (ácido succínico) generarán materiales novedosos que podrán ser utilizados como scaffolds los cuales, una vez implantados en el sitio dañado, guiarán la reparación ósea. El copolímero se sintetizó en solución de THF, empleando una línea de vacío y azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador a 60°C. En cuanto al polímero natural, se utilizó Quitosano comercial. Finalmente, las membranas fueron obtenidas a partir de la combinación del copolímero, quitosano y el entrecruzante mediante la técnica solvent casting variando la relación de los componentes (ver detalle en tabla). Una vez obtenidos los biomateriales, se estudió la citotoxicidad y biocompatibilidad de estos. La citotoxicidad de las membranas fue testeada utilizando células macrofágicas RAW 264.7, evaluando la proliferación celular a 24 y 48h y la producción de NO (marcador de toxicidad) y expresión de citoquinas IL-1b y TNF-a, utilizando siempre LPS como control positivo de toxicidad. Se encontró que la proliferación fue similar en todos los biomateriales ensayados luego de 24 h de cultivo, pero proliferaron significativamente menos en los biomateriales F2S1 y F2S2 respecto a F1S1 y F1S2 luego de 48 h de cultivo. Además, los marcadores de toxicidad fueron similares al control en los F1 (a excepción de NO en F1S2) y elevados en ambos F2. Tendencia que se mantiene al observar los resultados de IL-1b y TNF-a. La biocompatibilidad de los materiales se evaluó cultivando CPMO sobre ellos en medio osteogénico. Luego de 14 días se midió la actividad de fosfatasa alcalina y expresión de los genes fosfatasa alcalina, colágeno tipo 1 y RUNX-2 como marcadores de actividad osteogénica. En la tabla se puede observar que los marcadores osteogénicos han sido equivalentes a control en los biomateriales F1 (con excepción del Col ti en F1S2) mientras que todos los marcadores han encontrado disminuidos en los biopolímeros F2. Los resultados demuestran que ambos materiales F1 presentan un ambiente más propicio para la proliferación y osteogénesis de las células con una baja toxicidad y buena biocompatibilidad respecto al control, mientras que el aumento de la fracción de copolímero produjo un material tóxico y baja biocompatibilidad celular.

Aunque es necesario realizar pruebas adicionales, los biomateriales F1, en especial F1S1 resultan ser buenos candidatos para aplicación en ITO.



Nombre		F1S1	F1S2	F2S1	F2S2
Composición	Copolímero/Quitano	1:1	1:1	2:1	2:1
		1%	2%	1%	2%
Citotoxicidad	Proliferación (a 48h)	64±2 *	63±2 *	50±1 *#	41±1 *#
	NO	112±4	139±6 *	172±6 **	163±2 **
	IL-1β	110±8	120±4	158±4 **	154±6 **
	TNF-α	115±6	111±3	151±4 **	153±8 **
	Act. FAL	92±4	85±3	37±3 **	40±1 **
Biocompatibilidad	Expresión FAL	98±3	92±2	46±2 **	40±1 **
	Expresión Col t1	96±4	77±2 *	40±3 **	37±2 **
	Expresión RUNX-2	95±4	89±2	37±2 **	46±3 **

Resultados: promedio ± SEM.

\*:vs control. #: vs ambas F1

### CL10. Estudio biocompatibilidad de matrices poliméricas con aplicación en Ingeniería de Tejido Óseo bajo contexto de Síndrome Metabólico

Wanionok N, Fernandez JM

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM) UNLP-CIC

La Ingeniería de Tejido Óseo (ITO) es una ciencia interdisciplinaria que utiliza diversos materiales para generar matrices que sirvan de soporte para las células y, una vez implantados en el sitio de lesión, promuevan la reparación del hueso. Además de evaluar su toxicidad y capacidad osteogénica de las células preosteoblásticas, conviene determinar si los biomateriales generan un ambiente propicio para la formación y/o estabilización de nuevos vasos sanguíneos (claves para la formación y reparación esquelética), estudiando sus efectos sobre células endoteliales y/o murales (pericitos o células de músculo liso). En la ITO deberían usarse células propias del paciente cultivadas en el implante polimérico; sin embargo, en la mayoría de las caracterizaciones in vitro de materiales desarrollados para ITO, se utilizan células de líneas establecidas o células de cultivo primario de animales o humanos sin patología de base. El Síndrome Metabólico (SM) es una condición médica de alta prevalencia que puede afectar varios órganos y tejidos, incluyendo al hueso. En este trabajo estudiamos la respuesta de células progenitoras de médula ósea (CPMO) y células de músculo liso de aorta (CMLA) de ratas con y sin SM inducido por fructosa, al cultivarlas sobre dos hidrogeles (HG) cuya citotoxicidad ha sido evaluada previamente. Los HG están formados por una red polimérica de poli 2-hidroxietilmetacrilato (pHEMA) entrecruzado con etilenglicol dimetilacrilato, con y sin Alginato (Alg). La capacidad osteogénica de las CPMO fue evaluada midiendo la proliferación de las mismas por MTT a 2, 24 y 48hs, y la actividad específica de fosfatasa alcalina (FAL) luego de 7 y 14d de cultivo en medio osteogénico. También evaluamos la proliferación de CMLA sobre los HG, así como su proliferación y migración en platos de cultivo luego del agregado de medios condicionados provenientes de CPMO cultivados sobre HG en medio osteogénico durante 0, 7 o 14d. En la tabla se ve la proliferación de CPMO y CMLA luego de 48hs (expresada como % del control sin HG, +/- SEM). En ambos casos, las células provenientes de ratas con SM mostraron una proliferación significativamente menor que las de ratas control (sin SM). Además, las células crecidas sobre HG proliferaron menos que en ausencia de HG, aunque la presencia de alginato en el HG aumentó significativamente su proliferación.

La FAL de CPMO (nmol PNF/min x mg proteína celular) disminuyó cuando se cultivaron estas células sobre pHEMA en medio osteogénico (versus cultivos en ausencia de HG). Sin embargo, la incorpora-

ción de alginato al HG previno esta disminución de la FAL (e incluso la aumentó significativamente para CPMO de animales con SM). En la tabla también se muestran los resultados obtenidos en experimentos donde se evaluaron los efectos de medios condicionados de CPMO diferenciados durante 14d, sobre la proliferación (48hs) y migración de CMLA. Encontramos un aumento en la proliferación y migración de CMLA de animales con y sin SM, expuestas a medio condicionado de CPMO crecidas sobre pHEMA-Alg (respecto a medio condicionado de CPMO sin HG); pero una disminución en ambos parámetros cuando se utilizó medio condicionado de CPMO con pHEMA sin alginato. Concluimos que para la selección de un biomaterial es necesario tener en cuenta la patología de base del individuo receptor. En este estudio encontramos que la incorporación de alginato a una red entrecruzada de pHEMA, genera un material candidato para ITO en el contexto de SM.

Células y condición	Control			Sind. Met			
	Sin HG	pHEMA	pHEMA-Alg	Sin HG	pHEMA	pHEMA-Alg	
CPMO	Proliferación (% vs. Control sin HG)	100±1	78±2 #	83±1 #&	74±1 #	62±1 *#	69±1 *#&
	Act FAL, 7 d (nmol PNF/min x mg prot)	11,1±0,8	7,2±0,4 #	11,3±0,2 §	8,3±0,3 #	6,0±0,4 *#	9,2±0,4 #§
	Act FAL, 14 d (nmol PNF/min x mg prot)	21,8±1,2	15,2±0,5 #	22,3±0,6 §	14,5±0,4 #	11,1±0,7 *#	17,3±0,7 *#§
CMLA	Proliferación (% vs. Control sin HG)	100±1	72±2#	95±1 #&	87±1 #	63±1 *#	78±1 *#&
CMLA y medio condicionado	Proliferación (% vs. Control sin HG)	100±1	87±4 #	130±4 #§	85±1 #	80±2 #	99±1 *§
	Migración (% vs. Control sin HG)	100±2	80±3 #	110±2 #§	84±2 #	76±3 #*	92±1 *#§

Resultados: promedio ± SEM. #: p<0.01 vs sin hidrogel control. \*: p<0.01 vs sin hidrogel Sind Met. &: p<0.5 vs. pHEMA §: p<0.01 vs. pHEMA

### CL11. Hiperparatiroidismo primario persistente: manejo interdisciplinario de dos casos complejos

Heredia C, Frigeri A, Paredes M S, Santagada J, Schwartz N, Lambertini R<sup>1</sup>, Figari M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hosp. Dr. Teodoro Alvarez, TCBA, <sup>2</sup>Hosp. Italiano de Buenos Aires

El hiperparatiroidismo primario persistente (HPP) requiere un equipo multidisciplinario experimentado para planificar la paratiroidectomía (PTX), cuyo objetivo es la normocalcemia prolongada minimizando las complicaciones.

**CASO 1:** varón 71 años, con HPP luego de PTX en 6/2021, con exéresis de un adenoma de paratiroides (PT) inferior derecha (D). Hallazgo de hipercalcemia en contexto de ca renal de células claras de bajo grado, con nefrectomía parcial D en 12/2020. Su HPP carecía de impacto clínico: la densidad mineral ósea (DMO), Rx de raquis y TC de abdomen eran normales. Laboratorio (mg/dl) Ca 12.3, Ca<sup>++</sup> 6.44, P 2.5, creatinina (Cr) 1.05, Ca u 458 mg/24 h, FAL 159 UI/L, FAO 50.2 ug/L, CTx 1475 pg/mL y PTH 285 pg/ml. Con 60 mg de cinacalcet la calcemia descendió a 10.7 mg/dl. Una ecografía halló una lesión focal sólida hipoecogénica de 20 x 11 x 13 mm por detrás del tercio inferior del lóbulo tiroideo D (LTD), hacia



planos profundos; PET-TC con colina: imagen nodular de 16 x 9 mm con realce post contraste por detrás del LTD, SUV máx 6.6 y otra de 8.5 mm con leve realce y SUV máx 3.2, ambas para esofágicas. Por la ubicación posterior del tejido residual se desestimaron la alcoholización y radiofrecuencia y se decidió la PTX abordando sólo el lado D; se resecó una lesión parafaríngea D de 2 cm; la PTH intraoperatoria (io) descendió el 78,9 % a los 15'. AP: adenoma PT. A 4 m de la PTX: Ca 9.8 mg/dl, Ca u 154 mg/24 h, Cr 1.2 mg/dl, PTH 153 pg/ml y VD 35 ng/ml.

**CASO 2:** varón 69 años, derivado para mejorar la calidad ósea por futura reconstrucción quirúrgica del acetábulo; presentaba marcado deterioro de la prótesis de cadera D y fractura ósea periprotésica e indicación de descarga (silla de ruedas). Atc: MEN 1 e HPP luego de 2 PTX (2009 y 2014), Tumor neuroendócrino del páncreas, microadenoma hipofisario no funcionante, obesidad, dislipemia, DBT2 e hipotiroidismo. Del 2021: Ca 11.5 mg/dl, PTH 164.6 pg/ml, CTx 833 pg/ml, VD 14.7 ng/ml. DMO de radio 33% T -3.4 y Z -2.7 y TBS 1.166. Ecografía renal normal y de cuello, lesión nodular sólida, hipoecogénica, vascularizada, submaxilar izq, 11 x 5 x 6 mm; PEC-TC con colina: imagen nodular de 9 mm adyacente a la rama izq del cartílago tiroides SUV máx 8,3 compatible con PT ectópica hiperfuncionante. Se indicó ácido zoledrónico 5 mg, VD3 100.000 UI, citrato de Mg y cinacalcet 90 mg, con lo que la Calcemia descendió a 10 mg/dl en 3 meses. Dado que la alcoholización parcial de la PT ectópica no aseguraba la curación, de acuerdo con el paciente, se optó por la PTX con implante y criopreservación (12/2021). La PTH io descendió el 75.7 % a los 15'. AP: adenoma PT. Evolucionó con hipocalcemia leve. A 7 m de la PTX: (mg/dl) Ca 9.3, Ca++ 4.68, P 4.5, Mg 2.1, CTx 169 pg/ml, PTH 18.5 pg/ml y VD 49.4 ng/ml bajo 800 mg de Ca, 165 mg de Mg, calcitriol 0.25 ug e hidroclorotiazida 12.5 mg. En 5/2022 se realizó con éxito la reconstrucción acetabular.

**DISCUSIÓN:** La PTX en el HP persistente nos enfrenta habitualmente ante el dilema de la recurrencia o el hipoparatiroidismo. En el 1° caso, con un abordaje unilateral se arribó a la normocalcemia; en el 2°, el recurso del implante minimizó el hipoparatiroidismo y el criopreservado permitirá su eventual reemplazo. Estos dos casos demuestran que en el HP persistente la cirugía conservadora a cargo de expertos, guiada por el minucioso análisis de antecedentes, imágenes de calidad y PTH io, conduce al objetivo planteado.

#### **CL12. Efectos extraóseos del bisfosfonato alendronato: acciones vasculares**

Cutini PH, Massheimer VL

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

Sabiendo que la enfermedad cardiovascular es una condición prevalente en mujeres menopáusicas, y siendo los bisfosfonatos fármacos de uso habitual para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica, en este trabajo investigamos el impacto del bisfosfonato alendronato (ALN) a nivel vascular, específicamente sobre los dos principales componentes celulares de los vasos sanguíneos: células endoteliales (CE) y células de músculo liso vascular (CMLV). Se estudiaron eventos celulares y moleculares implicados en la remodelación y la supervivencia vascular, tales como la producción del vasoactivo óxido nítrico (NO), la proliferación y migración celular, y la angiogénesis. Como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CE y CMLV aisladas a partir de aortas de ratas Wistar. A nivel endotelial se evaluó el efecto del ALN sobre la producción de NO (método de Griess), comprobándose que el fármaco estimuló significativamente la síntesis del vasoactivo ( $115 \pm 8$  vs  $175 \pm 15$  nmol de NO/mg proteína, control vs ALN 10  $\mu$ M,  $p < 0.02$ ). A su vez, se obtuvo evidencia de que luego de 96 horas de tratamiento con ALN 10  $\mu$ M, las CE exhiben un acentuado incremento (71% sobre el control,  $p < 0.001$ ) en la prolifera-

ción celular (ensayo colorimétrico de MTT). Siendo que estos dos eventos celulares son cruciales para la neovascularización, empleando la técnica de formación de tubos sobre una matriz gelificada, evaluamos la acción de ALN sobre la inducción de la angiogénesis en cultivos de CE. Se cuantificó la longitud total de neocapilares formados por microscopía óptica mediante el software ImageJ. El ALN estimuló significativamente la formación de tubos luego de 96 horas de tratamiento ( $5.40 \pm 0.5$  vs  $7.20 \pm 0.6$  mm, control vs ALN  $10 \mu\text{M}$ ;  $p < 0.05$ ). Respecto al mecanismo de acción del ALN, se evidenció que la acción angiogénica de ALN se redujo significativamente ( $p < 0.02$ ) cuando las CE se pre-incubaron con un inhibidor de MEK1/2 quinasa (PD98059), un inhibidor de PKC (chelerythrine), o un inhibidor de PI3K (LY294002) sugiriendo la participación de dichas vías mensajeras. Sabido es que el estrés oxidativo y el inflamatorio comprometen sensiblemente la homeostasis vascular, y que la respuesta a dicho estrés depende de una acción cooperativa entre los dos principales componentes celulares de los vasos sanguíneos. En CMLV evaluamos el efecto del ALN sobre la producción de una de las especies reactivas de oxígeno; el peróxido de hidrógeno, ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), inducida por un estrés inflamatorio (LPS  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ). En condiciones basales (ausencia de LPS), el tratamiento con ALN  $10 \mu\text{M}$  durante 96h no indujo cambios en la síntesis de  $\text{H}_2\text{O}_2$  respecto al grupo control. En cambio, en presencia del agente proinflamatorio, el tratamiento con ALN bloquea la síntesis de  $\text{H}_2\text{O}_2$  inducida por LPS. Para estudiar la interacción entre CE y CMLV se estudió la acción del fármaco sobre la migración de CMLV empleando co-cultivos de CE-CMLV (sistema de transwells). La migración de CMLV es un efecto deletéreo que compromete el tono vascular. Se indujo la migración por adición de LPS a los co-cultivos ( $45 \pm 2.5$  vs  $76 \pm 8.7$  células/campo, control vs LPS,  $p < 0.001$ ). La presencia de ALN suprimió completamente el estímulo de la migración inducida por LPS. En ausencia de CE, el ALN no exhibe esta acción. En conclusión, los resultados presentados sugieren un potencial efecto protector del ALN sobre eventos que comprometen la arquitectura vascular a través de una acción directa sobre células endoteliales y musculares.

#### **CL14. La administración local PTH 1-34 a bajas dosis permite recuperar la pérdida de hueso alveolar por efecto de la periodontitis: modelo experimental**

Bonanno MS<sup>1,2</sup>, Zeni Coronel EM<sup>1,3</sup>, Seijo M1, Bidevich N<sup>4</sup>, Avendaño M<sup>5</sup>, Preliasco M<sup>4</sup>, Davison M<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Lab Osteopatías Metabólicas, INIGEM/UBA-CONICET; <sup>2</sup>Cát Histol y Embriol, FOUBA; <sup>3</sup>Cát Bioestadíst, FVet-UBA; <sup>4</sup>Carrera Odont, FNRN; <sup>5</sup>Fac Odont UNCuyo

Previamente observamos que la administración intermitente de PTH en bajas dosis y durante un periodo de tiempo corto disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin generar efectos sistémicos. Sin embargo, la dosis de PTH 1-34 ensayada no pudo regenerar totalmente el tejido periodontal. Para alcanzar la regeneración periodontal, sería necesario aumentar la dosis de PTH y/o extender el tiempo de tratamiento. En base a ello, el objetivo de este estudio fue duplicar la dosis utilizada previamente y comparar el efecto entre ambas sobre la recuperación del hueso alveolar perdido en un modelo experimental de periodontitis. La periodontitis fue inducida en 18 ratas Wistar hembras ( $221 \pm 15\text{g}$ ) colocando una ligadura periodontal de hilo de algodón en el surco gingival del primer molar inferior que fue reemplazada semanalmente. A las 96 horas de la inducción de periodontitis, las ratas fueron divididas en 3 grupos experimentales y tratados mediante inyección en el surco gingival 3 veces/semana con: G1: solución salina (SS), G2 y G3 con  $0,2$  o  $0,4 \mu\text{g}$  PTH/Kg. Paralelamente, un grupo control (C) ( $n=5$ ) sin ligadura fue inyectado con SS. A los 21 días de tratamiento, se extrajo suero para determinaciones bioquímicas [CrossLapp (CTX), osteocalcina (OCN) y PTH por ELISA, fosfatemia (Pi) por colorimetría UV] y procedió a la eutancia de los mismos. Se extrajeron las hemimandíbulas (HM) y tibias (T) postmortem para histomorfometría (volumen óseo porcentual: BV/TB% y altura del espacio periodontal: AEP).



Resultados (media±DE, letras diferentes indican  $p<0,05$ ):

Variable	C	G1	G2	G3
BV/TV% T	45,7±5,4	41,3±5,4	46,6±2,7	44,1±3,0
BV/TV% HM	48,6±5,6 <sup>b</sup>	36,4±4,4 <sup>a</sup>	43,8±1,7 <sup>ab</sup>	48,7±6,5 <sup>b</sup>
AEP (µm)	168,3±24,2 <sup>a</sup>	634,2±125,3 <sup>c</sup>	686,6±71,7 <sup>c</sup>	354,1±43,6 <sup>b</sup>
CTX (pg/mL)	47,0±15,3 <sup>a</sup>	71,7±15,7 <sup>b</sup>	45,4±10,7 <sup>a</sup>	42,8±9,8 <sup>a</sup>
OCN (ng/mL)	2,4±0,0 <sup>a</sup>	2,7±0,0 <sup>c</sup>	2,5±0,1 <sup>a</sup>	2,6±0,0 <sup>b</sup>
PTH (pg/mL)	17,7±0,5	16,7±1,2	13,5±3,9	13,7±3,5

BV/TV% T no evidenció efectos sistémicos por tratamiento con PTH 1-34. BV/TV% en G2 fue similar a G1, mientras G3 recuperó significativamente el HA alcanzando el BV/TV% de HM obtenido en C y una significativa recuperación de la AEP. El remodelamiento aumentó por la inducción de periodontitis y el tratamiento con PTH disminuyó la resorción. La OCN aumentó con la mayor dosis de PTH ensayada conjuntamente con una significativa mejora en el BV/TV% y AEP sin cambios en los valores de CTX. PTH no se modificó por la inducción de periodontitis ni por el tratamiento farmacológico. Conclusiones: la administración intermitente de PTH en bajas dosis y durante un periodo de tiempo corto disminuyó la progresión de la enfermedad periodontal sin generar efectos sistémicos en las dosis ensayadas. Dicha mejora se observó con la mayor dosis de PTH ensayada.

#### CL15. Niveles de marcadores óseos en función de la edad, estado menopáusico y estado nutricional de calcio y vitamina D en ratas Wistar

Zeni Coronel EM<sup>1,2</sup>, Bonanno M<sup>1,3</sup>, Seijo M<sup>1</sup>, Avendaño ME<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab Osteopatías Metabólicas. INIGEM/UBA-CONICET; <sup>2</sup>Cát Bioestadística, FVet-UBA; <sup>3</sup>Cát Histol y Embriol, FOUBA; <sup>4</sup>Fac Odont, UNCuyo.

El remodelamiento óseo se evalúa bioquímicamente a través de los niveles circulantes de marcadores de formación y resorción ósea tradicionales. En la búsqueda de nuevos marcadores hemos comenzado un estudio con el objeto de determinar si los niveles de ciertos microARNs (miARNs) circulantes específicos de osteoblastos y osteoclastos podrían utilizarse como nuevos biomarcadores óseos. Esta hipótesis fue basada en que recientemente se ha postulado que serían una alternativa potencial para usarlos clínicamente ya que si bien la mayoría de los miARNs permanecen dentro de las células, algunos son liberados al exterior y pueden encontrarse en fluidos como sangre. Uno de los requisitos claves para revelar en un futuro cercano su utilidad clínica es comparar los cambios entre los miARNs circulantes y los marcadores de remodelamiento óseo tradicionales en distintas situaciones conocidas que afectan el metabolismo óseo como la edad, el estado menopáusico y nutricional de calcio (Ca) y vitamina D (VD). En base a ello, hemos comenzado el estudio evaluando los cambios en los niveles circulantes de CrossLaps (CTX), osteocalcina (OCN) y fosfatemia (Pi) en las situaciones citadas precedentemente, lo cual además permitiría contar con valores referenciales para futuros estudios de experimentación en ratas. Para ello se tomaron distintos grupos de ratas hembras Wistar (n=6/grupo) alimentadas con dieta comercial (Cooperación SA): recién nacidas (RN); al destete (RD); a la pubertad (R45); adultas jóvenes (R90) y adultas (R105). Se evaluó: 1) alteraciones del metabolismo óseo por la deficiencia estrogénica durante largos periodos de tiempo en ratas adultas ovariectomizadas a los 45 días (R90 OVX y R105 OVX); 2) efecto de la insuficiencia de VD y/o Ca en un modelo postmenopáusico por consumo de dietas semisintéticas elaboradas según AIN'93-M modificadas en Ca y/o VD: con y sin VD (+D y -D, respectiva-

mente) conteniendo 0.5 o 0.3% de Ca (0.5 y 0.3, respectivamente) dando lugar a los grupos: R105+D0.5; R105-D0.5; R105+D0.3 y R105-D0.3. Los resultados (media±DE) se muestran en la tabla siguiente:

Grupo	CTX (pg/mL)	OCN (ng/mL)	Pi (mg/dL)
<i>Ratas por edad</i>			
RN	83,9±3,5a	2,49±0,19b,c	5,33±0,37a
RD	70,5±10,6a	3,06±0,05d	5,38±0,05a
R45	52,5±7,4b	3,39±0,15d	5,44±0,21a
R90 SHAM	58,8±5,6b	4,00±0,98e	4,60±0,51a
R105 SHAM	56,7±11,1b	2,68±0,06c	5,02±0,68a
<i>Ratas OVX por edad</i>			
R90	53,4±4,3b	4,08±0,21e	5,25±0,40a
R105	48,9±6,4b	2,67±0,08c	5,29±0,15a
<i>Ratas OVX e insuficiencia de Ca y/o VD</i>			
R105+D0.5	38,7±5,4c	2,05±0,12a	4,75±0,53a
R105-D0.5	67,3±12,3b	2,24±0,18b	6,63±0,54b
R105+D0.3	52,7±5,4b	2,31±0,20b	4,97±0,46a
R105-D0.3	85,8±40,5a	2,35±0,21b	5,96±0,45b

El CTX disminuye y la OCN aumenta con la edad, a excepción de los 105 días en que disminuyó la OCN. La deficiencia estrogénica luego de un tiempo prolongado no afectó el remodelamiento. En ratas OVX de 105 días, el consumo de dieta comercial comparada con AIN 93-M aumentó el remodelamiento. La insuficiencia de VD y/o Ca aceleró el remodelamiento. El Pi solo aumentó en los grupos con insuficiencia de VD, independientemente del nivel de Ca en la dieta. La evaluación de los cambios en los miARN de origen osteoblástico (miR 203-a) y osteoclastico (miR 301b) según la edad y su comparación con marcadores óseos aún se encuentra en estudio.

#### **CL16. Tratamiento con anti-resortivos en mujeres con inhibidores de aromatasa por cancer de mama: evaluación del metabolismo fosfocálcico y la densitometría ósea inicial y a dos años**

Rey PG, Jaldin T, Niedlich G, Spivacow FR

*IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas*

**Introducción:** la inhibición de la aromatasa para evitar conversión de estrógenos circulantes es un tratamiento en la quimioprevención del cáncer de mama de los tumores con receptores estrogénicos positivos. Esta acción condiciona un ambiente hipoestrogénico absoluto en el medio óseo sufriendo el osteocito mayor apoptosis con aumento de la resorción ósea y balance negativo que condiciona la disminución de la densidad mineral ósea (dmo) y mayor riesgo de fracturas.

**Objetivos:** evaluar inicialmente y a los dos años la respuesta de los marcadores y la densidad mineral ósea en pacientes osteopénicas que inician tratamiento con inhibidores de la aromatasa (ia) y su evolución bajo tratamiento asociado con calcio, vitamina d y anti-resortivos óseos (ar).

**Material y métodos:** este es un estudio de la vida real de 15 mujeres con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos que post cirugía iniciaron tratamiento con ia y se las deriva para prevención de deterioro óseo. Presentaban edad 58.9 ± 8.4 años, talla 1.61 ± 0.06 metros, peso 68.5 ± 12.5 kilos, índice de masa corporal 25.8 ± 2.6, función renal y hepática normal. Se solicitaron parámetros de labo-



ratorio fosfo-cálcico y densitometría ósea de columna lumbar y cadera previos al inicio de la y a los dos años del tratamiento. Se dosaron calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina total y ósea, osteocalcina, pth y cross-laps séricos. La 25 oh vitamina d fue en especial sustituida los primeros 3 meses en aquellas con deficiencia/insuficiencia. Las pacientes fueron instruidas para lograr un aporte de calcio diario de 1 gramo con dieta y/o aporte farmacológico, y recibieron vitamina d2 ó d3 en dosis de mantenimiento semanales, mensuales o bimestrales. A todas se les indico ar.

Resultados: sólo 8 pacientes lograron mantener el tratamiento con ar durante los dos años. En el total, no se registraron cambios significativos en ninguno de los parámetros de valoración bioquímica a los dos años de la evaluación. La dmo registró un aumento significativo del 5% en columna lumbar l1-4 ( $p < 0.05$ ), del 6% en cadera total ( $p < 0.05$ ) y del 10% en cuello femoral ( $p < 0.01$ ). En ningún caso durante el seguimiento se produjeron fracturas por fragilidad ósea.

Conclusión: los inhibidores de aromatasa deterioran la densidad mineral ósea y requieren una prevención farmacológica activa para evitar fragilidad ósea. El desafío es decidir si aún con densitometría ósea normal y sin otros factores de riesgo deben ser indicados anti-resortivos desde el inicio de la ia. Nuestra limitación es la falta de grupo control si bien lo publicado es indicador de evolución al deterioro de la dmo de estos pacientes sin tratamiento osteoactivo. Observamos en nuestro grupo estabilidad y ganancia en la dmo sin alteración en parámetros séricos del metabolismo fosfo-cálcico.

#### **CL17. Efectos del agregado de teriparatide a un material de injerto óseo bovino en la reparación de un defecto óseo de tamaño crítico en ratas. Resultados preliminares.**

Pellegrini G<sup>1,2</sup>, Bonanno MS<sup>1</sup>, Zeni Coronel EM<sup>1</sup>, Avendaño ME<sup>1,3</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab Osteopatías Metabólicas. INIGEM/UBA-CONICET; <sup>2</sup>Columbia University, Col Dental Medicine;

<sup>3</sup>Odontología UNCuyo

Previamente determinamos el efecto osteoconductor de un injerto óseo bovino fabricado en Argentina [Synergy Bone Matrix, Odontit Implant Systems, Argentina (SBM)], sobre el proceso de reparación ósea en un modelo experimental en ratas. Estudios previos demostraron que la PTH administrada en forma intermitente presenta un efecto anabólico sobre el hueso esponjoso y cortical. Sobre estas bases, hipotetizamos que el agregado del análogo sintético de la PTH, Teriparatide (TPT), a SBM podría acelerar la regeneración ósea. El objetivo del presente estudio experimental fue evaluar si el agregado de TPT a SBM presenta algún efecto beneficioso adicional respecto de la utilización de dicho biomaterial sin agregado alguno. Un total de 30 Ratas Wistar macho adultas de  $333 \pm 39,22$  ( $n=6$ /grupo) fueron anestesiadas; las patas traseras fueron afeitadas a fin de exponer la cara medial de ambas tibias, donde se realizó un defecto óseo de tamaño crítico (DCO). Todos los DCO recibieron alguno de los siguientes tratamientos durante 30 días: G1: control sin tratamiento; G2: SBM (Lote No: E11121216); G3: SBM mezclado con 20  $\mu$ g de T (Osteofortil, BioSidus, Argentina); G4: inyección de 0.125  $\mu$ g/día de TPT y G5: SBM mezclado con 20  $\mu$ g de TPT e inyección SC de 0.125  $\mu$ g/día de la misma droga. Los animales fueron sacrificados a los 45 días de iniciada la experiencia. Se extrajeron muestras de sangre para evaluar PTH, P1NP y CTX séricos (ELISA) cada 15 días durante 3 semanas. Al final del estudio las tibias fueron evaluadas con microtomografía de rayos X ( $\mu$ CT). Resultados: Los niveles séricos de PTH (pg/mL) al final del estudio fueron  $4.6 \pm 1.2^a$ ;  $11.3 \pm 2.3^b$ ;  $16.4 \pm 0.7^c$ ;  $17.9 \pm 0.8^c$  y  $19.1 \pm 0.5^c$ , respectivamente y los de P1NP (pg/L) al final del estudio fueron  $2,24 \pm 0,24^a$ ;  $2,63 \pm 0,16^c$ ;  $2,54 \pm 0,37^c$ ;  $2,43 \pm 0,41^b$ ;  $2,48 \pm 0,45^b$ ; respectivamente.



Los resultados de preliminares de  $\mu$ CT muestran: G1 no reparación del defecto óseo; G2: escasa reparación; G3: reparación; G4: sobrecrecimiento de tejido óseo alrededor del callo óseo y G5: reparación sin sobrecrecimiento óseo. Conclusión: el agregado de TPT a la mezcla SBM aceleró el proceso de reparación ósea mientras que la inyección diaria no produjo ninguna mejora adicional en la regeneración ósea ejercida por SBM.

#### **CL18. Aplicación de técnicas de aprendizaje automático y Pyradiomics para la clasificación de muestras de DXA**

Abdala R, Gonzalez M, Sesta M, Longobardi V, Zanchetta MB, Massa JM  
INTIA - UNICEN, IDIM

El Trabecular Bone Score (TBS) es un indicador de textura que permite evaluar imágenes de DXA mediante una técnica de medición de diferencias de niveles de gris basada en la aplicación de variogramas. El valor de TBS es un indicador indirecto de la microarquitectura y puede ser utilizado como un predictor de fracturas osteoporóticas, independiente del resultado de la densitometría. El método de análisis de variogramas sobre el cual se basa el TBS corresponde al conjunto de técnicas de Procesamiento de Imágenes convencional, las cuales han demostrado ser muy robustas en las últimas décadas. En los últimos años, han surgido diferentes técnicas de clasificación y regresión de imágenes basadas en Aprendizaje Automático, tales como *Regresión Logística*, *Support Vector Machine*, *Random Forest*, *K-Nearest-Neighbors* entre otras, las cuales por medio de un proceso de entrenamiento, intentan aprender las características de textura de las imágenes, a diferencia del Procesamiento de Imágenes convencional que requiere que ésta tarea la realice un humano. En este trabajo se presenta un método de clasificación basado en Support Vector Machine que clasifica imágenes de DXA según rango de TBS. Se consideraron dos clases: una de control, correspondiente a un valor de TBS mayor o igual a 1.310 y otra clase objetivo que corresponde a un valor menor o igual a 1.230.

Se utilizaron 1032 muestras de imágenes de DXA de columnas obtenidas por un equipo GE Lunar Prodigy y se obtuvieron los valores de TBS correspondientes calculado por el software TBS Insigth®. De estas muestras, 847 fueron de la clase control y 185 de la clase objetivo. Se utilizó la técnica de validación cruzada K-Fold (con 5 folds) con una separación de 70% para entrenamiento y 30% para validación. Las imágenes de DXA, cuya resolución es de 300 por 285 píxeles fueron preprocesadas para extraer, para cada una, una única región de interés correspondiente al área de las vértebras L1, L2, L3 y L4. Se aplicó un método de segmentación basado en la lectura de niveles de gris de los píxeles ayudado por la segmentación realizada por el software enCore™. Posteriormente se aplicaron los métodos de extracción de características de la herramienta Pyradiomics y se obtuvieron las características correspondientes a las categorías: *First Order Statistics*, *Gray Level Cooccurrence Matrix*, *Gray Level Run Length Matrix*, *Gray Level Size Zone Matrix*, *Neighbouring Gray Tone Difference Matrix*, *Gray Level Dependence Matrix*, totalizando 93 características. Se realizaron combinaciones de las características y se formaron



14 conjuntos de datos diferentes con los cuales se entrenaron los siguientes métodos de Aprendizaje Automático: *Regresión Logística (RL)* y *Support Vector Machine (SVM)*. Se llevaron a cabo los entrenamientos y validaciones de ambos métodos para todos los conjuntos de características, obteniéndose el mejor resultado para el conjunto que engloba todas las características arrojando los valores de la Tabla 1. A priori, es posible concluir que estos métodos, SVM y RL permiten clasificar exitosamente imágenes de DXA según el rango de TBS de una manera automática y basada en aprendizaje automático. Se espera mejorar estos indicadores con la incorporación de métodos adicionales de Machine Learning y con la implementación de técnicas para trabajar con desbalance de datos, considerando que la cantidad de pacientes de control es notablemente superior a la cantidad de pacientes del grupo objetivo.

**Tabla 1.**

Modelo	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Precision	Fscore	ROC_AUC	KAPPA
RL	0.8839	0.6071	0.9449	0.7083	0.6538	0.9123	0.5846
SVM	0.8935	0.6964	0.9370	0.7091	0.7027	0.9111	0.6379

#### **CL19. Efectos de un tratamiento con Metformina y del Síndrome Metabólico inducido por fructosa sobre la capacidad de reparación de una lesión ósea inducida quirúrgicamente**

Wanionok NE<sup>1</sup>, Cortizo AM<sup>1</sup>, Sedlinsky C<sup>1</sup>, Schurman L<sup>1</sup>, Aguirre JI<sup>2</sup>, McCarthy AD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Fac Cs Exactas, UNLP, La Plata, Argentina; <sup>2</sup>Department of Physiological Sciences, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

El control del Síndrome Metabólico (SM) frecuentemente incluye un tratamiento con fármacos insulino-sensibilizantes como la Metformina (MET). Recientemente hemos encontrado que el SM inducido por fructosa oral durante 3 meses, afectó negativamente el potencial osteogénico *ex vivo* de las células estromales mesenquimáticas de médula ósea (BMSC) aunque sin afectar la microarquitectura, distribución del material óseo y biomecánica. En los mismos experimentos, el co-tratamiento con fructosa y MET previno de forma parcial o total los efectos antiosteogénicos sobre BMSC provocados por el SM. Sin embargo, 3 meses de tratamiento con MET (en presencia o ausencia de SM) aumentó la pérdida de hueso alveolar maxilar, tuvo un efecto negativo sobre la estructura trabecular y cortical en el esqueleto apendicular pero no axial, y alteró la biomecánica femoral. El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del SM experimental y/o un tratamiento con MET, sobre la capacidad de reparación de una lesión ósea mínima inducida quirúrgicamente. Se utilizaron 36 ratas Wistar machos jóvenes divididos en 4 grupos (n = 8-10): Veh (vehículo, sólo agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en agua de bebida), F (20% de Fructosa en agua de bebida) y FM (Fructosa+MET). Los tratamientos se continuaron por 3 meses, luego de lo cual se tomaron muestras de sangre de los animales para analizar sus parámetros metabólicos. Un mes antes de las eutanasias se practicó una lesión ósea mínima circular (con capacidad de auto-reparación, sin necesidad de estabilización de la herida ni de un implante) de 1,0mm de diámetro. La misma se realizó en el parietal derecho de cada animal bajo anestias sucesivas de xilacina y ketamina. Este tiempo se ha seleccionado para permitir la regeneración parcial del hueso lesionado. Los defectos de craneotomía circular fueron realizados con un torno cilíndrico de baja velocidad provisto con una mecha de carburo e irrigado con solución salina estéril para evitar la lesión tisular por exceso de temperatura. Posteriormente, durante 3 días post-cirugía se aplicó Tramadol sub-cutáneo como analgésico. Post-eutanasia, los parietales derechos se diseccionaron, descalcificaron y procesaron para obtener cortes histológicos de 4µm representativos de la región medial de la zona de lesión ósea. Los

cortes se colorearon con Hematoxilina-Eosina y evaluaron histomorfométricamente para determinar el grado de reparación ósea. El análisis estadístico se realizó mediante el test no paramétrico de Kruskal – Wallis, con el posterior test de Dunn. Luego 3 meses de tratamiento, se observó un incremento en la glucemia, trigliceridemia, insulinemia y el peso corporal en el grupo F (vs. Veh) compatible con el desarrollo de SM experimental, lo cual fue prevenido por el tratamiento con MET (grupo FM). En el análisis de la capacidad de la reparación ósea no se observaron diferencias en la relación [diámetro de hueso reosificado/diámetro de lesión], entre todos los grupos experimentales. Sin embargo, todos los animales tratados con fructosa y/o MET (grupos F, M y FM) presentaron una reducción significativa en la relación [área de reosificación/diámetro de lesión] [ $\mu\text{m}$ ] con respecto a las ratas del grupo Veh (F: 56.5% de Veh,  $p < 0.001$ ; M: 68.7% de Veh,  $p < 0.01$ ; FM: 72.6% de Veh,  $p < 0.01$ ). En conclusión, en nuestras condiciones experimentales la administración oral prolongada de fructosa y/o MET pareciera inducir una disminución en la capacidad de reparación ósea en ratas.

## **CL20. Evolución de la adherencia a las guías clínicas para la solicitud de estudios por DXA en mujeres posmenopáusicas en Mendoza**

Saraví FD, Henríquez MM

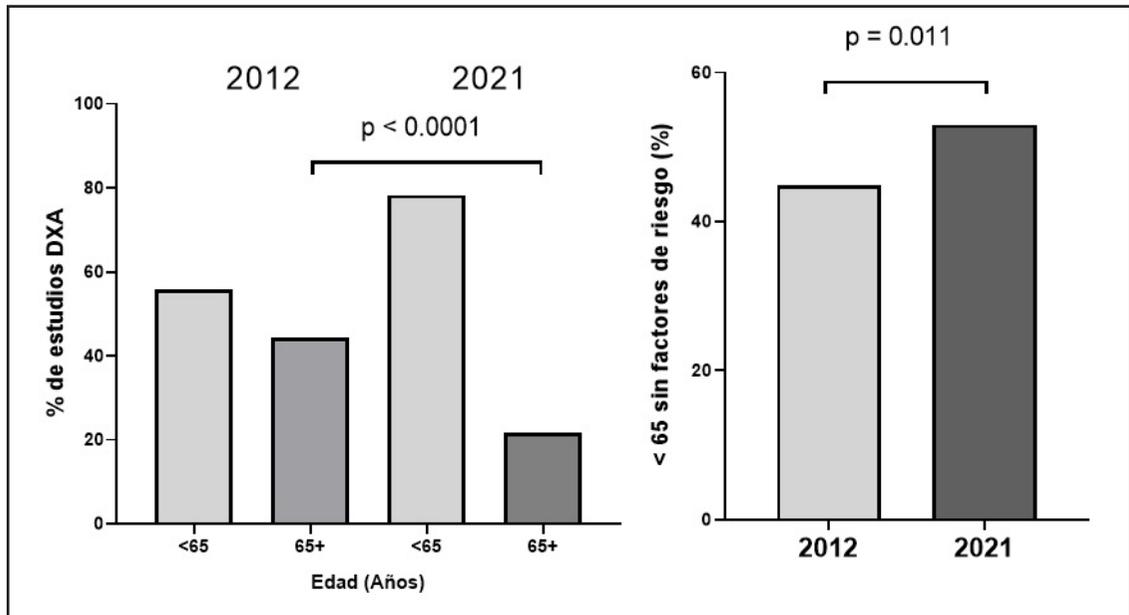
*Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN) y Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, Argentina*

**Introducción.** Si bien los lineamientos vigentes de prácticas clínicas no tienen carácter obligatorio, se admite que propician un mejor empleo de los recursos disponibles. La absorciometría de rayos X de dos energías (DXA) es la técnica estándar para el diagnóstico de osteoporosis. Las indicaciones para realizar DXA en mujeres posmenopáusicas o en la transición menopáusica han sido establecidas por consensos de expertos basados en la evidencia disponible. Se recomienda solicitar DXA a todas las mujeres de 65 años o mayores, pero solamente a aquellas que tienen factores de riesgo en aquellas menores de 65 años. En un estudio previo hallamos que 43 % de las mujeres posmenopáusicas a quienes se solicitaba DXA carecían de factores de riesgo. El objetivo de este estudio fue evaluar si la adherencia al referido criterio se había modificado.

**Métodos.** Se analizaron prospectivamente todos los estudios por DXA (Lunar Prodigy) solicitados por primera vez a mujeres posmenopáusicas, que incluyeran columna lumbar (L1-L4) y fémur proximal (cuello y total), entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021 en el Servicio de Densitometría Ósea de la Escuela de Medicina Nuclear. La existencia de factores de riesgo se determinó por el pedido médico y por un interrogatorio sistemático a cada paciente. Posteriormente se compararon las proporciones de estudios de 2021 con las del reporte de 2012 mediante la prueba exacta de Fisher con el programa InStat 3.0 para Windows. Los datos antropométricos y la densidad mineral se analizaron con prueba de Mann-Whitney mediante el software GraphPad Prism 8.0. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . **Resultados.** En 2021 se realizó un total de 824 nuevos estudios en pacientes posmenopáusicas, de las cuales 179 fueron en mujeres de 65 años de edad o más. De las 645 menores de 65 años, se detectó la existencia de uno o más factores de riesgo en 303. En la muestra de 2012 se realizaron 720 nuevos estudios, de los cuales 401 fueron en menores de 65, de las cuales 221 tenían uno o más factores de riesgo. La comparación de ambas muestras indicó para 2021 una mayor proporción (y un mayor número) de estudios DXA en mujeres menores de 65 años comparada con la de 2012 ( $n = 179$  vs 319). Adicionalmente, en 2021 creció la proporción de estudios DXA solicitados a menores de 65 años sin factores de riesgo ( $n = 221$  vs 303). Los valores porcentuales se indican en la Figura. **Conclusiones.** La comparación de los dos períodos sugiere que las solicitudes de estudios DXA en Mendoza, en lugar de adecuarse mejor a las indicaciones de las guías, se han apartado adicionalmente de ellas, tanto en lo referido al criterio de



factores de riesgo en pacientes posmenopáusicas menores de 65 años como a la recomendación de solicitar estudios a todas las mujeres mayores de 65 años. La razón de este comportamiento no es clara y merece estudio adicional. Parte del problema puede ser mera ignorancia de los lineamientos de consenso. Otro factor podría ser la insistencia de las propias pacientes. En todo caso, la amplia difusión de las guías de práctica clínica entre los profesionales y la educación del público general parecen hoy más importantes que hace una década.



### CL21. Factores que influyen el pico de masa ósea en niños y adolescentes transgénero: Mas allá de lo genético

Abdala R1, Zanchetta MB1, Manteberry MV2, Riu C2, Figugueroa V1, Nagelberg A2, Sesta M1, Otero P2, Fuentes KM1

<sup>1</sup>Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas; <sup>2</sup>Servicio de salud transgénero Hospital Carlos G Durand

**Introducción:** El pico de masa ósea es definido como la máxima cantidad de tejido óseo que es adquirido por un individuo, que a su vez es un determinante para el riesgo de fracturas osteoporóticas futuras. En adultos la densidad mineral ósea normal resulta del balance entre esa adquisición y la pérdida que se produce con el envejecimiento. Los principales determinantes para el pico de masa ósea son: los factores genéticos, hormonales, nutricionales y mecánicos entre otros. Se denomina identidad de género a la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. Se denomina varón trans (VT) a una persona asignada como mujer al nacer y que se identifica con el género masculino y mujer trans (MT) a una persona asignada como varón al nacer y que se identifica con el género femenino. En la Argentina, la “Ley de identidad de género” (26743) fue sancionada el 19 de mayo de 2012. A partir de entonces las consultas de niños y adolescentes trans se incrementaron. El objetivo de nuestro trabajo fue describir aquellos determinantes que puedan afectar el pico de masa ósea en esta población.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo y analítico. Se incluyeron en el estudio niños y adolescentes trans que consultaron para la evaluación endocrinológica en un hospital de Buenos Aires.

Durante la consulta se solicitaron información sobre sus hábitos alimentarios, actividades recreativas y actividad física. Se obtuvieron los datos de laboratorio: Vitamina D, PTH, Calcio, fósforo, Mg, LH, FSH, E2 y Testosterona. Posterior a la firma del consentimiento informado se los invito a realizar estudio de composición corporal y densidad mineral ósea en CL, CT, CF por DXA (Lunar Prodigy Advance). El proyecto fue aprobado por el comité de ética y todos los procedimientos se realizaron siguiendo la declaración de Helsinki. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 44 adolescentes trans (n9 MT y n35 VT). La edad media fue de 15.8 años (rango 9-18). El 72% (n32) no refería actividades deportivas y/o recreativas (actividad física). El 31 % de los consultantes refería hábitos alimentarios vegetarianos y/o ovolactovegetariano. Se observó una media de Vitamina D de  $19.6 \pm 11.3$  ng/ml. El 87% (n38) presentaba valores de vitamina D <30 ng/ml (20% <10 ng/ml, 42% <20, 25% <30 ng/m). Los valores de vitamina D fueron similares en varones y mujeres trans p NS. **Conclusión:** En este estudio preliminar observamos que una gran mayoría de estos consultantes presentan niveles disminuidos de vitamina D, además de mayor sedentarismo. Por otro lado, la ingesta de lácteos parecería ser insuficiente. Interrogar sobre aquellos factores de riesgo que puedan verse exacerbados posterior al inicio del bloqueo puberal y/o tratamiento hormonal cruzado en personas trans es imprescindible en esta población.

## CL22. Morbilidad de las fracturas vertebrales por osteoporosis en el escenario de la pandemia COVID-19

Schwartz NC, Ricciardi G, Heredia C, Frigeri AE

*Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, CABA*

La pandemia por COVID-19 generó un impacto en los sistemas de salud a nivel global. Las fracturas vertebrales por osteoporosis son una enfermedad de frecuencia y morbilidad significativas en nuestro medio. Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal con el objetivo de estimar la morbilidad de las fracturas vertebrales por osteoporosis y evaluar su asociación con el nivel de aislamiento social secundario al estado de pandemia. Se incluyeron 45 pacientes adultos de ambos sexos, de edad >50 años con diagnóstico de fractura vertebral por osteoporosis entre Marzo de 2020 y Septiembre de 2021. La edad media fue de 72 años (desvío estándar 12; Rango 51-90), predominó el género femenino (n=41, 91%), el 48,9% no estaba escolarizado o presentaba nivel primario (n=22) y el 42.2% vivía solo (n=19). La topografía de la fractura fue mayoritariamente lumbar (n=18, 40%), tanto dorsal como lumbar en el 26,7% (n=12) y la mayoría con un tiempo de evolución superior de 3 meses (n=28, 62,2%). El 35,6% (n=16) de los individuos presentaba seguimiento y se documentaron fracturas previas a la de la consulta en el 48,9% (n=22), estas últimas mayoritariamente en columna (n=13, 29%). Se contó con laboratorio y densitometría en la mayoría de los casos (n=37, 82,2% y n=35, 77,8%, respectivamente) con una mediana de T-Score en Columna de -2,25 (Rango -6,6 – -1,0) y de Vitamina D de 29 ng/ml (Rango 7,3-55). El 48,9% había recibido previamente tratamiento para osteoporosis (n=22). Las consultas fueron mayoritariamente en las fases 4-5 del aislamiento social (n=34, 75,6%) y el 46,7% (n=21) refirió falta de accesibilidad al sistema durante la pandemia siendo la causa más frecuente de esta última el temor al contagio (68,1%). Para evaluar el nivel de aislamiento social se utilizó la escala de valoración sociofamiliar de Gijón (abreviada y modificada), se evidenció una situación buena en el 75,6% (n=34) y un deterioro social intermedio/severo en el 24,4% (n=11), la discapacidad evaluada por el Índice de discapacidad de Oswestry mostró una discapacidad mínima/moderada en el 66,7% (n=30) y severa o mayor en el 33,3% (n=15), por último se evaluó el dolor por la Escala análoga visual (VAS=Visual analogue scale) presentando un VAS mayor de 5 el 57,8% (n=26). Al comparar las distintas variables dividiendo a la muestra según una situación sociofamiliar buena o de deterioro social intermedio/severo (ver Tabla 1) se observó una



diferencia estadísticamente significativa (Test Chi cuadrado) entre ambos grupos respecto de la multiplicidad de las fracturas (p 0,030), hipovitaminosis D (p 0,045) y falta de accesibilidad (p 0,029). En lo referente a discapacidad y dolor no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Se puede concluir que los pacientes con mayor nivel de aislamiento presentaron una enfermedad más severa en término de multiplicidad de fracturas e hipovitaminosis D. Lo antes dicho podría demostrar que los pacientes con fracturas vertebrales por osteoporosis presentaron una mayor morbilidad debido a las restricciones y características del sistema de salud en el escenario de la pandemia COVID19.

**Tabla 1.** Comparación según situación sociofamiliar.

Variables de estudio	Situación sociofamiliar (Escala Abreviada de Gijón)		p	
	Buena n = 34	Intermedia/ Severa n = 11		
Edad	71 (11; 51-89)	77 (12;53-90)	0,129	
Sexo	Femenino	31 (91,2)	10 (90,9)	0,978
	Masculino	3 (8,8)	1 (9,1)	
Nivel de educación	NE + Primario	15 (44,1)	7 (63,6)	0,260
	Secundario o superior	19 (55,9)	4 (36,4)	
Domicilio	Vive solo	12 (35)	7 (64)	0,098
	Tercer nivel/ Acompañado/Otro	22 (65)	4 (36)	
Tiempo de evolución	<3 meses	12 (35,3)	5 (45,5)	0,546
	>3 meses	22 (64,7)	6 (54,5)	
Seguimiento previo	13 (38,2)	3 (27,3)	0,509	
Fracturas previas	15 (44,1)	7 (63,6)	0,260	
Fracturas múltiples	12 (35)	8 (73)	<b>0,030</b>	
Densitometría	25 (73,5)	10 (90,9)	0,228	
T-Score < -3	6 (26,1)	2 (28,6)	0,896	
Laboratorio	26 (76,5)	11 (100,0)	0,076	
Hipovitaminosis D	12 (46,2)	9 (81,8)	<b>0,045</b>	
Tratamiento de osteoporosis	16 (47,1)	6 (54,5)	0,666	
Fases (Fase 1-3 versus Fase 4-5)	Fases 1-3	8 (23,5)	3 (27,3)	0,402
	Fases 4-5	26 (76,5)	8 (72,7)	
Adherencia (Morisky-Green)	15 (44,1)	7 (63,6)	0,260	
Falta de accesibilidad	19 (55,9)	2 (18,2)	<b>0,029</b>	
Consultas durante la pandemia	0 a 2	13 (38)	1 (9)	0,070
	>2	21 (62)	10 (91)	
Discapacidad (ODI)	Mínima/Moderada	23 (67,6)	7 (63,6)	0,806
	Severa o mayor	11 (32,4)	4 (36,4)	
Dolor (VAS)	VAS <5	17 (50,0)	2 (18,2)	0,63
	VAS >5	17 (50,0)	9 (81,8)	

Abreviaturas: DE = Desvío estándar; NE = No escolarizado; ODI = Oswestry Disability Index; VAS = Visual Analogue Scale.

### CL23. Estudio de la proliferación de células osteoprogenitoras bajo tratamiento con extractos de *Aloe arborescens* Miller

Blanco NO, Gili V, Laiuppa JA, Santillán GE

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

Los productos naturales de origen vegetal representan una alternativa eficiente para el tratamiento de patologías óseas ya que generan menores complicaciones secundarias y permiten tiempos de exposición más prolongados en comparación con los fármacos sintéticos. En este sentido, la planta medicinal *Aloe arborescens* Miller posee compuestos químicos con el potencial de estimular la actividad de las células formadoras del hueso, aunque los estudios al respecto aún son escasos. El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos de extractos acuosos y etanólicos de parénquima de *Aloe arborescens* Miller sobre la proliferación de cultivos primarios calvariales de rata neonata. Las células se trataron con distintas diluciones del extracto vegetal acuoso (1/10-1/1000) o etanólico (1/1000-1/5000) y se analizaron la viabilidad y la proliferación de los cultivos celulares por métodos espectrofotométricos empleando las tinciones de rojo neutral y cristal violeta, respectivamente. Para el análisis de los datos, se realizó un ANOVA y los valores medios se compararon mediante la prueba *post hoc* de comparaciones múltiples de Bonferroni. En todos los casos analizados, se evidenció que ambos extractos vegetales no disminuyen la viabilidad celular ( $p < 0.01$ ) y por lo tanto no tienen efectos tóxicos en las células. Por el contrario, el extracto etanólico generó un efecto positivo en la viabilidad a las 48hs ( $p < 0.05$ ) y a las 72hs ( $p < 0.05$ ) que se reflejó en un incremento del 27% en la proliferación de los cultivos celulares expuestos, durante 72hs, a la dilución 1/5000 ( $p < 0.01$ ). En conjunto, estos resultados sugieren que la planta *Aloe arborescens* Miller podría representar una herramienta natural útil para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas de aplicación en fisiología ósea y sustentan la realización de futuros estudios que ahonden en su conocimiento.

### CL24. Caracterización morfológica y presencia de proteínas preservadas en un asta fósil de antifer ultra

Brambilla L,1-4 Lopez P,1,4 Ibarra D,1 Brun LR.4,5

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR; <sup>2</sup>Consejo de Investigaciones de la UNR (CIUNR); <sup>3</sup>Centro de Estudios Interdisciplinarios UNR; <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias

Los estudios de filogenia en los vertebrados fósiles pampeanos han partido en el comienzo de caracteres morfológicos y más recientemente se han realizado avances en filogenias basadas en material biológico aun preservado como proteínas y ADN. Como objetivo se planteó la caracterización morfológica y la identificación de proteínas de un fragmento fósil de asta de *Antifer ultra* procedente de la localidad Camet Norte de la provincia de Buenos Aires. En dicha localidad se encuentra un pantano prehistórico expuesto en las barrancas frente al mar, donde abundan los restos fósiles con un excepcional grado de conservación que poseen 24 mil años de antigüedad (Pleistoceno tardío). Se llevaron a cabo cortes sin descalcificar de 150 micras con sierra IsoMet (USA) de la muestra incluida en metilmetacrilato abarcando la superficie externa del hueso compacto hasta el tejido trabecular. Luego, utilizando papel de esmeril se llevó a cabo la reducción del espesor del corte hasta obtener el grosor de 50 micras. Para identificación de proteínas los cortes fueron teñidos con azul de Coomassie que se une fuertemente a proteínas. Resultados: El asta presenta una forma subtriangular o de "V" en sección haciéndose cada vez más aplanado distalmente, a medida que se aleja de la roseta. La base del pedúnculo es de sección circular y de diámetro pequeño aspecto también característico de esta especie. La sección analizada corresponde a un corte transversal de la base del asta. Las observaciones microscópi-



cas mostraron una estructura desorganizada, donde los canales de Havers no tienen límites definidos y se encuentran muy cercanos unos con otros, aparentando ser zonas de crecimiento rápido del hueso; así como abundantes conductos de Havers transversales que indicarían alta vascularización del tejido.

Se evidenció que el ejemplar presenta una preservación heterogénea de proteínas, las cuales se concentran en la región media del tejido compacto y disminuyen hacia la superficie. La región más interna del tejido compacto, contrasta con escasa o nula preservación de proteínas en algunos cortes. Del mismo modo la preservación en el tejido esponjoso es heterogénea respecto de la posición del corte a lo largo del fósil. A nivel microscópico, en la zona media del tejido compacto el material biológico se encuentra preservado en la matriz ósea en regiones que se encuentran alejadas de las primeras lamelas de los canales. Conclusión: Este trabajo permitió caracterizar morfológicamente un fragmento fósil de asta de *Antifer ultra* e identificar la presencia de proteínas conservadas distribuidas en forma heterogénea concentradas en regiones alejadas del ambiente. Posteriormente se llevará a cabo la extracción de ADN mitocondrial, secuenciación NGS y análisis de las secuencias para llevar a cabo estudios filogenéticos.

#### **CL25. Modelo de red neuronal artificial entrenada con datos demográficas, antropométricos y densitométricos para estimar la probabilidad de fractura por desuso en mujeres post-menopausicas**

Luscher SH, Cure Cure C, Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico Universidad Nacional de Rosario Argentina, Universidad Metropolitana de Barranquilla Colombia

Hemos demostrado que un bajo cociente CMO/masa magra (MM, DEXA) con bajos valores de ambos indicadores se asocia con una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres post-MP [Menopause, 2008]. Para reforzar esa hipótesis, desarrollamos y validamos un modelo de red neuronal original (ANN) para evaluar mujeres post-MP, ingresando a la misma valores demográficos, antropométricos, densitómetros, y su condición fracturada o no, para entrenarla para establecer la probabilidad de un individuo dado de pertenecer o no al grupo fracturado. La muestra comprendió 478 mujeres post-MP de  $62.5 \pm 8.6$  años (rango 32-93 años) seleccionadas aleatoriamente entre 1960 casos, divididas en 2 grupos iguales ( $n=239$ ): uno con fracturas de tipo osteoporótico no provocadas por traumas importantes (FxOP), y otro sin fracturas (NoFx), divididas en 334 para el set de entrenamiento, 72 para el de validación, y 72 para el de testeo. Las variables ingresadas a la ANN fueron: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), y MM y CMO de miembros superiores e inferiores, tronco, y cuerpo total. La variable 'resultado de la ANN' fue dicotómica: '0' para las NoFx y '1' para las FxOP. La ANN se ajustó con los datos del set de entrenamiento y validación, y se probó con el de testeo, cuya variable de resultado era desconocida para la red. La programación de la ANN se efectuó con las librerías de inteligencia artificial (IA) de Google Tensor Flow y Keras. Para la base de datos se usaron NumPy y Pandas, todo en un ambiente de Google Colab Notebooks. El desempeño fue evaluado por discriminación y calibración simultáneamente. Después del entrenamiento, la mejor ANN final fue una red de perceptrones multicapa (4 capas con 512 neuronas cada una) que determinó 12 variables de entrada (edad, peso, talla, IMC, MM's y CMO's) como 'significativas'. El poder discriminante de la ANN para el conjunto de prueba fue 'excelente' (área bajo la curva -auc- del análisis ROC =  $0.81 \pm 0.03$ ). Esto adjudica a nuestra ANN final un buen poder discriminatorio asociado a una alta precisión, superiores a lo observado antes sin recurrir a la IA para indicadores tomográficos (pQCT) de masa y geométricos de muñeca en mujeres OP fracturadas de muñeca (auc =  $0.71-0.79$  [Osteoporosis Int, 2001]). Para corroborar la hipótesis de que un bajo cociente BMC/MM determina independientemente un aumento de la probabilidad de fracturas, contrastamos la correlación de las salidas probabilísticas individuales del modelo (p) vs el índice BMC/LogMM en miembros inferiores para los dos grupos, obte-

niendo sendas curvas significativas (FxOP,  $r: -0.781$ ,  $p < 0.001$ ; NoFx,  $r: -0.760$ ,  $p < 0.001$ ), con ordenadas diferentes (ANCOVA,  $p < .001$ ). Este modelo original de ANN empleando IA 1. enfatiza la importancia de la proporcionalidad BMC/MM para prevenir fracturas osteoporóticas, y 2. brinda una nueva herramienta, original y promisoría, para identificar mujeres post-MP con alto riesgo de fractura por desuso.

## **CL26. Impacto de la suplementación con Hidroximetilbutirato (HMB) asociado al entrenamiento multicomponente sobre la salud muscular en mujeres mayores de 60 años**

Abdala R, Gilligan M, Pissani MP, Rugiati E, Zanchetta MB, Zanchetta JR

*Instituto de Diagnostico e Investigaciones Metabólicas*

**Introducción:** A partir de los 50 años, se produce una pérdida acelerada de la masa y la función muscular, lo cual se relaciona con mayor incidencia de eventos negativos para la salud como caídas y fracturas por fragilidad. El beta-hidroximetilbutirato (HMB) parece tener efectos beneficiosos estimulando la síntesis proteica e inhibiendo su catabolismo. A su vez, el entrenamiento físico multicomponente es considerado como primera línea de intervención para personas mayores. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto del HMB y el entrenamiento físico en la masa muscular, el rendimiento físico y la fuerza muscular después de 16 semanas.

**Materiales y métodos:** Mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años fueron invitadas a participar de un ensayo clínico controlado y randomizado. Un grupo recibió un suplemento nutricional oral diario de HMB 3 gr + Mg 410 mg y vitamina D 800 UI más un plan de actividad física trisemanal multicomponente (grupo A). El otro grupo recibió el mismo plan de actividad física trisemanal multicomponente y suplementación con vitamina D 800 UI por día (grupo B). Se evaluó la composición corporal por DXA, la fuerza de prensión manual utilizando dinamómetro JAMAR, la fuerza isométrica de miembro inferior utilizando dinamómetro isométrico Fisiomove. A su vez, se realizaron pruebas de rendimiento físico incluidas en el "Senior Fitness Test" (herramienta validada para valorar la condición física y la independencia funcional en adultos mayores).

**Estadística:** Las muestras relacionadas con distribución normal fueron evaluadas mediante ANOVA. Las medidas repetidas sin distribución normal se evaluaron mediante la prueba de Friedman. Se considero significancia estadística a  $p < 0.05$ .

**Resultados:** 93 mujeres fueron incluidas, 46 en el grupo A y 47 en el grupo B. las características basales fueron similares en cuanto a parámetros de composición corporal, fuerza muscular, DMO, perfil bioquímico y rendimiento físico. La fuerza muscular de miembros inferiores correlacionó positivamente con la fuerza de puño. Posterior a 16 semanas de intervención, 36 mujeres asistieron a la evaluación. El grupo A (n 19), presentó incrementos en: masa muscular en miembros inferiores 10,638 vs 11,105 (p 0.03), masa magra apendicular 13,819 vs 14,298 (p 0.04), fuerza isométrica de pierna 27.7 vs 37.9 kg (p 0.0001). En las pruebas del *Senior fitness Test* se evidenció: sit-stand 13 vs 15 repeticiones (p 0.006), flexión de brazos 14 vs 18.5 repeticiones (p < 0.0001), 8-Foot up and go 5.7 vs 5.4 seg. (p 0.009), marcha de 2 minutos 104 vs 108 seg. (p 0.0079). El grupo B (n 17), presentó disminución en el % de tejido graso y un incremento en fuerza de pierna 22,65 vs 32,93 (p < 0.0001). A su vez, se evidenció un incremento significativo en: sit-stand (13 vs 15 repeticiones), flexión de brazos (15 vs 19.5 repeticiones) y en 8-Foot up and go (5.43 seg vs. 4.92 seg).

**Conclusiones:** Este estudio demuestra un aumento en la masa muscular total, en la fuerza muscular y en el rendimiento físico en ambos grupos de pacientes, resaltando la importancia de la actividad física como estrategia de prevención y tratamiento de la sarcopenia. A su vez se destaca el efecto adicional del HMB como una herramienta beneficiosa sobre masa, fuerza muscular y notoriamente en el rendimiento físico.



### **CL28. ¿Es útil la evaluación ósea estándar en pacientes con acromegalia?**

González Pernas, Mariana<sup>1</sup>; Danilowicz, Karina<sup>2</sup>; Katz, Débora<sup>3</sup>; Sosa, Soledad<sup>2</sup>, Slavinsky, Patricia<sup>3</sup>, Longobardi, Vanesa<sup>1</sup>; Zanchetta María Belén<sup>1</sup>

1. IDIM; 2. Hospital de Clínicas “José de San Martín”; 3. FLENI

**Introducción:** En las guías de práctica clínica se sugiere realizar RX y DXA de columna como parte de la evaluación ósea en pacientes acromegálicos. Varios estudios de HR-QCT encontraron que el exceso de GH/IGF-1 puede causar anomalías en la arquitectura del hueso trabecular y cortical con disminución de la resistencia ósea, lo que mejor explica el mayor riesgo de fracturas vertebrales (FxV) de estos pacientes. El objetivo de este estudio prospectivo es describir la calidad ósea y muscular y la calidad de vida de un grupo de pacientes con acromegalia, independientemente del estadio de la enfermedad. En este análisis transversal, describimos las características iniciales de los primeros pacientes incluidos hasta junio de 2022. **Métodos:** Diseñamos este estudio para evaluar las características clínicas y densitométricas (columna vertebral y cadera), microarquitectura ósea por HR-pQCT, salud muscular (hand grip, IMME por DXA) y columna por RX. La fatiga (FACIT), la sarcopenia y la calidad de vida (AcroQoL) se evaluaron mediante cuestionarios específicos. Definimos remisión como IGF-1 normal sin tratamiento, enfermedad controlada con IGF-1 normal bajo tratamiento y enfermedad activa con valores elevados de IGF-1. **Resultados:** Se analizaron 6 pacientes (1 hombre y 5 mujeres), edad media  $59 \pm 16,5$  años. En cuanto al estado de acromegalia, 3 estaban en remisión, 2 con enfermedad controlada y 1 activo. Solo 2 pacientes (un hombre y una mujer) requirieron reposición de testosterona/estrógenos por hipogonadismo. Ninguno de los pacientes informó antecedentes de fractura vertebral, ni tenían evidencia de fractura en la radiografía espinal. La evaluación muscular estuvo dentro de los parámetros normales en todos los pacientes. En cuanto a los cuestionarios de fatiga, solo dos pacientes (ambos en remisión) presentaron registros normales, el resto con puntajes bajos. Los valores de DXA estuvieron dentro del rango normal en todos los pacientes excepto en uno (#4). Se encontró un deterioro significativo de los parámetros trabeculares en todas las mujeres, ver tabla 1. **Conclusiones:** En este informe preliminar podemos observar cómo independientemente del estadio de la enfermedad e incluso cuando los valores densitométricos pueden ser normales, el impacto en la microarquitectura es mucho más severo de lo esperado. Encontramos compromiso severo del hueso trabecular con indemnidad del compartimento cortical tanto en radio como en tibia. Es importante poder continuar con la evaluación de estos pacientes y principalmente determinar durante el seguimiento si el cambio en el estadio de la acromegalia tiene impacto en la evolución de los parámetros microarquitectónicos.

Tabla 1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Género	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad	61	67	23	57	64	45
Status de acromegalia	Remisión	Controlada	Activa	Remisión	Controlada	Remisión
Tiempo de estadio (años)	3	5	-	3	6	1
DMO CL g/cm <sup>2</sup> / TS / ZS	1.436 / 1.6 / 1.3	0.976 / -1.8 / -0.7	1.348 / 1.2 / 2.6	0.776 / -3.3 / -2.8	1.700 / 4.1 / 5,7	1.338 / 1.2 / 0.7
DMO CF g/cm <sup>2</sup> / TS / ZS	1.220 / 1.2 / 1.6	0.885 / -0.8 / 0.2	1.320 / 2.8 / 3.7	0,710 / -2.4 / -1.7	1.056 / 0.1 / 2.0	1.039 / 0 / 0.4
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	9.35	8.95	8.24	7.05	6.25	7.97
Hand Grip	36	12	27	28	18	29
Índice de masa grasa (kg)	14.2	14.5	12.3	10.9	8.11	12.21
<i>Microarquitectura del radio</i>						
Tt BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	507.3 (320±63.2)	311.2 (254±62)*	529.1 (330±57)*	219.9 (254±62)*	326.3 (254±62)*	405.4 (330±57)*
Ct. BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	975.4 (848±50.3)	894.3 (804±81)*	954.5 (904±44)*	828.1 (804±81)*	909.7 (804±81)*	937.4 (904±44)*
Ct. Th (mm)	1.83 (0.82±0.21)	1.02 (0.57±0.17)*	1.9 (0.8±0.15)*	0.53 (0.57±0.17)*	1.01 (0.57±0.17)*	0.99 (0.8±0.15)*
Tb. BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	181.7 (181.8±39.7)	73.2 (123±62)*	79.3 (160±33)*	92.6 (123±62)*	92.6 (123±62)*	151.1 (160±33)*
Tb. BV/TV (%)	15.1 (15.1±3.3)	6.1 (10.3±3)*	6.6 (13.4±2.8)*	7.7 (10.3±3)*	7.7 (10.3±3)*	12.6 (13.4±2.8)*
Tb. N (1/mm)	1.82 (2.1±0.21)	1.03 (1.44±0.29)*	1.32 (1.71±0.22)*	1.40 (1.44±0.29)*	1.31 (1.44±0.29)*	1.94 (1.71±0.22)*
Tb. Th (mm)	0.083 (0.07±0.01)	0.059 (0.07±0.01)*	0.05 (0.08±0.01)*	0.055 (0.07±0.01)*	0.06 (0.07±0.01)*	0.07 (0.08±0.01)*
<i>Microarquitectura de la tibia</i>						
Tt BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	348.1 (274.4±50.1)	221.4 (240±46)*	392.7 (318±50)*	173.5 (240±46)*	251.9 (240±46)*	353.9 (318±50)*
Ct. BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	931.6 (843.7±46.2)	881.6 (806±56)*	922.2 (928±32)*	812.9 (806±56)*	915.9 (806±56)*	921.5 (928±32)*
Ct. Th (mm)	1.82 (1.12±0.26)	1.19 (0.88±0.22)*	1.9 (1.23±0.19)*	0.77 (0.88±0.22)*	1.18 (0.88±0.22)*	1.41 (1.23±0.19)*
Tb. BMD (mgHA/cm <sup>3</sup> )	170 (167.7±39.5)	77.7 (137±31)*	127.3 (169±34)*	87.7 (137±31)*	100.7 (137±31)*	176.7 (169±34)*
Tb. BV/TV (%)	14.2 (14±3.3)	6.5 (11.4±2.6)*	10.6 (14.1±2.8)*	7.3 (11.4±2.6)*	8.4 (11.4±2.6)*	14.7 (14.1±2.8)*
Tb. N (1/mm)	2.34 (2±0.28)	1.48 (1.42±0.27)*	1.57 (1.6±0.24)*	1.05 (1.42±0.27)*	1.22 (1.42±0.27)*	2.4 (1.6±0.24)*
Tb. Th (mm)	0.061 (0.069±0.010)	0.044 (0.08±0.02)*	0.068 (0.09±0.02)*	0.07 (0.08±0.02)*	0.07 (0.08±0.02)*	0.06 (0.09±0.02)*

(\*) Boutroy S. y col. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. JCEM. Dec 2005, 90(12):6508-6515

**CL29. ¿El síndrome de dolor regional complejo tiene impacto en la microarquitectura ósea?**

Gonzalez Pernas MS, Longobardi V, Jerkovich F, Zanchetta MB

IDIM, Buenos Aires, Argentina

**Objetivo:** El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) describe una patología que incluye dolor, sudoración y cambios tróficos. Por lo general, es una enfermedad limitada a las extremidades. Varios estudios han demostrado compromiso óseo con menor densidad mineral ósea, aunque no existen datos específicos sobre la microarquitectura ósea (MO). El objetivo de este estudio fue describir el impacto de la SDRC en el miembro afectado comparándolo con el contralateral. **Métodos:** Se incluyeron 14 pacientes con SDRC que habían sido remitidos a nuestra institución desde junio de 2009 hasta enero de 2022. Se evaluó la MO del miembro afectado y su contralateral mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT). **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes, el 61,5% eran mujeres. La edad media fue de  $47,7 \pm 16,1$  años. La mayoría de los pacientes ( $n=11$ ) tenían afectación de miembros inferiores. Solo 1 paciente no recordaba antecedentes de traumatismo. Se observó una menor densidad total (-10%) en los miembros afectados por SDRC, a expensas del componente cortical (-8,6%), siendo la diferencia estadísticamente significativa en comparación con el miembro sano contralateral. Se observó menor volumen óseo trabecular (-5,8%), con menor número de trabéculas (-7,38%) y espesor cortical (-13,7%). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. **Conclusiones:** En nuestra cohorte, el SDRC afectó principalmente a los miembros inferiores. Encontramos una pérdida significativa de la densidad volumétrica total, con mayor impacto en el componente cortical en comparación con el miembro sano contralateral. Hay un claro deterioro de la microarquitectura del hueso trabecular, sin diferencia estadística probablemente por el escaso número de pacientes.

	Miembro afectado	Miembro contralateral	p
Tt.BMD (mg HA/cm <sup>3</sup> )	240 ± 77.6	266.4 ± 76.3	<b>0.008<sup>a</sup></b>
Ct.BMD (mg HA/cm <sup>3</sup> )	778.9 ± 127.2	851.8 ± 58.5	<b>0.021<sup>a</sup></b>
Ct.Th (mm)	0.838 ± 0.347	0.971 ± 0.295	0.074 <sup>a</sup>
Tb.BMD (mg HA/cm <sup>3</sup> )	136.4 ± 66.1	145.4 ± 53.5	0.289 <sup>a</sup>
BV/TV (%)	11.4 ± 5.5	12.1 ± 4.5	0.289 <sup>a</sup>
Tb.N1 (1/mm)	1.681 ± 0.681	1.815 ± 0.495	0.255 <sup>a</sup>
Tb.Th (mm)	0.067 ± 0.015	0.067 ± 0.013	0.763 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Paired Student's t-test; <sup>b</sup> Wilcoxon Signed Rank Test**CL30. ¿Qué pacientes se beneficiarían de romosozumab? Un estudio descriptivo de la vida real**

Pingel J, Gonzalez Pernas MS, Lopaczek N, Garibaldi P, Jerkovich F, Abdala R, Sosa S, Sarli M, Conejos L, Slavinsky P, Longobardi V, Zanchetta MB

IDIM, Bs. As.

**Introducción:** De acuerdo con las guías recientes, romosozumab (ROMO) debe considerarse como terapia inicial para mujeres con un riesgo muy alto de fractura (T-score muy bajo (< -3.0); probabilidad de fractura muy alta por FRAX; o fracturas vertebrales múltiples). Además puede utilizarse ante la evidencia de fracaso de un tratamiento previo para osteoporosis con el propósito de reducir fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales. En Argentina ROMO está disponible desde agosto de 2021. Nuestro objetivo fue describir el perfil y características basales de los primeros pacientes con ROMO en nuestra institución.

**Métodos:** Diseñamos un estudio prospectivo para evaluar características clínicas y densitométricas (columna vertebral, cadera y radio), microarquitectura ósea por HR-pQCT, salud muscular (rendimiento, fuerza de puño, IMME por DXA), evidencia de fracturas vertebrales (radiografía), cuestionarios de fatiga (FACIT) y biomarcadores óseos (CTX, PTH, Vitamina D). En este análisis transversal, describimos las características iniciales de los pacientes que iniciaron ROMO incluidos hasta mayo de 2022.

**Resultados:** Se analizaron 14 mujeres posmenopáusicas; la mediana de edad fue 68,6 años (51-82). Todos los pacientes tenían antecedentes de fractura: muñeca (1), cadera (3) y vertebral (12). El 43% tenía 2 o más fracturas vertebrales. Todos menos un paciente presentaron fracturas clínicas, en el 64,2% la fractura ocurrió en los últimos 24 meses. El 42% de los pacientes no había recibido tratamiento previo, el resto había recibido uno o más fármacos: 87,5% bisfosfonatos (BF), 37,5% tratamiento secuencial (teriparatida-denosumab); la duración media del tratamiento previo fue 8,3±7,7 años. Los datos de biomarcadores óseos fueron los siguientes: PTH 48,9±17,8pg/ml (10-65); CTX 476,8±288,4pg/ml (74-550); VITD 44,4±12,2ng/ml (>30); FAL Ósea 10,1±3,6 ug/L (5,9-20). En promedio, los valores densitométricos (T-score) reflejaron osteoporosis en alguna de las regiones analizadas: CL -2.6 (-4,7 a -1,5); CF -2,4 (-3,5 a -1,1); CT -2,4 (-3,8 a -0,8). Las pruebas de fuerza muscular (fuerza de puño y el test sit-stand) arrojaron los siguientes resultados: 14 (13-20) kg y 10,8 (9,8-12) seg, respectivamente, mientras que el IMME fue de 6,04 (5,03-7,68) kg/m<sup>2</sup>. Los parámetros de microarquitectura ósea presentaron afección tanto en el compartimento trabecular como cortical, en ambas regiones estudiadas. (tabla 1).

**Conclusión:** Describimos el perfil basal de nuestros primeros pacientes con ROMO, encontrando un grupo de muy alto riesgo, con muchas fracturas prevalentes, principalmente múltiples fractura vertebrales, fracaso a tratamientos previos y riesgo inminente de fractura. Encontramos que la microarquitectura ósea se encuentra significativamente deteriorada. En el futuro, esperamos evaluar el impacto del tratamiento con ROMO tanto en la microarquitectura ósea, como en la calidad muscular y otros parámetros evaluados.

	Radio	Valores normales*	% de cambio	Tibia	Valores normales*	% de cambio
Densidad total (mg HA/cm <sup>3</sup> )	<b>220 ± 51</b>	254 ± 62	<b>-13,4</b>	<b>201 ± 52</b>	240 ± 46	<b>-16,3</b>
Densidad cortical (mg HA/cm <sup>3</sup> )	<b>770 ± 89</b>	804 ± 81	<b>-4,2</b>	<b>760 ± 77</b>	806 ± 56	<b>-5,7</b>
Grosor cortical (mm)	<b>0.46 ± 0.16</b>	0.57 ± 0.17	<b>-19,3</b>	<b>0.70 ± 0.22</b>	0.88 ± 0.22	<b>-20,5</b>
Densidad trabecular (mg HA/cm <sup>3</sup> )	<b>104 ± 26</b>	123 ± 36	<b>-15,4</b>	<b>116 ± 43</b>	137 ± 31	<b>-15,3</b>
Volumen óseo trabecular (%)	<b>8.7 ± 2.4</b>	10.3 ± 3	<b>-15,5</b>	<b>9.7 ± 3.5</b>	11.4 ± 2.6	<b>-14,9</b>
Nro trabéculas (1/mm)	<b>1.56 ± 0.31</b>	1.44 ± 0.29	<b>+8,3</b>	<b>1.48 ± 0.47</b>	1.42 ± 0.27	<b>+4,2</b>
Grosor trabecular (mm)	<b>0.056 ± 0.004</b>	0.07 ± 0.01		<b>0.007 ± 0.002</b>	0.08 ± 0.02	

(\*) Boutroy S. y col. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. JCEM. Dec 2005, 90(12):6508-6515.



### **CL31. La comunicación del hueso con otros tejidos es modulada por los estrógenos**

Cepeda SB, Sandoval MJ, Cutini PH, Valle MI, Campelo AE, Massheimer VL

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

En el sistema óseo el óxido nítrico es una señal intracelular que media la mecano-transducción y promueve la diferenciación y supervivencia de los osteoblastos (OB). De hecho las acciones pro-osteoblasticas del estradiol son mediadas por la vía de señalización intracelular óxido nítrico sintasa (NOS). La homeostasis ósea depende en parte de una adecuada interacción con el sistema vascular que aporta los progenitores celulares y los factores humorales que regulan la función ósea. La menopausia implica cambios en el status estrogénico, modificación del patrón de distribución de la grasa corporal y un mayor riesgo de enfermedades óseas y cardiovasculares, entre otras. El aumento de la masa de tejido adiposo (TA) sumado al hipoestrogenismo puede inducir efectos deletéreos en la salud ósea. En este trabajo nos propusimos estudiar el rol de los estrógenos endógenos estradiol ( $E_2$ ) y estrona ( $E_1$ ) y del fitoestrógeno genisteína (Gen) en las interacciones del tejido óseo con el sistema vascular y con el TA. Para ello empleamos dos estrategias experimentales, **1-** medios condicionados (MC): medio de cultivo de osteoblastos (MC-OB) adicionado a monocapas de células endoteliales (CE) y, medio de cultivo de CE (MC-CE) adicionado a monocapas de OB; **2-** cocultivos de TA con OB en sistemas transwell. Los resultados muestran una regulación bidireccional entre OB y el sistema vascular. La presencia de MC-CE estimuló la proliferación de OB (75% s/C,  $p < 0.05$ ), efecto significativamente mayor (150% s/C,  $p < 0.05$ ) cuando las CE fueron tratadas con Gen 10 nM. La adición del compuesto NAME (inhibidor NOS) anuló la acción mitogénica, evidenciando que el efecto proliferativo es dependiente de la producción de NO. A su vez, el MC-OB tratado con Gen, estimuló la proliferación y la migración de CE (44; 150 % s/c  $p < 0.01$ ), procesos esenciales en la angiogénesis. Observamos que el MC-OB tratado con Gen incrementa en un 56% respecto al control ( $p < 0.05$ ) la formación de neocapilares a partir de anillos aórticos sembrados en medio gelosado. Al estudiar la interacción óseo-TA determinamos que, a 3 días de cocultivos TA-OB, el tratamiento con  $E_2$ ;  $E_1$  y Gen estimula la síntesis de NO (64; 34; 37 % s/c respectivamente). A mayor tiempo de cocultivo (7 días) se observa una reducción de la actividad NOS acompañado de un aumento del estrés oxidativo, medido como producción de peróxido de hidrógeno ( $1090 \pm 37,1$  vs  $1220 \pm 31,2$  nmol  $H_2O_2$ /mg prot, C vs E2,  $p < 0.01$ ). Cuando se retira el TA los resultados muestran que, los OB disminuyen su capacidad de síntesis NO y de mineralización de la matriz extracelular (tinción con rojo de alizarin) en respuesta al tratamiento con los estrógenos. En conclusión los datos aportados revelan una interacción favorable óseo-vascular estimulada por estrógenos que promueve crecimiento celular y angiogénesis. Por el contrario, la presencia de TA sugiere cierto letargo a nivel del metabolismo osteoblástico y su respuesta a estímulos estrogénicos.

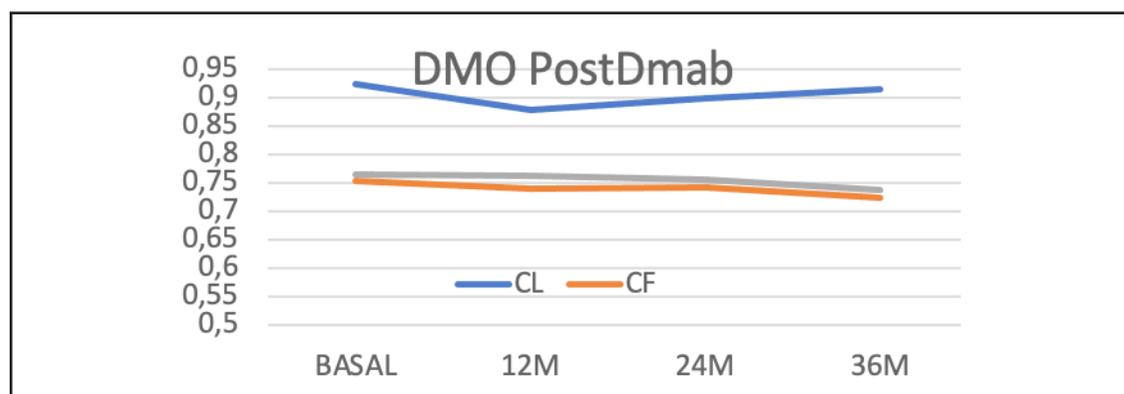
### **CL32. Efectos del tratamiento post denosumab sobre marcadores de recambio óseo, densitometría e incidencia de fracturas: un estudio en la vida real**

Morejon A, Pereyra A, Farias VS, Jerkovich F, Zanchetta MB

*Instituto de diagnóstico e investigaciones metabólicas (IDIM), Cátedra de Osteología Usal*

Introducción: La osteoporosis junto con las fracturas por fragilidad, se asocian a una elevada morbimortalidad, representando además un gran costo financiero para los sistemas de salud. Denosumab, es un anticuerpo monoclonal con mecanismo antirresortivo potente, sin embargo, su mecanismo de acción reversible hace imprescindible que se realice un tratamiento secuencial que permita a largo plazo conservar la masa ósea ganada y mantener la reducción del riesgo de fracturas. Material y métodos: Se realizó un

estudio analítico observacional retrospectivo. El objetivo primario fue evaluar los cambios en los parámetros densitométricos y del remodelado óseo, además de la frecuencia de fracturas vertebrales por rebote en pacientes que suspendieron denosumab y recibieron tratamiento posterior con bifosfonatos evaluados en un centro de referencia de enfermedades óseas de la ciudad de Buenos Aires durante enero del 2012 a junio de 2021. Se incluyeron pacientes postmenopausicas que hayan recibido tratamiento con denosumab 60 mg SC cada 6 meses durante al menos 1 año (2dosis), e iniciado tratamiento con bifosfonatos entre los 0 a 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se analizaron los datos con un seguimiento a 36 meses posteriores a la finalización del tratamiento con denosumab. Resultados: Se seleccionaron 108 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad. Del análisis preliminar de los datos encontramos, un rango etario de 42-88 años (mediana: 66), 39% tenían antecedentes de fracturas por fragilidad previas. De las 108 pacientes, 72 habían recibido tratamiento previo al denosumab, siendo el más frecuente los bifosfonatos. Los factores de riesgo para osteoporosis y fractura más frecuentes fueron: menopausia antes de los 45 años, antecedente familiar de fractura de cadera, hipercalciorria, entre otros. El tiempo de uso de denosumab fue de 12-91 meses (mediana: 36 meses) y el motivo de suspensión más frecuente fue por alcanzar el objetivo (77.8%). En cuanto al tratamiento posterior al denosumab: 44 pacientes recibieron bifosfonatos orales, 55 ácido zoledrónico y el resto pamidronato e ibandronato endovenoso. En cuanto al tiempo de inicio: 45 pacientes recibieron bifosfonatos inmediatamente al suspender denosumab y 63 en los siguientes 6 meses postsuspensión. Cuatro pacientes presentaron fracturas vertebrales por rebote. En cuanto a la variación densitométrica, encontramos un descenso inicial en la densidad de columna lumbar a 12 meses con recuperación posterior (ver figura). En relación a los marcadores de remodelado óseo hubo un incremento de los marcadores de resorción a los 3 meses y continuaban elevados hacia los 36 meses, los marcadores de formación ósea presentaron igual tendencia, pero con un menor porcentaje de variación. Conclusión: En este grupo de pacientes que recibieron bifosfonatos entre los primeros 6 meses posteriores a la suspensión del denosumab, encontramos una tendencia al descenso de la densitometría en columna lumbar a los 12 meses de seguimiento con recuperación posterior, asociado con un incremento del remodelado óseo a los 3 meses de suspensión, los cuales permanecieron elevados a los 36 meses. Si bien nuestros datos preliminares coinciden con la bibliografía publicada, creemos necesarios estudios multicéntricos con mayor n de pacientes que aporten evidencia más robusta sobre cuál es el mejor tratamiento y el momento óptimo de inicio del mismo.



**Figura 1.** Evolución DMO Basal – 12 – 24 y 36 meses posteriores a la suspensión de Denosumab.



**CL33. Gammapatías monoclonales y fracturas vertebrales: Cuando no todos los caminos conducen a Roma. A propósito de un caso**

Farias V, Bielski L, Zanchetta MB

*Instituto de diagnóstico e investigaciones metabólicas, Cátedra de Osteología Usal*

La gammapatía monoclonal de significado incierto es una afección cuyo diagnóstico se basa en la presencia de una proteína sérica anormal, (proteína monoclonal o M), en ausencia de hallazgos que permitan el diagnóstico de mieloma múltiple (MM) o de otras gammapatías con producción progresiva de proteína M. Su incidencia aumenta con la edad y, en la mayoría de los casos, presenta un curso indolente. Sin embargo, se describe una tasa de progresión a MM del 1%, junto a otras complicaciones como coagulopatías, afecciones renales y fracturas óseas, sobre todo vertebrales. Es por esto que, algunos autores, advierten la necesidad de acuñar el término “gammapatía monoclonal de significado esquelético”, para enfatizar el riesgo incrementado asociado a esta condición. Caso clínico: Mujer de 65 años de edad que consulta en 2021 para evaluación ósea y tiroidea. Refería fracturas vertebrales múltiples secundarias a caída de su propia altura dos meses previos a la consulta inicial. Como antecedentes personales refería hipertiroidismo por enfermedad de Graves diagnosticado en 1995 por el cual había cumplido tratamiento antitiroideo con eutiroidismo posterior hasta 2019, año en el que presentó recidiva de su enfermedad. Presentaba diagnóstico de osteoporosis 3 años previos a la consulta inicial sin haber iniciado antiresortivos, sin antecedente de otras fracturas por fragilidad y con reemplazo de cadera izquierda a los 61 años por coxartrosis severa. En consulta inicial se constató hipertiroidismo bioquímico por lo cual se reinició metimazol y propranolol. La densitometría ósea evidenció osteoporosis de columna y cadera con aumento de los marcadores de remodelado óseo. En resonancia magnética nuclear (RMN) se observó acunamiento con leve hundimiento de caras superiores de la totalidad de vértebras lumbares y caras inferiores de L1 y D12 con signos de edema óseo trabecular y discreto hundimiento de caras superiores de D2 y D3. La tomografía computada evidenció hundimiento de cara inferior de D11 y superior de L5 y discreto hundimiento L3 y L4. Ante el diagnóstico de osteoporosis severa asociada a fracturas vertebrales múltiples, se inició tratamiento farmacológico con teriparatide 20 mcg/día. En RMN control al mes de iniciado el tratamiento anabólico, presentó nuevos acunamientos dorsales y un proteinograma con zoma gamma distorsionada por lo cual se realizó interconsulta con hematología, quien solicitó ampliación de estudio de laboratorio sin hallazgos patológicos. Se indicó punción aspirativa de médula ósea (PAMO). Se decidió rotar tratamiento a zoledronato 5mg hasta descartar patología mieloproliferativa. La PAMO evidenció una médula hiper celular con cambios dishematopoyéticos a predominio serie megacariocítica, con 5-8% de células plasmáticas, y descartó proliferación clonal. A la fecha, la paciente se encuentra eutiroides con 10 mg/día de metimazol. Comentarios: Es de vital importancia continuar investigando causas secundarias de osteoporosis en pacientes con múltiples fracturas vertebrales, ya que las mismas puede aparecer durante la evolución y considerar siempre las enfermedades oncohematológicas dentro del diagnóstico diferencial. En el caso presentado, si bien el hipertiroidismo podría explicar el compromiso óseo, las fracturas vertebrales múltiples nos obligaron a pensar más allá y continuar indagando otras causas secundarias asociadas, que explicaran el gran compromiso que presentaba la paciente.

**CL34. Tratamiento con Metformina como estrategia para la prevención de calcificaciones vasculares en un modelo de Síndrome Metabólico experimental**

Streckwall LP, Martini N, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Gangoiti MV

*Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Fac Cs Exactas, UNLP, La Plata, Argentina*

El Síndrome Metabólico (SM) se define por la confluencia de obesidad central, insulino-resistencia, hiperglucemia, hipertensión y dislipemia. Se asocia con una rigidización generalizada del lecho vascular causada, en parte, por la acumulación de calcificaciones arteriales (CA) asociada a una transdiferenciación osteoblástica de células de músculo liso vascular (CMLV). Actualmente no existen estrategias farmacológicas específicas para disminuir la rigidización vascular; sin embargo, uno de los tratamientos más frecuentes para el SM es el uso de fármacos insulino-sensibilizantes como la Metformina (MET), la cual pareciera inhibir *in vitro* la transdiferenciación osteoblástica de CMLV. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si la MET oral es eficaz para prevenir la predisposición a formar CA en un modelo de SM experimental inducido por Fructosa en ratas. Se utilizaron 20 ratas Wistar macho adultas jóvenes, separadas inicialmente en 2 grupos de igual número: la mitad recibió agua estéril como fuente de bebida y las demás una solución de Fructosa al 20%. Tras 14 días, se le agregó a la mitad de cada grupo MET 100 mg/kg/día al agua de bebida, continuando así durante 4 semanas adicionales, quedando conformados los grupos: C (sólo agua de bebida), F (20% de Fructosa en agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en agua de bebida) y FM (Fructosa+MET). Pre-eutanasia, los animales fueron pesados y se recolectaron muestras sanguíneas para el análisis de los parámetros metabólicos. Post-eutanasia se diseccionó el cayado aórtico para la realización de un ensayo de calcificación *ex vivo*: dichas porciones fueron incubadas en medio de diferenciación osteogénico por 7 días; en el caso de los grupos C y F, esto se realizó en presencia o ausencia de 500  $\mu$ M MET en el medio. Luego se procedió a pesar los cayados e incubarlos en HNO<sub>3</sub> para su descalcificación y medida del calcio extraído. De las porciones de aorta torácica y abdominal se aislaron CMLV, las cuales fueron cultivadas para realizar medidas de marcadores de transdiferenciación osteoblástica: producción de Colágeno Tipo I (Col), mediante tinción con Sirius Red; y Mineralización (Min), con tinción de Rojo de Alizarina. Dichas medidas se realizaron en condiciones basales, y en CMLV cultivadas durante 7 días en medio de diferenciación osteogénico. Además, se diseccionó el corazón, grasa mesentérica y grasa epididimal para pesarlos y calcular índices de peso cardíaco relativo y de adiposidad. Se realizó un análisis ANOVA de una cola con un post test de Tukey. Se observó un aumento significativo en la adiposidad, glucemia, trigliceridemia y relación TG/HDL en los animales expuestos a Fructosa (vs C  $p < 0,05$ ). En los ensayos con cultivos de CMLV incubados 7 días en medio osteogénico, se observaron diferencias significativas en Col y Min para células de animales tratados sólo con Fructosa (F vs C,  $p < 0,05$ ), efecto prevenido por MET (grupo FM). Sin embargo, no se observaron diferencias entre grupos para las CMLV en su estado basal. En los ensayos de calcificación *ex vivo*, las aortas de animales expuestos sólo a Fructosa mostraron tendencia a una mayor calcificación, mientras que MET (administrada oralmente o presente en el medio de incubación) pareció disminuir dicho efecto. En conclusión, el SM inducido por Fructosa parece inducir una mayor transdiferenciación osteogénica de las CMLV aórticas, efecto que podría prevenirse mediante un cotratamiento con MET.



### CL35. Pancreatitis aguda grave hipercalcémica secundaria a enfermedad de Graves

Beltran Echeverría H, Lopez Lopez FN, Giacoia E; Balonga MC

Hospital Nacional Posadas

Las enfermedades oncológicas son las principales causas de hipercalcemia PTH independiente, sin embargo, dentro del estudio etiológico debe considerarse la tirotoxicosis como diagnóstico diferencial, siendo está relativamente común y relacionada con la resorción ósea por aumento del ligando RANK estimulado por el exceso de hormonas tiroideas. Según la bibliografía, la normocalcemia se logra con un adecuado control de la enfermedad de base.

La prevalencia estimada de pancreatitis alitiásica y no alcohólica es menor a 10%, ocupando la hipercalcemia un porcentaje menor dentro de este grupo. La relación pancreatitis hipercalcémica secundaria a hipertiroidismo es un cuadro poco descrito y reportado en la literatura.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 46 años sin antecedentes patológicos, que acude al servicio de emergencias por síntomas de un mes de evolución, caracterizado por dolor en hemiabdomen superior, vómitos, intolerancia a la vía oral y pérdida de peso mayor a 20 kg . A su ingreso normotensa, taquicardia, abdomen doloroso a la palpación a nivel epigastrio e hipocondrio derecho, glándula tiroidea aumentada de tamaño, 40 gramos. Laboratorio que evidencia hipercalcemia moderada, hiperamilasemia leve (ver tabla). Electrocardiograma con taquicardia sinusal y extrasístoles aisladas. En la ecografía abdominal se describe vesícula biliar de paredes finas, alitiásica y páncreas forma conservada. Se completa la evaluación con tomografía de abdomen y pelvis que informa hígado con imagen hipodensa de bordes mal definidos en segmento IV de 17x21mm, páncreas sin alteraciones destacables. Se realiza resonancia abdominal trifásica que informa a nivel hepático segmento IVb área mal definida, sin efecto de masa, compatible con esteatosis focal. Ecografía tiroidea evidencia glándula tiroides globulosa, tamaño aumentado con flujo vascular aumentada. Tratamiento instaurado: hidratación endovenosa, antiemético y analgésicos. Evoluciona con mejoría sintomática y calcemia en descenso (ver tabla). Es externada para continuar estudio y seguimiento. Reingresa cuatro días posteriores por cuadro de dolor abdominal y vómitos. Laboratorio con persistencia de hipercalcemia moderada e hiperamilasemia en ascenso, perfil tiroideo compatible con hipertiroidismo-enfermedad de graves, proteinograma electroforético normal. (Ver tabla). Tomografía abdominal informa pancreatitis necrotizante, con afectación menor del 50%, presencia de colección necrótica de 39x21x39 mm y necrosis grasa peripancreática. Se interpretó como pancreatitis aguda no biliar, hipercalcemia en estudio y enfermedad de graves. Se indicó reposo digestivo, hidratación parenteral e infusión de pamidronato 90 mg; habilitada la vía oral se inició metimazol y propanolol. Evoluciono favorablemente requiriendo internación por 15 días. Continúo en estudio ambulatorio donde se realizo screening oncológico: estudios ginecológicos, endoscópicos, tomografía de tórax sin hallazgos patológicos y marcadores tumorales negativos. En la valoración fosfocálcica presento DXA con valores de osteoporosis en columna lumbar (Tscore -2.9), radiografía de columna sin fracturas, por lo que se decidió continuar tratamiento antirresortivo con bifosfonatos. En los laboratorios periódicos de control presento calcemias dentro de rango normal con el adecuado control de enfermedad tiroidea.

	INGRESO 1 <sup>RA</sup> INTERNACIÓN	EGRESO 1 <sup>RA</sup> INTERNACIÓN	INGRESO 2 <sup>DA</sup> INTERACCIÓN	EGRESO 2 <sup>DA</sup> INTERNACIÓN	CONTROL AMBULATORIO ACTUAL	RANGO DE REFERENCIA
HTO/HB	36/11.6		32/11			36.3-43.1 %
GB	15.800		28.600			4300-10300
UREA /CR	0.18/0.4		0.13/0.16			0.10-0.5 gr/L 0.5-0.9 mg/dL
GLICEMIA	104		149			0.74-109 gr/L
BT/BD	0.8/0.54		0.7/0.48			0-1.2 mg/dL 0-0.2 mg/dL
TGO/TGP	58/44		113/56			0-32 UI/mL 0-33 UI/mL
NA/K	139/2.7		138/3.5			136-145mmol/L 3.5-5.1 mmol/L
AMILASA	128		1115	204		13-53 UI/L
CA/CAc	13.8 (13.96)	12.4 (12.96)	13.4 (13.96)	7.5 (8,78)	9.4	8.6-10.2 mg/dL
P/MG	2.7/0.9	3.3/1.4	1.8/1.1	2.1/1.5	4/1.9	2.5-4.5/ 1.6-2.6 mg/dL
ALB	3.8		3.3		4.3	3.9-5.1 g/dL
PTH	15	19			44	12-88 pg/m/L
TSH		<0.01		<0.01	<0.01	0.49-4 Uu/mL
T4		21.2		13.8	13.2	6.1-12.2 ug/dL
T4L		3.47		1.64	1.54	0.65-2.0 ng/dL
T3		289		192	297	87-178 ng/dL
TRABS		>40			6.30	0-55 IU/L
FAO		11.4			25	8.6-20 U/L
CTX		2.25			0.86	0.14-0.69 ng/mL
VIT D		19			23	30-60 ng/mL

### CL36. Neurofibromatosis Tipo 1 e Hipofosfatemia mediada por FGF-23

Buttazzoni M, Kitaigrodsky AV, Perez BM, Aquinos B, De Miguel V, Kleppe S, Diehl M  
Hospital Italiano de Buenos Aires

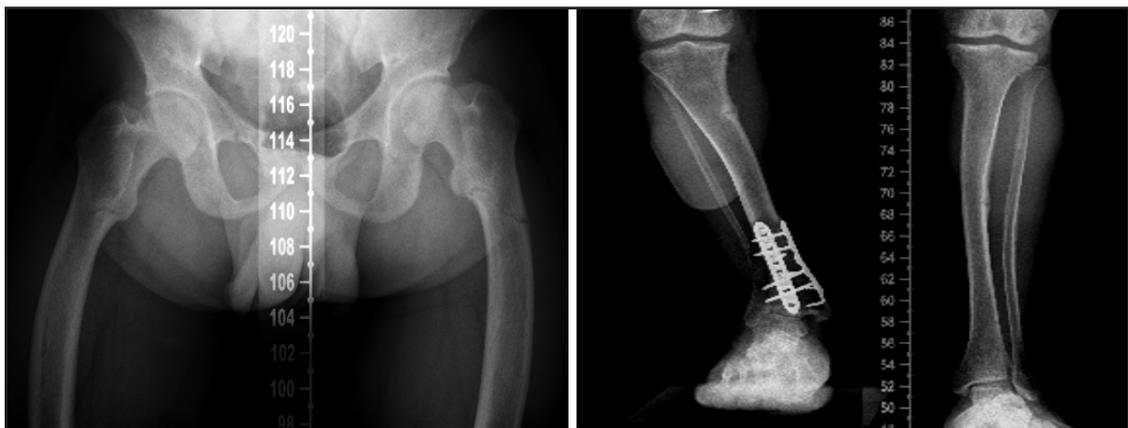
**Introducción:** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, debida a mutaciones inactivantes en el gen *NF1* (17q11.2) con una incidencia de 1/2600-3000 individuos. Si bien la NF1 suele cursar con anomalías esqueléticas, la osteomalacia hipofosfática es una entidad extremadamente rara.

**Caso clínico:** Hombre de 31 años con diagnóstico clínico de NF1 y antecedentes familiares de NF1 en hermana, madre y abuela materna. Examen físico: talla 1,39 m, desarrollo puberal normal, neurofibromas múltiples, manchas café con leche, genu varo bilateral, escoliosis.

Antecedentes personales: enfermedad renal crónica por disgenesia vesical, requirió diálisis por 18 meses y trasplante renal a los 6 años. A los 16 años presenta falla del injerto renal (fosfatemia 7,1 mg/dl [2,5-4,5], creatinina 10,5 mg/dl, PTH 769 pg/ml [<77,8]). Diálisis desde los 17 a 19 años. Segundo trasplante renal a los 19 años. A los 24 años diagnóstico de HPT 3río que requiere paratiroidectomía subtotal con adecuado descenso de la PTH. Recibe hormona de crecimiento entre los 6 y 15 años por baja talla. Feocromocitoma bilateral diagnosticado a los 25 años e insuficiencia suprarrenal luego de la adrenalectomía.



Cirugías traumatológicas: epifisiodesis y corrección de pseudoartrosis en tibia derecha a los 16 y 18 años. A los 29 años consulta a traumatología por dolor espontáneo en ambos muslos de 2 meses de evolución que le dificulta la deambulación. En las radiografías se observa escoliosis, acortamiento de miembro inferior derecho, incurvación femoral y fracturas bilaterales por insuficiencia a nivel femoral y tibial (Figura 1). Densitometría: raquis lumbar 0,875 g/cm<sup>2</sup> Z-score -1,8, cadera total 0,884 g/cm<sup>2</sup> Z-score -1,2, antebrazo 0,647 g/cm<sup>2</sup> Z-score -3,8. Laboratorio: calcemia 8,7 mg/dl (8,5-10,5), fosfatemia 1,6 mg/dl, magnesemia 1,1 mg/dl, PTHi 72 pg/ml (<77,8), FAL 142 UI/l (30-100), FAO 27,5 ug/l (<14 ug/l), CTX 1460 ng/ml (VR <0,570), creatinina 0,95 mg/dl. Tratamiento: meprednisona 4 mg/d, fludrocortisona 150 ug/d, sales de fosfato hasta 1.5 g/d, calcio 1500 mg/d, magnesio (210 mg/d de magnesio elemental), calcitriol hasta 1 ug/d, vitamina D 9600 UI/d, tacrolimus 8 mg/d, micofenolato 500 mg/d. Regular adherencia al tratamiento con fósforo, calcitriol y calcio por intolerancia digestiva. Se realiza osteotomía varizante, reducción y osteosíntesis con clavo endomedular de ambos fémures y tibias. El paciente presenta hipofosfatemia crónica posterior al segundo trasplante que no mejora luego de la cirugía del HPT. Se solicita dosaje de FGF23: 930,31 pg/ml (VR < 134,04). Se realiza estudio genético: variante patogénica en heterocigosis en el gen NF1 NM\_001042492.2:c.2023 G>T p.(Gly 675\*), que confirma el diagnóstico genético de neurofibromatosis tipo 1 con herencia AD. Discusión: Este caso de NF1 con hipofosfatemia mediada por FGF-23 y fracturas por osteomalacia constituyó un desafío diagnóstico por su rareza. La falta de mejoría de la hipofosfatemia luego de la corrección del hiperparatiroidismo motivó la búsqueda de otras posibles causas. La osteomalacia en NF1 ha sido descrita en menos de 50 casos en la literatura y se atribuye a la producción excesiva de FGF-23 por los neurofibromas.



**Figura 1.** Radiografías: fractura por insuficiencia femoral y tibial bilateral.

### **CL37. Calcifilaxis no urémica post suspensión de Denosumab. ¿Un efecto rebote?**

Kitaigrodsky AV., Diehl M., Perez B., Belatti A, Buttazzoni M

Sector Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. HIBA

**Introducción:** La calcifilaxis o arteriopatía calcificante es una entidad infrecuente que se presenta generalmente en enfermedad renal crónica en diálisis. En pacientes no dialíticos es aún más rara, se denomina calcifilaxis no urémica. Los factores predisponentes conocidos son el uso de glucocorticoides, anticoagulación con dicumarínicos, vasculopatía, entre otros. La calcificación vascular es un proceso activo en el que está implicado el sistema RANK/RANKL en la célula del músculo liso vascular.

El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario. Se ha postulado la utilidad de los bifosfonatos como opción terapéutica.

**Caso Clínico:** Mujer de 91 años que desarrolla úlcera dolorosa en pierna derecha que empeora luego de suspensión de denosumab (2021). Antecedentes personales: osteoporosis, fracturas vertebrales traumáticas (D11 y D12) por caída de 1,5 m de altura, asma, hipotiroidismo, síndrome de intestino irritable, dispepsia y várices en miembros inferiores. Sin antecedentes familiares de fracturas ni de osteoporosis. Medicación habitual: budesonida, formoterol, levotiroxina, omeprazol, trimebutina, amitriptilina y paracetamol. Tratamiento previo con alendronato 70 mg/semana (2001-2004). Aportaba densitometría (2011): L1L4 (CL) 0,858 g/cm<sup>2</sup> T-Score -2,7, Cuello femoral 0,624 g/cm<sup>2</sup> T-Score -3,0, cadera total (CT) 0,665 g/cm<sup>2</sup>. Laboratorio: vitamina D 27 ng/ml, creatinina 0,7 mg/dl (VR 0,5-1,2) y el resto de los parámetros del metabolismo mineral incluyendo los marcadores de remodelado óseos normales (CTX 0,200 ng/ml [VR <0,570] y FAO 9 UI/l [VR 3,8-22,6]). Se inició tratamiento con colecalciferol 100.000 U cada 2 meses, calcio 500 mg/día, ibandronato 3 mg ev. trimestral por 3 dosis.

En 11/2011 se diagnosticó polimialgia reumática e inició tratamiento con metilprednisona 8 mg/día, continúa hasta la actualidad con 2 mg /día. La densitometría en 2012 mostró un descenso del 4,8% en columna lumbar por lo cual se cambió a Zoledrónico(ZA) 4 mg / anual por 2 años.

En 2014 se observó empeoramiento en fémur del 3,6% bajo ZA (L1L4 T-Score -2.9, CT T-Score -3.0), por lo cual se rotó a denosumab 60 mg semestral, que recibió desde 7/2014 hasta 11/2020. La densitometría con denosumab mejoró 9,8% en CL y 6,8% en CT.

En 1/2021 evolucionó con una trombosis venosa profunda, se indicó anticoagulación con apixaban. En 2/2021 presentó una úlcera dolorosa en la pierna derecha, recibió tratamiento conservador con respuesta parcial. La paciente no recibió la dosis de denosumab correspondiente en 5/2021. En 7/2021 la úlcera empeoró, se realizó una biopsia de la úlcera de 3 x 3,3 cm que confirmó calcifilaxis. En el laboratorio presentaba creatinina 0,8 mg/d, calcemia 9,7 mg/dl (VR 8,5-10,5), CTX 0,550 ng/ml, FAO 7,1 UI/l. Se indicó 4 mg de ZA con mejoría clínica y cicatrización completa de la lesión a los 2 meses.

**Discusión:** Consideramos que podría haber relación entre el aumento del remodelado en contexto del retraso en la dosis de denosumab y el empeoramiento de la úlcera por calcifilaxis. La suspensión del denosumab podría ser un factor predisponente para la calcifilaxis por la hiperactivación del sistema RANK/RANKL.



**Figura 1.** Úlcera pierna derecha. a. 2/2021; b. 7/2021; c. 9/2021.



### CL38. Efectos del consumo de yerba mate durante la preñez y lactancia sobre la morfología y parámetros biomecánicos a nivel mandibular

Sanz N,1,2 Barberis JP,1 Buiatti F,1 Tourn N,1 Plotkin LI,3 Brun LR.1,2

1. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UN Rosario. 2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). 3. Department of Anatomy, Cell Biology & Physiology, Indiana University School of Medicine in Indianapolis, IN, U.S.A.

Introducción: Los extractos acuosos de *Ilex paraguariensis* (Yerba Mate, YM) contienen fitoquímicos activos como xantinas polifenoles los cuales han demostrado efectos beneficiosos a nivel del tejido óseo. Objetivos: Evaluar variaciones morfológicas y biomecánicas del cuerpo mandibular de las crías de madres consumidoras de YM durante la gestación y lactancia. Metodología: Se utilizaron ratas hembra de la línea Sprague-Dawley de 7 semanas las cuales -a partir de que quedaron preñadas- se dividieron en 3 grupos (n=6/grupo): 1. Agua (grupo control, GC); 2. Yerba Mate (YM); 3. Yerba mate con capacidad antioxidante incrementada (YM+). Las infusiones de YM y YM+ se prepararon con agua a temperatura de 70 y 90° respectivamente y se administraron *ad libitum* durante la preñez y hasta el día 30 de vida de las crías. Finalizado el tiempo experimental, las crías se sacrificaron en cámara de CO<sub>2</sub> y se obtuvieron las hemimandíbulas. La evaluación morfométrica se realizó sobre radiografías digitalizadas de las hemimandíbulas sobre las cuales se tomaron medidas La longitud mandibular se medirá desde el punto más anteroinferior al punto medio del cóndilo mandibular (O-A). El área mandibular se calcula como el área un triángulo formado entre tres puntos estables: el punto más posterosuperior de la apófisis coronoides (B), el punto más posterior de la mandíbula (C) y el punto más anteroinferior (O). También se medirá la base de la mandíbula (O-C) y su altura desde el punto B al borde inferior (D). con el software Image J 1.40. La evaluación de la resistencia ósea se realizó en el cuerpo mandibular, a través del ensayo de flexión a tres puntos (parámetros: punto de fractura -N-, fuerza máxima -N- y rigidez -N/mm-). Los datos se expresan como media±DS. Se consideró significativo a p<0.05; \* indica diferencia vs GC. Resultados: Se observó incremento significativo de la fuerza máxima soportada en el grupo de YM y YM+ respecto al GC: 25.0±3.1, YM: 28.5±3.9\*, YM+: 28.7±3.5\*. El punto de fractura fue significativamente mayor en el grupo YM+ respecto al GC: 23.8±2.4, YM: 26.2±2.5, YM+: 26.7±2.9\*, mientras que la rigidez no presentó diferencias entre los grupos. Respecto a los parámetros morfométricos la longitud OB fue significativamente menor en el grupo YM+ respecto al control GC: 9.59±0.59, YM: 9.29±0.52, YM+: 9.08±0.40\*, sin diferencias en el resto de las longitudes y área determinadas (OA, OC y OBC). Conclusiones: la YM administrada durante la gestación y lactancia mostró un incremento significativo de la fuerza máxima y punto de fractura de las hemimandíbulas de las crías. Esto podría explicarse por una disminución significativa de la longitud antero-inferior de la mandíbula al cóndilo.