



COMUNICACIONES LIBRES (CL)

CL1. Uso del ácido zoledrónico en tratamiento de osteoporosis en adolescente con osteogénesis imperfecta.

Chiarpenello J.

Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario.

Los bisfosfonatos constituyen un grupo de medicamentos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis. Ejercen su acción a través de la inhibición de la actividad osteoclástica (antirresortivos). La administración de pamidronato en ciclos endovenosos constituye el esquema habitual de tratamiento de la osteoporosis en pacientes con osteogénesis imperfecta. Recientes trabajos avalan el uso del ácido zoledrónico (AZ) como opción terapéutica en estos pacientes. Este trabajo tiene como objetivo mostrar la eficacia terapéutica del AZ en un adolescente con osteogénesis imperfecta (OI) sin tratamiento previo de su osteoporosis. El paciente consultó por primera vez a la edad de 12 años y 6 meses usando corsé dorso-lumbar. Tenía diagnóstico de OI y antecedentes de 2 fracturas previas (una en fémur derecho y otra en tobillo izquierdo). Traía una densitometría ósea (DMO) de columna lumbar con un Z-score: -4,7 (L2-L4: 0,274 g/cm², Hologic). Reunía de esta manera los criterios de diagnóstico de osteoporosis en niños. Al examen clínico presentaba escleras azules, escoliosis dorsal (con acuñamientos dorsales a la radiografía) y dentición normal. Vello pubiano T1, G1, testes 3 ml. La edad ósea era de 11 años y 6 meses. Se inició tratamiento con AZ en ciclos con cálculo de dosis por ciclo según el peso, recibiendo al primer año de tratamiento aproximadamente 5 mg de la droga. La DMO de columna lumbar al año expresaba un Z-score: -1,49 (L2-L4: 0,396 g/cm², Norland). Mediante el cálculo de DMO estandarizada se observó un incremento de 48% en la densidad mineral. El AZ constituye una eficaz y práctica opción terapéutica para el tratamiento de la OI en adolescentes.

CL2. Uso de ranelato de estroncio en tratamiento de osteoporosis en pacientes jóvenes: seguimiento a 5 años de un paciente.

Chiarpenello J.

1 Departamento de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis, Centro de Endocrinología de Rosario. 2 Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario.

El ranelato de estroncio constituye una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. Su acción es ejercida, por un lado, a través de la estimulación de los osteoblastos (promoviendo la formación ósea), y por otro lado inhibiendo la actividad osteoclástica (acción antirresortiva). Su seguimiento a 10 años hace que constituya una herramienta terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil. Unos años atrás publicamos con el Dr. Ariel Sánchez su utilización en pacientes jóvenes y su eficacia terapéutica en los mismos. El objetivo del presente trabajo es comentar el seguimiento a 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio de un adulto joven con osteoporosis secundaria como consecuencia de un panhipopituitarismo que persistió con osteoporosis a pesar del tratamiento de su hipogo-

nadismo. Se trata de un varón de 27 años con deficiencia anterohipofisaria tratado con hidrocortisona y levotiroxina. Consultó por fenotipo prepuberal y baja talla; la edad ósea estaba atrasada, pero ya había cierre de los cartílagos de crecimiento, razón por la que no se le indicó tratamiento con hormona de crecimiento, habiéndose documentado la deficiencia de este eje. Luego de llevar dos años de tratamiento de 100 mg/mes de testosterona i.m. la DMO lumbar era baja (L2-L4: 0,501 g/cm²; T-score: -4,4, Z-score: -4,14). Al año de tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día) la fosfatasa alcalina aumentó 20%, y la DMO lumbar aumentó 58% (T-score -2,2), y al cabo de 5 años de tratamiento su densidad mineral ósea continuó en franca mejoría (L2-L4: 0,987 g/cm²; T-score -1,05, Z-score: -0,60). El paciente no presentó efectos secundarios durante todo el período de seguimiento. El tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes jóvenes con osteoporosis secundaria demostró ser una opción terapéutica eficaz.

CL3. Intoxicación con arsénico: Evaluación histomorfométrica en huesos largos de animales experimentales durante el crecimiento.

Aybar Odstrcil A, Carino SN, Diaz Ricci JC, Mandalunis P.

Cátedra de Histología y Embriología de la Fac. de Odontología, UBA y Dpto de Nutrición, INSI-BIO, CONICET.

El arsénico (As) es un metaloide altamente tóxico el cual se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza bajo dos formas: orgánicas e inorgánicas. La exposición humana al As en el ambiente se produce principalmente a través de la ingestión de agua en zonas arsenicales y por alimentos contaminados con el mismo. La concentración máxima de As en el agua admitida por la *World Health Organization* (WHO) es de 0,01 mg/l, las concentraciones que oscilan entre 0,10 y 0,18 mg/l son consideradas altas. En regiones estudiadas en nuestro país los valores oscilan entre 0,10 a 0,8 mg/l. En la literatura se encuentran descriptas una amplia gama de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en piel y órganos producidas por la ingestión de aguas arsenicales. Sin embargo, son escasos los trabajos *in vivo* que han evaluado el efecto del As sobre el tejido óseo y la osificación. En un trabajo previo en nuestro laboratorio hemos descripto que el As en animales de 100 gr y durante 45 días de intoxicación, altera la osificación endocondral y la formación de trabéculas subcondrales selladas al cartílago metafisario (Aybar Odstrcil et al, *Exp Toxicol Pathol* 62:243-249; 2010). Objetivo: El objetivo del presente estudio ha sido evaluar los efectos del As a 120 días de intoxicación sobre la osificación endocondral de animales durante el crecimiento. Materiales y Métodos: Se utilizaron 16 ratas Wistar macho de 40 grs de peso las cuales fueron divididas en dos grupos Grupo I: Control y Grupo II: animales intoxicados con 10 mg/l de arsenito de sodio (NaAsO₂) en el agua de bebida durante 120 días. A los 120 días de experiencia los animales fueron sacrificados y se resecaron tibias, fémures e hígado para su procesamiento histológico. Se obtuvieron cortes histológicos de tibias e hígados, los cuales se colorearon con H&E y cortes histológicos de fémures para la detección histoquímica de la enzima fosfatasa alcalina (FA). Los parámetros histomorfométricos determinados en cortes longitudinales de tibias fueron: 1. Espesor del cartílago de crecimiento (GPC.Th) (µm), 2. Espesor de la zona de cartílago hipertrofiado (HpZ.Th) (µm). 3. Volumen óseo subcondral (BV/TV) (%), 4. Porcentaje (%) de superficies en formación (ObS/BS) (%), reabsorción (ES/BS) (%) y reposo (LCS/BS) (%); y en fémures: 5. Espesor de cartílago positivo para la FA (FA+.Th) (µm). Los datos se analizaron estadísticamente mediante el t-test. Los cortes histológicos de hígado fueron evaluados cualitativamente. Resultados: Los resultados obtenidos en los parámetros evaluados Grupo I vs Grupo II fueron: 1.- (GPC.Th) (µm):



126,7±11,3 vs 112,7±11,4, $p<0,03$, 2.- (HpZ.Th) (μm): 34,2±3,8 vs 46,7±6,8, $p<0,001$; 3. (BV/TV) (%): 16,0±5,4 vs 13,2±4,0, NS. 4.- (ObS/BS) (%): 27±9,3 vs 13±5,6, $p<0,05$; (ES/BS) (%) 51±7,8 vs 48±12,8, NS; (LCS/BS) (%): 22±11 vs 39±13, $p<0,02$; 5.- FA+.Th (μm) 68±12,0 vs 42±3,5, $p<0,001$. El análisis microscópico de los hígados mostró congestión y atropía hepatocitaria, borramiento de cordones y límites celulares, picnosis aisladas y necrosis centrolobulillar focal y periportal. Conclusión: Los resultados muestran que a 120 días de intoxicación con As está inhibida la osificación endocondral observada por una disminución del espesor total del cartílago de crecimiento pero con un espesor mayor de la zona hipertrófica, indicando estos resultados una inhibición en la proliferación de los condrocitos y del proceso de mineralización del cartílago, esto último se evidencia también por la disminución en la expresión de la fosfatasa alcalina. Así mismo en las trabéculas subcondrales de los animales intoxicados se encontró disminuida la actividad osteoblástica, indicando que el As además de alterar el cartílago metafisiario a cargo del crecimiento en largo, estaría alterando la capacidad osteoblástica y así inhibiendo la formación ósea. Subsidios: UBACyT 20020090100210. CIUNT 26/D346.

CL4. El genotipo GG del sitio polimórfico Cdx-2 del gen del receptor de vitamina D se asocia con mayor recambio óseo en pacientes con síndrome de Turner.

Peralta López M¹, Miras M², Centeno V¹, Silvano L², Pérez A¹, Muñoz L², Sobrero G², Tolosa de Talamoni N¹.

1 Laboratorio de Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. 2 Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

En nuestro laboratorio se mostró asociación de los polimorfismos BsmI y FokI del gen del receptor de vitamina D (VDR) con la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con síndrome de Turner (ST). El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación del polimorfismo Cdx-2 del gen del VDR con la DMO, marcadores de formación y resorción ósea y otros parámetros bioquímicos del hueso en pacientes con ST. Métodos: Se amplificó el ADN de 60 pacientes ST (15±7 años) y de 59 controles (17±8 años) y se analizaron los genotipos utilizando sondas Taqman mediante PCR en tiempo real. Se determinó DMO femoral y lumbar y Ca, P, PTH, osteocalcina y β -crosslaps en suero. Resultados: Los genotipos se distribuyeron de manera similar en ambos grupos de mujeres. No existió asociación entre los genotipos de Cdx-2 y la DMO. El genotipo GG se asoció a niveles superiores de osteocalcina (92,75±6,99 ng/ml vs GA: 63,04±8,24 ng/ml; $p<0,01$) y de β -crosslaps (1,47±0,12 ng/ml vs GA: 1,07±0,11 ng/ml; $p<0,05$). El incremento de ambos marcadores sugiere un mayor recambio óseo, que podría conducir a desmineralización ósea en estas pacientes con ST portadoras del genotipo GG.

CL5. Medida de la resorción y formación ósea en ratas a partir de la farmacocinética del fluoruro estudiada por vía urinaria.

Lupo M, García B, Moreno H, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. Rosario.

El fluoruro ha sido utilizado para tratamientos de la osteoporosis y otras afecciones relacionadas a los tejidos calcificados. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un método para la medición de la remodelación ósea que involucra al fluoruro como trazador. Esta técnica se vali-

dó en distintos modelos biológicos pero presentaba algunos resultados inconsistentes con los modelos estudiados. El objetivo de este trabajo fue desarrollar una metodología a partir de datos de fluoruria, con mayor precisión que la anterior y validarla en ratas con remodelación ósea modificada. El modelo farmacocinético utilizado cuenta con tres parámetros: k_e : parámetro de eliminación plasmática de fluoruro, k_u : de excreción urinaria de fluoruro, k_{o+} : incorporación ósea de fluoruro. Se desarrolló el modelo matemático de manera que dichos parámetros pudieran ser calculados a partir de datos de fluoruria. De esta manera se logran determinaciones más precisas y se independiza el cálculo del proceso de distribución de fluoruro, que no ha podido ser caracterizado completamente. La velocidad de excreción urinaria de fluoruro en condiciones basales se asume igual a la diferencia entre la resorción (R_o) y la formación ósea (F_o). La velocidad de excreción urinaria inmediatamente después de la dosis permite obtener el volumen de distribución y la función de ajuste de la cantidad de fluoruro excretado a lo largo del tiempo permite el cálculo de k_e . Por diferencia entre k_e y k_u se obtiene k_{o+} , que al multiplicarla por la concentración plasmática basal de fluoruro se obtiene el valor de F_o . Por diferencia se determina el valor de R_o . La metodología planteada requiere la obtención de muestras de orina durante una hora. A partir de ese momento se realiza una inyección endovenosa de 1 μmol fluoruro/100 g peso corporal y se continúa con el muestreo continuo de orina mediante un catéter intrauretral. La recolección se extiende durante 4 horas bajo el efecto de anestésico general (ketamina y xilazina). Se determina la concentración de fluoruro en las muestras de orina y con los volúmenes se obtienen la cantidad de fluoruro excretada. A partir de la excreción de fluoruro en orina previa y posterior a la dosis de fluoruro se obtuvieron los parámetros k_u y k_e , respectivamente. Por diferencia entre ambos se determina el valor de k_{o+} . Para validar esta nueva metodología se utilizaron ratas hembras Sprague-Dawley de 200 días, con diversos tratamientos para modificar la remodelación ósea ($n=5$): controles (c), con ovariectomía (ovx), con ovariectomía tratadas con dieta hipercálcica (ovx+hiper), con ovariectomía tratadas con dieta hipocálcica (ovx+hipo) y con ovariectomía tratadas con ácido zoledrónico (ovx+z). Los valores obtenidos de la remodelación ósea concuerdan con los esperados para cada uno de los tratamientos. Valores obtenidos de Resorción ósea (R_o , $\mu\text{mol/l.min}$, media \pm SEM) para cada grupo: c: $0,014\pm 0,013$, ovx: $0,046\pm 0,040$, ovx+hiper: $0,018\pm 0,010$, ovx+z: $0,010\pm 0,0590$, ovx+hipo: $0,153\pm 0,030$. Los valores de F_o también fueron coincidentes con cada modelo biológico. Conclusiones: 1. En el 100% de los casos los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron acordes al modelo planteado. 2. Los valores de F_o y R_o fueron coincidentes con los modelos biológicos estudiados. 3. La metodología es de mayor precisión que la anterior. Actualmente se están realizando experiencias tendientes a determinar la sensibilidad y especificidad de la técnica planteada.

CL6. Caracterización de la pérdida ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis por tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT): un estudio caso control.

Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, Barone R, Bogado CE, Zanchetta JR.

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

La mayoría de los estudios de pérdida ósea en IRC están basados en mediciones de densidad mineral ósea areal (DMOa) por densitometría (DXA). Estas determinaciones se han asociado en forma inconsistente con el riesgo de fractura en esta población. El problema con la DXA es que



oculta alteraciones estructurales distintivas que podrían ocurrir en los compartimientos óseos trabecular o cortical. El objetivo del presente estudio fue: 1) evaluar si la DMO volumétrica (DMOv) y la microestructura determinadas por HR-pQCT están alteradas en pacientes en hemodiálisis comparado con sujetos control con función renal normal y estudiar las posibles correlaciones entre parámetros de hueso cortical y trabecular con edad, tiempo en diálisis y parámetros de laboratorio de metabolismo mineral. Estudiamos 50 pacientes con IRC estadio 5 en hemodiálisis, 30 mujeres (edad media 53,2 años) y 20 varones (edad media 59,1 años). El tiempo medio en diálisis fue de 58,5 meses (rango 3,1 a 295 meses). La PTHi sérica promedio fue de 594 pg/ml (rango: 41-2787 pg/ml); se determinó DMOa por DXA en columna lumbar (CL), cadera total (CT), cuello femoral (CF), radio ultradistal (RUD) usando un densitómetro Lunar Prodigy. Se efectuó HR-pQCT (XtremeCT) en el antebrazo no-dominante y la pierna. Se compararon los parámetros del HR-pQCT de los hemodializados con los de sujetos con función renal normal y DMOa normal apareados por edad y sexo. En las mujeres dializadas se observó una baja DMOa (T score ≤ -2) en 57% en CL, 50% en CF, 64% en CT y 59% en RUD. El HR-pQCT del radio distal mostró que: la densidad total, trabecular y el BV/TV estaban reducidos un 29% con respecto a los controles normales. El número trabecular estaba reducido 25%, mientras que la separación trabecular estaba incrementada un 51%. El espesor cortical (-40%) y el área cortical (-42%) eran los parámetros más reducidos, mientras que la densidad del hueso compacto era el parámetro menos alterado (-15%). En hombres, una baja DMOa estaba presente en: 30% en CL, 35% en CF, 35% en CT, y 15% RUD. El HR-pQCT del radio mostró: DMOv total reducida en un 20,4%, trabecular y BV/TV reducidas en un 15% con respecto a controles normales. El espesor cortical (-33,3%) y el área cortical (-34%) eran los parámetros más reducidos, y la densidad del hueso compacto el parámetro menos reducido (-11,7%). El espesor cortical a nivel de radio (pero no a nivel de la tibia) fue el único parámetro de microarquitectura que se correlacionó negativamente con la edad tanto en mujeres como en hombres. No se hallaron correlaciones entre el tiempo en diálisis y ninguna densidad volumétrica o parámetro de microarquitectura. Se hallaron correlaciones significativas negativas tanto a nivel del radio distal y de la tibia entre el Log PTHi y el área, el espesor y la DMOv del hueso cortical y una correlación positiva entre Log PTHi y el espesor trabecular sólo en las mujeres. Concluimos que los pacientes en hemodiálisis tienen una marcada disminución en el espesor y el área cortical, pero sólo en las mujeres se asocia a un significativo daño trabecular.

CL7. Tratamiento de osteoporosis con PTH 1-34 (PTH).

Sarli MA, Rey PG, del Valle EE, Spivacow RF, Zanchetta MB.

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

En nuestro país tenemos mucha experiencia en el uso de bisfosfonatos, pero no existen reportes asistenciales sobre el uso de PTH en el tratamiento de osteoporosis primaria. El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia sobre el tema. Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con osteoporosis primaria tratados con PTH. Se registró: edad, sexo, tiempo de tratamiento, motivo de la indicación (indicación primaria o persistencia de riesgo de fractura luego de un tratamiento prolongado con bisfosfonatos), número y localización de fracturas, valores densitométricos basales y sus controles semestrales, datos bioquímicos basales y sus controles trimestrales. Evaluación bioquímica: calcemia (Método: ISE. 8,5-10,5 ng/ml), calciuria (Método: ISE. Mujeres 160-220 mg/24 hs. Varones 180-300 mg/24 hs), fosfatasa alcalina total (FAL. Método: colorimétrico. 90-280 UI/l), fosfatasa alca-

lina ósea (FAIO. Método: precipitación con pectina. 20-48%), osteocalcina (BGP. Método: electroquimioluminiscencia. Mujeres: 11-43 ng/ml. Varones 14-42 ng/ml) y β -crosslaps (CTX. Método: electroquimioluminiscencia. Mujeres Posmenop: 556 \pm 226 pg/ml. Varones 50-70 años: 304 \pm 200 pg/ml; >70 años: 394 \pm 230 pg/ml). Las variaciones densitométricas y de los parámetros bioquímicos se evaluaron mediante test de student para muestras apareadas, se consideró significativo $p < 0,005$. Se registraron los efectos adversos y se analizó la incidencia de hipercalcemia e hipercalciuria. Resultados: Se incluyeron treinta y un pacientes (veintinueve mujeres y dos varones). Edad: 69,77 \pm 8,57 años. La duración del tratamiento fue de seis meses en nueve pacientes, doce meses en cinco pacientes y dieciocho meses en diecisiete pacientes. En tres pacientes fue una indicación primaria y en veintiocho se indicó por persistir el riesgo de fracturas. Seis pacientes sin fracturas y veinticinco pacientes con ochenta y dos fracturas (3,28 fracturas/paciente): una cadera, cuatro costillas, dos muñecas y el resto vertebrales. DMO columna lumbar: basal 0,811 \pm 0,14 g/cm² (T -3,12 \pm 1,07) y se incrementó significativamente a los seis meses 0,865 \pm 0,138 g/cm², permaneciendo hasta el final del tratamiento 0,864 \pm 0,128 g/cm² (T -2,75 \pm 1,00). DMO 14,77 \pm 10,74% en dieciocho meses. DMO cuello de fémur: basal 0,663 \pm 1,04 g/cm² (T -2,51 \pm 1,04) y aumentó gradualmente hasta llegar a los dieciocho meses a 0,679 \pm 0,09 g/cm² (T -2,29 \pm 1,16) $p=0,087$. DMO 3,88 \pm 3,60% en dieciocho meses. Calcemia: basal 9,61 \pm 0,42 mg%, se elevó gradualmente hasta ser significativo a los doce meses: 9,92 \pm 0,40 mg% (P=0,04) permaneciendo elevada hasta el final del tratamiento. Calciuria: basal 163,73 \pm 43,77 mg/24 hs, se elevó a 231,75 \pm 95,57 mg/24 hs a los nueve meses ($p=0,78$) regresando luego a los niveles iniciales. FAL y FAIO: basal 179,42 \pm 57,22 UI/l (FAIO 39,47 \pm 12,20%), se elevó significativamente desde los tres meses alcanzando su cenit a los seis meses 249,77 \pm 68,80 UI/l (FAIO 49,45 \pm 11,95%) y descendiendo luego. CTX: Basal 344,43 \pm 183,66 pg/ml, sus valores se incrementaron a partir del tercer mes 587 \pm 431,82 pg/ml ($p=0,025$) para descender a niveles iniciales posteriormente. Efectos adversos: una paciente refirió náuseas, mialgias, cefaleas, poliuria, astenia e hipotensión. En 7,14% se constató hipercalcemia y en 17,39% hipercalciuria. Conclusiones: Los pacientes tratados con PTH experimentaron cambios significativos de la DMO de columna lumbar desde los seis meses de tratamiento, mientras que los cambios de la DMO de cadera fueron graduales y tendieron a ser significativos recién a los dieciocho meses de tratamiento. Los cambios densitométricos se acompañaron de variaciones significativas en calcemia, calciuria y marcadores de recambio óseo. El tratamiento fue seguro y con escasos efectos adversos.

CL8. Rol del receptor de andrógenos en el efecto protector de la testosterona frente a la apoptosis en músculo esquelético.

Pronsato L, Boland R, Milanesi L.

Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca.

La apoptosis puede considerarse un proceso programado y activo de muerte celular, genéticamente controlado, que puede ser activado por diversas señales extracelulares, situaciones de estrés o señales específicas de muerte celular. En nuestro laboratorio demostramos que la testosterona ejerce un efecto protector frente a la apoptosis inducida por H₂O₂ en las células musculares C2C12. Observamos reversión de los cambios típicos que provoca este evento en la célula (fragmentación nuclear, desorganización del citoesqueleto, reorganización/disfunción mitocondrial y liberación de citocromo c) tras el tratamiento con testosterona previo a la inducción de apoptosis. Los sucesos moleculares que se activan y que involucran a la mitocondria



como organela *target*, se han comenzado a elucidar. En este trabajo demostramos no solo la participación del receptor de andrógenos (AR) en el efecto protector de la testosterona, sino también la localización no clásica del mismo en microdominios y mitocondrias. El agregado de flutamida (antagonista no esteroideo específico de la testosterona que actúa inhibiendo la unión de ésta al AR) previo al tratamiento con la hormona y el H_2O_2 , reduce los efectos protectivos del esteroide. Para demostrar esto fueron analizados los niveles de activación y expresión de proteínas como MAPKs, ERK1/2, Akt, 14-3-3, miembros de la familia Bcl-2 y PARP, así como también la localización subcelular de algunas de ellas (Bax y 14-3-3) por Western blot. También se evaluó el estado de polarización de la membrana mitocondrial por citometría de flujo, empleando la sonda fluorescente JC-1. A su vez, se demostró la localización no clásica del AR en microdominios (específicamente caveolas y *rafts*) y mitocondrias mediante ensayos de competición empujando el esteroide tritinado, ensayos de Western blots a fracciones subcelulares y gradientes de sacarosa, y estudios de inmunocitoquímica y microscopía confocal a células enteras utilizando anticuerpos específicos contra las formas fosforilada y total del AR. Los resultados presentados permiten asignarle al AR un rol activo en la mediación del efecto anti-apoptótico de la testosterona a distintos niveles según su localización subcelular: núcleo (mediador de la respuesta genómica); mitocondria (mediador de la vía intrínseca), microsomas (mediador de las respuestas mediada por proteínas de membrana).

CL9. Fracturas vertebrales en pacientes con enfermedad de Gaucher.

Larroudé MS, Moggia MS, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires. Argentina.

La enfermedad de Gaucher (EG) afecta la médula ósea y genera osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis, pero existe muy poca información sobre fracturas vertebrales (FV). En una cohorte observacional francesa se detectó un 15% de pacientes con FV. La radiografía simple (Rx) utilizando la medición por el método semicuantitativo de Genant (MSG) es simple y fácil de emplear para detectar FV. Objetivo: Detectar con Rx simple la presencia de FV asintomáticas en pacientes con EG. Material y método: Se evaluaron 15 pacientes con EG, 2 varones y 13 mujeres de edad promedio 44,8 años (20-72) con un tiempo promedio de diagnóstico de EG de 15,46 años (4-30). Se les realizó Rx de perfil de columna dorsal (CD) con foco en D8 y columna lumbar (CL) con foco en L3 y se analizaron las mismas de acuerdo al MSG considerando fractura grado I hasta 25% de reducción de la altura del cuerpo vertebral anterior, medio o posterior, grado II de 25 a 40% y grado III mayor de 40%. Se les realizó densitometría mineral ósea (DMO) por el método de DXA (absorciometría de rayos X dual) a los pacientes con presencia de FV. Se les interrogó sobre la existencia de dolor en CD y CL y si conocían acerca de padecer FV. Resultados: El 26,66% (4/15) de los pacientes presentaron FV. 2 mujeres eran premenopáusicas y 2 postmenopáusicas. 2 pacientes presentaron FV grado I, 1 paciente presentó 2 FV grado II y 1 paciente reveló FV grado I a nivel de CD y 1 FV grado I a nivel CL. De las 4 pacientes fracturadas 1 paciente no pudo realizar la DMO por presentar cirugía en columna y en ambas caderas y las 3 restantes presentaban DMO dentro de valores normales para sexo y edad. Los pacientes al interrogatorio no presentaban dolor específico en columna dorsal o lumbar y no tenían conocimiento de padecer FV. Conclusión: La DMO debe complementarse siempre con Rx de CD y de CL para evitar diagnósticos erróneos debido a que muchas veces las FV son asintomáticas y los pacientes con enfermedad de Gaucher aprenden a convivir con el dolor y no lo manifiestan. La presencia

de FV nos obliga a implementar un tratamiento más específico, porque una FV predispone a más FV, manejándose con la dosis máxima de terapia de reemplazo enzimático y agregando una terapia anti-resortiva.

CL10. Enfermedad de Buschke Ollendorf: infrecuente displasia ósea, benigna y hereditaria. A propósito de un caso familiar.

García ML¹, Rella NG¹, Pérez JA², Marraco D², Fuksman L³, Baldrich A⁴, Deferrari C¹.

Sanatorio Dr Julio Méndez. CABA. Servicios de Endocrinología¹, Radiología² y Clínica Médica³. Hospital Británico. CABA. Servicio de Dermatología⁴.

Introducción: La enfermedad de Buschke Ollendorf es una displasia ósea esclerosante, caracterizada por afectar en forma simétrica las epífisis de los huesos largos y la metáfisis vecina, huesos de manos y pies, de la pelvis y escápula en asociación con lesiones fibrosas lenticulares difusas en piel. Se hereda en forma autosómica dominante, y el gen involucrado es el LEMD3 (MAN1). Suele ser asintomática y se diagnostica generalmente como un hallazgo incidental en un estudio por imágenes solicitado por otra causa. Radiológicamente se observan áreas esclerosantes circulares u ovals, bien definidas, homogéneas y simétricas en el hueso esponjoso, sin deformación esquelética (osteopoikilosis). Puede presentarse en forma aislada, o en asociación con otras patologías óseas, reumatológicas y endócrinas. Caso clínico: Mujer de 51 años que consulta en clínica médica por homalgia derecha y es derivada a endocrinología por los hallazgos radiológicos, con sospecha de malignidad, para evaluación de metabolismo mineral. Como antecedentes refería alteración ósea sin diagnóstico a los 12 años de edad, chagas, colestectomía, G9 P8 A1, siendo los últimos 2 hijos de segundo matrimonio. Peso 71 kg, talla 148 cm, aportaba rutina con FAL elevada, como única alteración. Radiografía de hombros bilateral con focos osteocondensantes ovoides bilaterales, centellograma óseo con aumento de captación a nivel de hombros y columna dorsolumbar (proceso degenerativo/inflamatorio). Se solicita estudio de metabolismo mineral, DMO y se completan estudios de imágenes. El estudio metabólico reveló calcio y PTH normales, FAL aumentada, con fracciones óseas y hepática normales, D piridolinolona elevada, con déficit de 25OHvitamina D, hipocalciuria e hipomagnesuria. Perfil tiroideo normal, insulinoresistencia y CLU normal. DMO L2-L4: T score +3,4, CF: T-score +2,5. Diagnóstico radiológico presuntivo: displasia ósea esclerosante, probable osteopoikilosis. Se constatan pápulas grisáceas atípicas en abdomen, cintura y región lumbar, cuya biopsia confirma el diagnóstico de enfermedad de Buschke Ollendorf. Se solicita screening familiar detectándose 5 hijos afectados, uno de ellos del segundo matrimonio. Conclusión: La enfermedad de Buschke Ollendorf es una displasia ósea asintomática, poco frecuente y hereditaria asociada a dermatofibrosis. El diagnóstico certero es importante para evitar intervenciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias.

CL11. Modulación de Akt dependiente del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante la proliferación y diferenciación de células musculares esqueléticas.

Buitrago C, Arango N, Boland R.

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

Previamente reportamos que la hormona $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D_3 [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] induce respuestas rápidas no-genómicas a través de la activación de Src y MAPKs en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. En este trabajo investigamos la modulación de



Akt por la hormona. Las células C2C12 constituyen un modelo apropiado para estudiar la miogénesis debido a que pueden permanecer en la etapa proliferativa (mioblastos) o diferenciarse en fibras musculares. En células C2C12 proliferativas, el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ activa Akt por fosforilación de Ser473 en forma dependiente del tiempo (5-60 minutos). Cuando estas células son pre-tratadas con metil-beta-ciclodextrina para desensamblar los microdominios caveolares, la activación de Akt inducida por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fue suprimida, indicando que es necesaria la acción de la hormona a nivel de las caveolas para la señalización intracelular posterior. Resultados similares fueron obtenidos cuando la expresión de caveolina-1 fue silenciada con siARN. PI_3K y p38 MAPK (pero no ERK1/2) participan en la activación de Akt dependiente de la hormona en los mioblastos. La intervención de p38 MAPK en la fosforilación de Akt parece ocurrir a través de la proteína MK2 (*MAPK-activated protein kinase 2*). Además, demostramos que Src participa en la fosforilación de Akt por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ utilizando el inhibidor PP2 y oligonucleótidos antisentido que suprimen la expresión de Src. Observaciones preliminares implican a PI_3K en los efectos proliferativos de la hormona sobre los mioblastos. Durante las etapas tempranas de la diferenciación de células C2C12 (determinada por el aumento la expresión de MHC y miogenina), observamos que el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también incrementa la fosforilación de Akt (sin afectar sus niveles proteicos) y la activación de Src. De relevancia, en esta etapa celular Src y PI_3K están involucradas en la modulación positiva de Akt y en el aumento de la expresión de MHC y miogenina inducido por el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, de acuerdo con el rol de la hormona en promover la diferenciación de las células musculares. En conjunto, estos resultados sugieren que la activación de Akt, vía Src, PI_3K y p38 MAPK, está asociada a la regulación por $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de la miogénesis en las células C2C12.

CL12. Disminución del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con bisfosfonatos luego de una fractura de cadera.

Diehl M¹, Beratarrechea A², Pace N², Saimovici J³, Trossero A², Plantalech L¹.

Sección Osteopatías Metabólicas¹, Área de Programas Médicos², Sección Medicina Domiciliaria³, Servicios de Endocrinología¹ y Clínica Médica^{2,3}. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: La fractura de cadera (FC) se asocia con una alta tasa de mortalidad a largo plazo (18 al 40% según diferentes autores). Un bajo porcentaje de pacientes (<30%) recibe tratamiento para osteoporosis luego de una FC. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto sobre la mortalidad de un programa destinado a facilitar el acceso al tratamiento por osteoporosis en pacientes internados por FC. Población y métodos: Se compararon las tasas de mortalidad de dos cohortes de pacientes con FC de períodos diferentes, siguiendo los mismos criterios de inclusión (CIE-9, códigos 820-821). Se evaluaron los pacientes mayores de 50 años internados por una FC en los períodos 01/07/05 a 31/12/06 (C05-06) y 01/07/08 a 31/12/09 (C08-09). Los pacientes que presentaron una FC a partir de julio de 2008 fueron evaluados durante la internación. Se les ofreció participar de un programa multidisciplinario con el objetivo de facilitar el tratamiento de la osteoporosis con calcio, vitamina D y bisfosfonatos (BF) y prevenir futuras caídas. Los datos sobre el estado vital, comorbilidades (índice de Charlson) antes de la FC y tratamiento de los pacientes se obtuvieron del registro de la historia clínica electrónica. Se evaluó la sobrevida en tres grupos: C08-09 que aceptaron participar del programa, C08-09 que no aceptaron y C05-06. Se analizó la sobrevida de los pacientes hasta los 30 meses mediante el método de Kaplan y Meier. Se utilizó el test de

Breslow-Gehan para comparar las curvas de supervivencia. Se evaluaron los factores que predicen muerte en ambas cohortes mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox uni y multivariado. Resultados: Se incluyeron 252 pacientes en la C05-06 y 252 en la C08-09 con una edad promedio de $79,5 \pm 8,1$ y $81,5 \pm 7,2$ años ($p = 0,04$), sexo femenino 78,9% y 83,3%, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar: fractura clínica previa (28,3 y 33,6%), tratamiento previo con BF (23 y 18,3%), comorbilidades (índice de Charlson ≥ 3 : 30,9% vs 31,3%) y mediana de días de internación (7,5 vs 6,9 días) en ambas cohortes. El 44% ($n=141$) de los pacientes de la cohorte C08-09 aceptó participar del programa. La proporción de pacientes que recibieron BF después de la FC fue del 25,4% en C05-06 vs 48,9% en C08-09 ($p < 0,001$). La pérdida de casos en el seguimiento fue 4,37% en C05-06 vs 0,79% en C08-09 ($p = 0,01$). La supervivencia en C08-09 que aceptó participar del programa vs C08-09 que no aceptó y C05-06 fue 12 meses: 97,2% (IC 91,7-99,1), 90% (83,7-93,9), 89,9% (85-93) y 30 meses: 94,2% (87,5-97,3), 78,7% (69-85,7), 81,4% (75,7-85,9) respectivamente ($p < 0,0055$). Las variables asociadas a mortalidad en el análisis multivariado de ambas cohortes fueron: edad por año de incremento HR 1,06 (IC 1,02-1,1 $p < 0,001$), diabetes HR 1,96 (IC 1,09-3,52 $p = 0,024$), demencia HR 2,17 (IC 1,36-3,49 $p = 0,021$) y tratamiento con BF luego de la FC HR 0,09 (IC 0,03-0,26 $p < 0,001$). Conclusiones: El porcentaje de pacientes con FC que recibió bisfosfonatos aumentó luego de la implementación de un programa para facilitar el acceso al tratamiento de la osteoporosis. La mortalidad fue menor en la población que participó del programa. El tratamiento con BF luego de una FC se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad en ambas cohortes. La población de mayor edad y con comorbilidades como demencia y diabetes constituyó el grupo de mayor riesgo. Consideramos importante desarrollar estrategias para mejorar el tratamiento de la osteoporosis luego de una FC.

CL13. Especificidad de sexo y de sitio en los efectos positivos del ejercicio sobre la tibia humana (Estudio seriado por pQCT).

Feldman S, Cointy GR, Reina P, Mortarino P, Ransdale P, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza R. *Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Fac. de Cs. Médicas, UNR; Centro de Estudios de Metabolismo Fosforocálcico (CEMFOC), Fac. de Cs. Médicas, UNR; Division Space Physiology, German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.*

Este trabajo intenta evidenciar que, por sobre el patrón morfogenético, el desarrollo de todo hueso responde a influencias del ambiente mecánico (organizador estructural direccional, controlador de la resistencia a la deformación y a la fractura, con especificidad de sitio) y del ambiente endocrino-metabólico (controlador de variables sistémicas vitales, no esqueléticas, a costa de los requerimientos biomecánicos óseos, sin especificidad de sitio, pero con especificidad de sexo). Para describir e interpretar esas influencias y sus mutuas interacciones frente a variaciones amplias del entorno mecánico, analizamos la estructura tibial mediante cortes de pQCT (XCT-2000, Stratec) tomados cada 5% de la longitud tibial (sitios S5 a S95, del tobillo a la rodilla, 19 cortes/hueso) en 20 varones (V) y 20 mujeres (M) normales de 20-40 años, sedentarios (S, 10/10) o corredores entrenados de larga distancia (C, 10/10). Los indicadores tomográficos de masa ósea se modificaron por el ejercicio (ANOVA) sólo en los varones: El CMO total fue mayor en VC que en VS entre S25 y S75. El CMO cortical (CMOC) fue mayor de S10 a S45. El perímetro perióstico (PmPO) fue mayor de S55 a S75. El perímetro



endóstico (PmEO) fue mayor de S20 a S40, pero menor de S45 a S75. El espesor cortical (CtTh) creció de S10 a S40 y decreció de S55 a S90. Los indicadores de la eficiencia del diseño diafisario para resistir flexión y torsión (momentos de inercia, Mis) fueron mayores de S35 a S85. El indicador de “calidad mecánica” del tejido (vDMO cortical) fue siempre menor en los V, y el ejercicio lo redujo en V y M, de S20 a S75. Los indicadores de resistencia diafisaria a flexión y torsión (*Bone Strength Indices*, BSIs; *Stress-Strain Index*, SSI, todos proporcionales al producto $Mi \cdot vDMO$ cortical) mejoraron de S35 a S85 en VC vs VS y tendieron a hacerlo también, no significativamente, en MC vs MS. Ya habíamos demostrado (J Anat 216:470,2010) que la sección tibial humana normal presenta, hacia el tobillo, mínimos valores de CMOT, CMOc, PmPO, PmEO, CtTh y MIs, y máxima circularidad; hacia la mediodiáfisis, máximos CMOT, CMOc, CtTh y MIs, y un diseño irregular; y hacia la rodilla, máximos CMOT, PmPO y PmEO y mínimo CtTh, con diseño oval. Esas características distinguieron una adaptación ósea a no menos de 3 patrones diferentes de estimulación mecánica usual: compresión uniaxial casi pura hacia el tobillo (una única superficie articular soporta el peso del cuerpo entero); compresión + flexión ántero-posterior y lateral + torsión hacia la mediodiáfisis; y compresión biaxial casi pura hacia la rodilla (dos ejes compresivos, uno para cada platillo articular, que pueden soportar cada uno el peso del cuerpo entero). Mostramos ahora 1. Que el ejercicio incrementa CMOT CMOc y CtTh hacia el tobillo, manteniendo PmPO, PmEO y los MIs; aumenta CMOT, CMOc y los MIs en la mediodiáfisis, manteniendo CtTh; y aumenta PmPO, PmEO y los MIs y reduce CtTh hacia la rodilla, manteniendo CMOT y CMOc. 2. Que estas mejoras son privativas de V, en tanto la vDMO cortical se reduce en V y M, con impacto global positivo (V) o neutro (M) sobre la resistencia ósea. Los efectos (1) evidencian la propuesta especificidad de sitio de la influencia del entorno mecánico en las condiciones estudiadas (contracciones musculares y tracciones ejercidas por las palancas óseas multiplicadoras de las cargas, en distintas direcciones). La reducción de la vDMO cortical por el ejercicio crónico reflejaría una mayor porosidad intracortical (remodelación haversiana necesaria para la reparación de microfracturas, fatiga ósea). La restricción de los efectos (1) a los V, y las diferencias sexuales en la vDMO cortical (inversas a los demás valores) evidencian la propuesta especificidad de sexo, que expresaría la influencia del entorno endocrino-metabólico (inhibición estrogénica de la aposición perióstica y de la remodelación intracortical, en todo el esqueleto, sin especificidad de sitio) en el modelo estudiado.

CL14. Estudio comparativo de la farmacocinética de la vitamina D₂ y D₃ en adultos jóvenes.

Seijo M¹, Mastaglia SR^{1,3}, Brito GM^{1,3}, Keller GA², Somoza J^{1,3}, Diez RA², DiGirolamo G², Oliveri B^{1,3}.
1 Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina;
2 2° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina;
3 CONICET.

Se ha descrito en los últimos años mayor potencia de la vitamina D₃ o colecalciferol (D₃) que la vitamina D₂ o ergocalciferol (D₂) para aumentar o mantener niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD), aunque otros trabajos mostraron que ambos calciferoles son equivalentes. El objetivo de este estudio fue comparar la farmacocinética de D₂ y D₃. Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo durante 11 semanas (septiembre a diciembre de 2010) en la ciudad de Buenos Aires (34 ° S). Treinta y tres jóvenes voluntarios sanos (7H/26M) con una edad de (X±DS) 33,4±6 años y el IMC 22,6±2 Kg/m² fueron incluidos. Los sujetos fue-

ron divididos en grupos: D₂ (n=11), D₃ (n=11) y placebo (n=11). En los grupos D, los sujetos recibieron una dosis de carga de 100.000 UI basalmente y 4.800 UI/día de la vitamina D asignada desde el día 7 al 21. Desde el día 22 al 77 no se administró vitamina D, para evaluar su eliminación. En el grupo placebo se administró una solución similar sin contenido de vitamina D. Las muestras de suero fueron obtenidas basal y a los días: 3, 7, 14, 21, 35, 49, 63 y 77. Se midió calcemia, fosfatemia, PTHi, FAO, 25OHD (RIA-DIASORIN) y en orina de 2 horas el índice calciuria/creatininuria. Para el análisis farmacocinético de los resultados se utilizó el programa Phoenix WinNonlin de Pharsight Products. Se calcularon: la C_{max} (máxima concentración(Co) alcanzada), el T_{max} (tiempo en el que se alcanzó la máxima Co plasmática), la AUCO-t (área bajo la curva Co-tiempo utilizando el método del paralelogramo), la ACO-inf (área bajo la curva Co-tiempo entre tiempo 0 e infinito, equivalente a la suma de ACO-t y el área residual), área residual (cociente entre la última Co plasmática detectada y el cociente de eliminación), constante de eliminación (K_e) (pendiente de declinación de Co plasmáticas obtenidas por su correlación lineal). Para las comparaciones estadísticas se utilizó un test de Student no apareado. Los niveles basales de 25OHD (ng/ml) fueron: D₂: 16,3±7; D₃: 24,2±6 (p<0,01) y placebo: 22,6±7. No se observaron diferencias significativas en los otros parámetros bioquímicos. En el grupo placebo no se modificaron los valores de 25OHD durante el período observado, mientras que en ambos grupos suplementados se observaron aumentos significativos de 25OHD comparados con valores basales en todos los puntos estudiados. Considerando la diferencia entre los valores basales de 25OHD, para el análisis farmacocinético, se sustrajeron los valores basales de 25OHD al valor alcanzado en cada paciente evaluado. Para los sujetos tratados con D₃, el AUC fue 1107±481 ng.d.ml⁻¹ (rango 331-1920, IC del 95% desde 823 hasta 1391), ke -0,246±0,104 día⁻¹ (rango: -0,479 a -0,125, 95 IC% -0,307 a -0,185) y t_{1/2} 3,267±1,274 días (rango de 1,448 a 5,545, IC 95% 2,514-4,020). Para los pacientes tratados de D₂-AUC fue 1005±352 ng.d.ml⁻¹ (rango 638-1784, IC 95%: 797-1213), ke -0,321±0,245 día⁻¹ (rango: -0,911 a -0,107, el 95% IC -0,466 a -0,176) y t_{1/2} días 3,105±1,658 (rango 0,761-6,469, 95% IC 2,124-4,085). No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de farmacocinética evaluados entre los dos tratamientos. En las condiciones experimentales seleccionadas, la vitamina D₂ fue igual de efectiva que la vitamina D₃ para el incremento y el mantenimiento de los niveles de 25OHD.

CL15. Evaluación de la microarquitectura ósea en mujeres con fracturas atípicas del fémur y tratamiento crónico con bisfosfonatos.

Zanchetta MB, Gurne S, Silveira F, Galich AM, Diehl M, Buttazzoni M, Fernandez C, Bogado C, Zanchetta JR.

IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

En los últimos años se ha descrito una asociación entre fracturas atípicas subtrocantericas o diafisarias del fémur y el uso prolongado de bisfosfonatos. Esta asociación no es necesariamente causal. La patofisiología de estas fracturas es aún desconocida. Nuestro objetivo primario fue describir la microarquitectura ósea mediante tomografía periférica de alta resolución (HRpQCT) en pacientes con fracturas atípicas del fémur y uso prolongado de bisfosfonatos. En segundo lugar, comparar los resultados obtenidos con dos grupos controles de mujeres postmenopáusicas de similar edad, IMC y densidad mineral ósea seleccionados de nuestra base de datos: unas crónicamente tratadas con bisfosfonatos (grupo 2) y otras vírgenes de todo tratamiento osteoactivo (grupo 3). Ninguna mujer tenía antecedentes de fracturas osteoporóticas



previas ni enfermedades o tratamientos que pudieran afectar el metabolismo óseo. Identificamos 11 mujeres postmenopáusicas ($74,0 \pm 7,5$ años de edad, IMC $26,0 \pm 2,6$ y T-score CF $-2,1 \pm 0,9$) que padecieron una fractura atípica del fémur durante tratamiento crónico con bisfosfonatos (promedio $12,8 \pm 5,4$ años de tratamiento). Todos los criterios mayores definidos por el grupo de trabajo de la ASBMR (localización en la región subtrocantérica o diafisaria, orientación transversa u oblicua, ausencia o mínimo traumatismo, aguja medial cuando la fractura es completa y ausencia de conminución) debían estar presentes para identificar una fractura como atípica. También se consignaron las características clínicas de las fracturas. Comparamos los parámetros volumétricos y estructurales obtenidos por HRpQCT (XtremeCT; Scanco Medical AG) en radio y tibia en estas 11 mujeres con 31 mujeres del grupo 2 ($70,1 \pm 5,4$ años; IMC $24,6 \pm 1,8$; T-score CF $-1,8 \pm 1,0$; $8,9 \pm 3,6$ años de tratamiento) y con 54 mujeres del grupo 3 ($70,3 \pm 3,1$ años, IMC $26,9 \pm 3,3$; T-score CF $-2,0 \pm 0,7$). Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando T test y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. No encontramos diferencias significativas en la edad, años desde la menopausia, IMC y masa mineral ósea (T-scores CF) entre los tres grupos. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros obtenidos por HRpQCT entre los grupos tratados con bisfosfonatos. La única diferencia significativa fue un mayor grosor trabecular (*Trabecular thickness* $0,064 \pm 0,007$ vs $0,058 \pm 0,01$ $p=0,01$ y $0,071 \pm 0,010$ vs $0,063 \pm 0,012$ $p=0,04$ en radio y tibia respectivamente) en el grupo de pacientes con fracturas atípicas comparados con las mujeres sin antecedentes de tratamiento con bisfosfonatos (grupo 3). Esta diferencia puede ser debida a la disminución del remodelado óseo en pacientes con tratamiento antirresortivo. Las pacientes que padecieron fracturas atípicas del fémur durante tratamiento prolongado con bisfosfonatos no presentaron diferencias significativas en la microarquitectura ósea del radio y la tibia comparadas con mujeres de similares características, tanto con tratamiento prolongado con bisfosfonatos como sin él, que no hayan sufrido este tipo de fracturas. Estos hallazgos deben ser confirmados en un mayor número de pacientes.

CL16. Alteraciones de la viabilidad, el ciclo celular y la expresión del gen TRPV6 producidas por calcitriol y BSO en células de cáncer de mama MCF-7.

Bohl L¹, Liaudat A¹, Picotto G¹, Marchionatti A¹, Rodríguez V¹, Narvaez C², Welsh J², Tolosa de Talamoni N¹.

1 Lab Cañas, Cát de Bioq y Biol Mol, FCM, UNC. 2 University at Albany, USA.

El calcitriol, la forma hormonal y activa de la vitamina D, está siendo evaluado como agente anti-cáncer por sus acciones anti-proliferativas, pro-apoptóticas y pro-diferenciadoras sobre varias líneas celulares malignas. Este efecto podría ser aumentado con drogas como L-Butionina-S,R-Sulfoximina (BSO) que inhibe la síntesis de glutatión (GSH), tripéptido natural abundante con propiedades antioxidantes. Dado que un alto porcentaje de casos de cáncer de mama diseminados presentan en algún momento de su evolución metástasis ósea, el estudio de los efectos de drogas que puedan ser utilizadas en el futuro como anticancerígenas resulta de utilidad para evitar las complicaciones óseas asociadas al cáncer. El objetivo de este estudio fue conocer las acciones del calcitriol y del BSO, en forma individual o conjunta, sobre las células de cáncer de mama MCF-7. Las células se trataron con calcitriol 100 nM, BSO 20 μ M o ambas drogas a diferentes tiempos de exposición. El crecimiento celular se estudió con la técnica violeta de cristal. El contenido de GSH se midió por espectrofotometría y la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) por citometría de flujo. La apoptosis se estudió mediante el análisis de la morfología celular (contraste de fase y tinción con Hoechst) y técni-

cas inmunocitoquímicas (citocromo c y TUNEL). El porcentaje de células en cada fase del ciclo celular se midió por citometría de flujo y la expresión del gen TRPV6 se estudió por PCR en tiempo real. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA y se utilizó el test de Bonferroni como test post-hoc (significancia a $p < 0,05$). L-BSO, calcitriol y ambas drogas administrados en forma conjunta tuvieron un efecto de inhibición sobre la viabilidad de las células MCF-7 tratadas durante 96 hs. Este resultado también fue evidente a las 72 hs en células tratadas con calcitriol o con la combinación de drogas. El BSO produjo una disminución significativa de los niveles de GSH a las 48, 72 y 96 hs de tratamiento, este efecto se observó con el tratamiento combinado y en las células tratadas durante 72 y 96 hs con calcitriol. Las células expuestas durante 96 hs tanto al calcitriol como al calcitriol+BSO tuvieron porcentajes elevados de ROS con respecto a las tratadas con vehículo. Hubo incremento de la proporción de células en la fase G1 del ciclo celular en las MCF-7 tratadas con calcitriol y calcitriol+BSO durante 72 hs. Algunas células tratadas con calcitriol y calcitriol+BSO durante 96 hs exhibieron condensación del citoplasma, núcleos con el material genético fragmentado, cuerpos apoptóticos y cambio de la localización del citocromo c. La expresión del gen TRPV6 fue aproximadamente seis veces mayor en las células tratadas con calcitriol o calcitriol+BSO durante 96 hs en comparación con las controles. Estos resultados indican que calcitriol y BSO provocan inhibición del crecimiento de las células MCF-7 a causa de un desequilibrio en el estado redox celular debido a la caída de los niveles de GSH y a la aparición de ROS. Además, el arresto de células en la fase G1 del ciclo celular provocado por el calcitriol y calcitriol+BSO contribuiría a la inhibición del crecimiento celular. La fragmentación del ADN y la liberación del citocromo c desde las mitocondrias pone en evidencia que la apoptosis estaría involucrada en el efecto antiproliferativo de calcitriol y calcitriol+BSO. La expresión significativamente mayor del gen del canal de calcio TRPV6 en las células tratadas con calcitriol y el tratamiento combinado durante 96 hs indica un posible rol del ión en la muerte celular producida por estas drogas.

CL17. Inesperada respuesta positiva a la carga mecánica en ratones deficientes de Cx43 exclusivamente en osteocitos.

Brun LR¹, Bivi N², Farlow N², Condon K², Robling A², Bellido T², Plotkin LI².

1 Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, UNRosario. 2 Departamento de Anatomía & Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Indiana, USA.

La red de conexión entre los osteocitos es crucial para la respuesta del hueso ante estímulos mecánicos. La conexina 43 (Cx43) interviene en la comunicación de los osteocitos y osteoblastos entre sí y con el medio extracelular. Aunque Cx43 sería importante para la respuesta de los osteocitos ante estímulos mecánicos *in vitro*, la contribución de Cx43 en osteocitos a la mecanotransducción *in vivo* se desconoce. Para ello, hemos examinado la respuesta anabólica ósea frente a carga mecánica en ratones que carecen de Cx43 exclusivamente en osteocitos (Cx43^{ΔOT}) generado por el cruce de ratones Cx43^{fl/fl} con ratones 8kbDMP1-Cre. A diferencia del fragmento de 10kb de DMP1 que dirige la expresión de genes a osteocitos y algunos osteoblastos, el fragmento 8kb del promotor DMP1 tiene como blanco sólo a osteocitos. Efectivamente, el ARNm de la enzima Cre recombinasa se detectó sólo en células que expresan la proteína fluorescente verde (GFP) (osteocitos) y no en las células GFP-negativas (osteoblastos) aisladas de calota de ratones 8kbDMP1-Cre cruzados con ratones 8kbDMP1-GFP. La falta de expresión de Cx43 sólo en osteocitos en las secciones del hueso Cx43^{ΔOT} fue confirmada utilizando inmunohistoquímica. Por otra parte, el ARNm de Cx43 se redujo un



88% en osteocitos obtenidos del hueso cortical de ratones Cx43^{ΔOT} en comparación con el grupo control Cx43^{fl/fl}. El cúbito derecho de ratones controles y Cx43^{ΔOT} fue sometido a carga axial, de magnitud equivalente a baja, media y alta tensión durante 1 min/día por 3 días consecutivos. El cúbito izquierdo se utilizó como control sin estimulación mecánica. A los 14 días se evaluó la tasa de formación ósea (BFR/BS) a nivel perióstico por histomorfometría dinámica, empleando alizarina y calceína como marcadores. La estimulación mecánica produjo un incremento en BFR/BS dependiente de la carga de 1,4, 1,8, y 2,2 veces en los animales del grupo control. Inesperadamente, la estimulación mecánica indujo una mayor respuesta en los ratones Cx43^{ΔOT} (2,5, 4,3 y 4,9 veces) debido a una mayor superficie de mineralización cubierta por los osteoblastos (MS/BS) y una mayor tasa de aposición mineral (MAR). Estos resultados sugieren que la ausencia de Cx43 en osteocitos desencadena la formación de hueso perióstico por los osteoblastos y son coincidentes con reportes previos donde se halló mayor formación basal ósea perióstica en el fémur de ratones Cx43^{ΔOT}. La aparente discrepancia con la evidencia anterior que muestra disminución de BFR/BS endóstico inducida por la carga de la tibia en ratones que carecen de Cx43 tanto en osteocitos como osteoblastos (2.3kbcoll1a1) se explica por el hecho de que, en este último modelo, los osteoblastos son incapaces de funcionar de manera óptima. Se concluye que la función intrínseca de Cx43 en osteocitos sería frenar la respuesta de los osteoblastos a la estimulación mecánica.

CL18. Efecto del monofluorofosfato (MFP) y fluoruro de sodio (NaF) sobre el proceso de reparación de defectos no críticos óseos en ratas.

Mejía S, Lupo M, Moreno H, Vicente D, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina. UNRosario

El fluoruro (F) ya sea como MFP o NaF tiene efecto osteogénico. La reparación de un defecto óseo es un proceso que ocurre normalmente sin la adición de drogas o matrices de relleno. No existe información del efecto del NaF o MFP sobre la velocidad de reparación de defectos óseos no críticos y la calidad del hueso formado. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento con NaF y MFP sobre la velocidad de reparación de un defecto no crítico en ratas y sus características histológicas y minerales. Se realizó un defecto óseo de 2 mm de diámetro en el hueso compacto de la diáfisis proximal de la tibia en ratas hembras IIM/FM adultas, bajo anestesia general y en condiciones de esterilidad. Luego fueron tratados con antibiótico y analgésico y fueron divididos en tres grupos: el grupo MFP recibió por vía oral 80 μmol MFP/día en 1 ml de agua; el grupo NaF 80 μmol NaF/día y el grupo control 1 ml de agua. Se tomaron muestras de sangre y densidad mineral ósea (DMO) en imágenes radiológicas de la zona del defecto y del hueso sano a 0, 10, 20 y 30 días de la intervención quirúrgica. La DMO se calculó por interpolación de la densidad radiológica ósea con los valores obtenidos con un patrón de densidad mineral conocida, sobre imágenes digitalizadas de las radiografías, utilizando un software específico. Se determinó espectrofotométricamente la calcemia, fosfatemia y fosfatasaemia alcalina (FAL). A los 30 días se determinó la potenciométricamente la fluoremia y la fluoruria, y por espectroscopía de absorción atómica la excreción fecal de calcio (mgCa/24h). Se realizó la eutanasia, se disecaron ambas tibias las que se sometieron a estudio histológico de la zona de hueso del defecto y en zonas adyacentes de hueso sano. Los resultados se expresan como media±SEM y las diferencias se consideraron significativas (*) si p<0,05. Los tratamientos aplicados no modificaron el cre-

cimiento de los animales ni la DMO del hueso sano. No se halló diferencias significativas entre grupos y a lo largo del tiempo en fosfatemia, calcemia, fluoruria y fluoremia. La DMO (mgCa/cm^2) del defecto fue significativamente mayor en el grupo MFP a los 10 días de tratamiento: MFP: $29 \pm 2^*$; NaF: 25 ± 2 ; Control: 22 ± 3 . Por su parte la FAL ($\text{U}/\text{l.día}$) se incrementó significativamente en los grupos tratados a lo largo del tratamiento, MFP: $4,0 \pm 1,2^*$; NaF: $3,4 \pm 0,9^*$; Control: $1,1 \pm 1,8$. La excreción fecal de calcio ($\text{mgCa}/\text{día}$) fue significativamente menor en el grupo MFP, MFP: $246 \pm 12^*$; NaF: 290 ± 10 , Control: 320 ± 13 . A los 30 días de tratamiento la densidad mineral del defecto no difirió en los grupos experimentales. El estudio histológico de la zona del defecto indica que el hueso formado en presencia de MFP presenta sistemas haversianos organizados, con escaso cartílago, laminillas óseas organizadas e importante proliferación de osteoblastos. El hueso tratado con NaF presenta una mayor mineralización, aunque muestra signos de osificación anormal (presencia de cartílago y trabéculas irregulares). El hueso control tiene aún, zona de cartílago. Se concluye que la reparación ósea de un defecto no crítico es acelerada por la presencia de NaF o MFP y que la mineralización del defecto es más rápida en presencia de MFP. El tratamiento con MFP favorece el establecimiento de un balance de calcio positivo que se refleja en el aumento de DMO del defecto a los 10 días de tratamiento y la disminución de la excreción de calcio fecal. El estímulo osteogénico de NaF y MFP se refleja en valores de fluoremia que no discrepan de los controles y el aumento de FAL.

CL19. Rol antiapoptótico del 17β -estradiol en músculo esquelético.

Vasconsuelo A, Ronda A, La Colla A, Boland R.

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca.

Inicialmente, describimos una localización no clásica para ambos receptores de estrógenos (ERs) en la línea celular C2C12 y en tejido de músculo esquelético de ratón. El ER fue detectado exclusivamente en mitocondria y el ER en mitocondria y región perinuclear. Dado que las mitocondrias tienen un rol clave en la apoptosis, la ubicación subcelular de los ERs podría asociarse con la regulación de la apoptosis por 17β -estradiol (E2) en células musculares. Precisamente, hemos demostrado que el E2, a concentraciones fisiológicas, inhibe la apoptosis inducida por H_2O_2 , involucrando al ER α y β . En el mecanismo antiapoptótico activado por E2, participan las vías PI3K/Akt/Bad y MAPKs y HSP27. Demostramos que el esteroide inhibe la fragmentación del ADN, el clivaje de PARP y caspasa-3, la liberación de citocromo c y Smac/DIABLO de las mitocondrias, inducidos por H_2O_2 . En este trabajo, presentamos estudios de citometría de flujo con el colorante catiónico JC-1, mostrando que el H_2O_2 induce una pérdida del potencial de membrana mitocondrial, que es prevenida por E2, lo cual podría responder a una continua activación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (MPTP). Por ello, evaluamos por microscopía, la funcionalidad del MPTP con calceína-AM. Observamos la pérdida de fluorescencia verde mitocondrial de la calceína en las células tratadas con H_2O_2 . Sin embargo, esta pérdida de fluorescencia fue evitada cuando las células fueron preincubadas con E2 y, a continuación, tratadas con H_2O_2 . Nuestros estudios han mostrado un importante rol de E2 en la regulación de la apoptosis en células musculares con una acción clara a nivel mitocondrial. Los datos presentados aquí profundizan el conocimiento de las bases moleculares de miopatías por apoptosis relacionadas con estados de déficit de estrógenos.



CL20. Rol de la conexina 43 en el mecanismo de acción del alendronato: disociación de las vías de señalización anti-apoptótica y proliferativa.

Lezcano V, Boland R, Morelli S.

Dpto Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. 8000. Bahía Blanca.

Los bisfosfonatos (BPs) inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos a través de la apertura de los hemicanales de conexina (Cx) 43 y activación de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs). Sin embargo, los eventos inducidos por BPs previos a la apertura del hemicanal no han sido elucidados. En trabajos previos de nuestro laboratorio demostramos la presencia de sitios de unión específica, saturable y de alta afinidad en células osteoblásticas ROS 17/2.8 que expresan Cx43 así como en células HeLa que no expresan Cx43 y en ROS 17/2.8 pre-tratadas con agentes desacoplantes de hemicanales. Además, tanto los BPs como el inhibidor de proteína tirosina fosfatasa, Na_3VO_4 , aumentaron la proliferación de células que expresan o no Cx43. Asimismo, aunque el mecanismo molecular por el cual los BPs afectan a los osteoclastos ya se ha demostrado, la ruta exacta por la cual estas drogas son internalizadas en células óseas no resorptivas se desconoce. Por lo tanto, evaluamos la incorporación osteoblástica de AF-ALN, un análogo de alendronato (ALN) marcado fluorescentemente sintetizado en nuestro laboratorio. AF-ALN fue rápidamente internalizado en células ROS 17/2.8 mostrando fluorescencia altamente distribuida en región peri-nuclear a los 30 min. Del mismo modo, las células HeLa mostraron una rápida internalización del BP marcado, indicando que este proceso no ocurre vía los hemicanales de Cx43. Además, AF-ALN co-localizó con PTP μ con una distribución próxima a la membrana plasmática en células ROS 17/2.8, apoyando resultados previos en los que ALN inhibió la actividad de PTPs. En conjunto, estos resultados sugieren que aunque Cx43 es requerida para disparar las señales intracelulares de supervivencia por BPs, es dispensable para su incorporación celular, el ligado específico y los efectos proliferativos del BP.

CL21. Prevalencia de fractura vertebral asintomática y déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas con sobrepeso y obesidad.

Larroudé MS, Moggia MS, Lichtcajger G, Man Z.

Centro TIEMPO, Buenos Aires Argentina

Las fracturas vertebrales (FV) son frecuentemente subdiagnosticadas y la obesidad se ha asociado a protección para la osteoporosis (OP) y las fracturas. Objetivo: Evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas y el déficit de vitamina D (VD) en pacientes con osteoporosis que tienen sobrepeso y obesidad. Material y método: se evaluaron 66 pacientes de sexo femenino, edad promedio 67,6 años. El diagnóstico de OP se realizó con una densitometría mineral ósea efectuada con un equipo DXA Lunar Prodigy Advance en columna anteroposterior. A través del interrogatorio se descartó el antecedente de FV. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, renal o tratados con corticoides, anticonvulsivantes y anticoagulantes. Se les realizó radiografía lateral simple de columna dorsal y lumbar. Se consideró FV cuando se observó un descenso mayor al 20% de la altura del cuerpo vertebral. Se consideró obesidad y sobrepeso de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) entre 25-30 sobrepeso (SP) y mayor de 30 obesidad (O). La 25(OH)vitamina D fue medida por RIA con un kit Diasorin y fue dividida en <20 ng/ml, entre 20-30 ng/ml y entre 30-40 ng/ml. Resultados: 19,7% (13/66) pacientes presentaban O, edad promedio 67,61 años (58-80) de las cuales el

15,4% (2/13) tenían FV. 61,5% (8/13) tenían valor de VD <20 ng/ml, 23% (3/13) entre 20 y 30 ng/ml y 15,5% (2/13) presentaban valores >30 ng/ml. Asimismo se encontraron FV en las pacientes que tenían baja VD. El 80,3% (53/66) tenían SP, edad promedio 67,6 años (55-84), de las cuales el 15,09% (8/53) mostraban FV radiológica. El 43,4% (23/53) tenían valores <20 ng/ml de VD, 41,5% (22/53) valores entre 20 y 30 ng/ml y 15,1% (8/53) valores mayores a 30 ng/ml. El total de fracturas vertebrales fue de 10/66 (15%). El 90% (9/10) presentaban valores inferiores a 30 ng/ml de VD. Conclusión: Las pacientes con obesidad y sobrepeso pueden tener osteoporosis, presentar fracturas vertebrales y tener valores deficientes de vitamina D. Es importante valorar el déficit de vitamina D, el cual puede contribuir a la disminución de la masa ósea y a la fractura vertebral.

CL22. Vitamina D y artritis reumatoidea.

Larroude MS, Capuccio AM, Naftal L, Man Z, Scublinsky D.

Centro TIEMPO, Hospital Dr. Cesar Milstein, Ciudad de Buenos Aires.

El estado nutricional de la vitamina D (VD) ha sido vinculado como factor potencial en la prevalencia de enfermedades autoinmunes demostrándose valores más bajos en las mismas. Los pacientes con artritis reumatoidea (AR) tienen múltiples factores de riesgo de deficiencia de VD tales como la discapacidad que disminuye la actividad física y la exposición al sol hasta la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y receptor de la VD en macrófagos, condrocitos y células sinoviales en la articulación de dichos pacientes. Asimismo existe cierta evidencia de que la actividad de la enfermedad se puede correlacionar con esta deficiencia. Objetivo: Estudiar la prevalencia de suficiencia de VD en pacientes con AR y su relación con la actividad de la enfermedad y capacidad funcional. Evaluar asociación/correlación entre los valores de VD con: la densidad mineral ósea (DMO), y el uso de inmunosupresores. Material y Métodos: Se estudiaron pacientes de ambos sexos con AR, criterios ACR87. Se analizaron las variables demográficas, la actividad (medida por DAS28) y la capacidad funcional (cuantificada por HAQ). La VD se midió con un kit diasorin entre marzo y junio. Se consideró deficiencia de VD <10 ng/ml, insuficiencia 10-20 ng/ml, hipovitaminosis 20-30 ng/ml y valor deseable >30 ng/ml. Se midió la DMO con absorciometría de rayos x dual (DXA). Se realizó estadística descriptiva e inferencial utilizando los tests de T de Student, ANOVA, Pearson, Spearman, Kruskal Wallis para datos cuantitativos y Chi cuadrado y regresión logística para datos cualitativos. Se estableció como significación $p < 0,05$. Resultados: Estudiamos 73 pacientes (70 femeninos y 3 masculinos) con AR, ACR87, edad promedio 59 años (49-75), con un tiempo de evolución de 12 años (6-19). Detectamos deficiencia de VD en el 4,5%, insuficiencia el 33,33%, hipovitaminosis el 36,40% y suficiencia solo en el 25,80%. Se detectó diferencia significativa en los niveles de actividad de enfermedad entre los pacientes que presentaban deficiencia de VD y los que tenían valores mayores de 20 ng/ml (T Student; $p=0,03$), así como en los niveles de VD de 21 a 30 ng/ml versus mayores a 30 ng/ml (T Student; $p=0,05$). Los pacientes con mayor tiempo de evolución presentaron mayor deficiencia de VD (KW; $p=0,04$). Los pacientes con niveles de VD menor a 30 ng/ml presentan una regresión significativa con el HAQ moderado/severo ($p=0,02$), mientras que en los pacientes con niveles de VD mayor de 30 se observó una regresión significativa cuando recibían agentes anti TNF versus MTX solo ($p=0,01$). No encontramos diferencias significativas de VD en los pacientes con y sin corticoides (regresión logística $p=0,57$) así como tampoco en la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con valores > ó < 30 ng/ml. ($p=0,78$; $p=0,63$; $p=0,53$ y $p=0,16$ respectivamente). Conclusión: El 74% de nuestros pacientes con AR



presentaron valores inadecuados de vitamina D que se vinculan con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y deterioro por la misma. Sería conveniente continuar estudiando las asociaciones descritas en los pacientes con AR, para confirmar resultados en otros contextos y aclarar ciertos resultados que han evidenciado tendencias pero que no resultan concluyentes.

CL23. Participación de NFκB en la inhibición del crecimiento inducida por $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 en sarcoma de Kaposi.

González Pardo V, D'Elia N, Boland R, Russo de Boland A.

Depto. Biología, Bioquímica & Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Estudios epidemiológicos y clínicos han evidenciado que la forma hormonalmente activa de la vitamina D_3 , $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), además de desempeñar un papel central en el control de la homeostasis del calcio, participa en varios mecanismos moleculares implicados en la transformación de las células tumorales. Previamente demostramos que la hormona tiene efectos antiproliferativos en el crecimiento de las células endoteliales transformadas por el receptor viral acoplado a proteína G asociado al sarcoma de Kaposi (SVEC-vGPCR). En este trabajo, investigamos el mecanismo por el cual el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce sus efectos inhibiendo el crecimiento celular. Estudios tiempo y dosis respuesta, utilizando QRT-PCR y Western blot, demostraron que la hormona redujo significativamente NFκB y aumentó IκB a nivel del ARNm y proteína en SVEC-vGPCR, mientras que en las células no transformadas solamente IκB aumentó significativamente. El efecto más potente se observó a 16 horas y 10 nM $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Además, por microscopía confocal, se comprobó inhibición de la translocación de NFκB al núcleo y por un mecanismo independiente de la asociación de NFκB con el receptor de la vitamina D_3 (VDR). El aumento de IκB inducido por la hormona requirió la síntesis *de novo* de proteínas, y fue independiente de las vías MAP quinasas y PI3K/Akt. En conjunto, estos resultados sugieren que los efectos antiproliferativos del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el modelo celular del sarcoma de Kaposi es producido por la regulación negativa de la vía NFκB.

CL24. Biodisponibilidad de calcio a partir de diferentes tipos de quesos en la rata.

Vicente D, Brun LR, Rigalli A.

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

El aporte de calcio (Ca) con la dieta es variable a lo largo de la vida, pero en todas las etapas se requieren cantidades que con dificultad pueden ser alcanzadas si no se realiza una nutrición balanceada. Además puede variar aun más en diferentes estados metabólicos o enfermedades, en los cuales el aporte de este elemento es insuficiente. La utilización de comprimidos con Ca es una solución parcial al problema por los inconvenientes derivados del costo y la adhesión al tratamiento. Los lácteos son por el momento la mejor solución ya que además de aportar nutrientes con actividad energética y plástica proveen una gran cantidad de Ca. Se ha realizado una base de datos del contenido de Ca en los lácteos de circulación en la República Argentina encontrándose que la gran mayoría de ellos las determinaciones realizadas coinciden con el contenido informado por la firma comercializadora. No existe información sobre la biodisponibilidad de Ca a partir de los diferentes lácteos a nivel experimental con animales y humanos, por lo cual el objetivo de este trabajo fue evaluar la biodisponibilidad de

Ca a partir de diferentes quesos, en ratas *in vivo*. Se utilizaron ratas Sprague Dawley hembras de 100 días a las que se les administró una dieta controlada y se determinó el porcentaje de absorción de Ca (%Ca). Utilizando Ba¹³³ se determinó la velocidad de tránsito intestinal de los animales. Este dato permitió determinar la cantidad de Ca excretado en heces luego de una ingesta realizada a las 24 y 48 hs. Se estimó que un 18% del Ca ingerido no ha sido excretado aun dentro de las 48 hs. Por esta razón se realizaron balances de Ca (a través de la medida de Ca ingerido y excretado por heces) durante 6 días. En el día 1 se mantuvo a los animales en balance con dieta normocálcica para conocer la cantidad de Ca ingerido en condiciones normales. Luego por 48 hs los animales se mantuvieron con una dieta libre de Ca. A las 72 hs se administró una cantidad conocida de diferentes tipos de quesos y se recolectó heces por 48 hs, tiempo durante el cual los animales recibieron agua *ad libitum* y dieta libre de Ca. Se determinó la cantidad de Ca ingerido con el queso (CaQ) y la cantidad de calcio excretada en las 48 hs (Ca48). Se realizaron las correcciones correspondientes debido al 18% no excretado dentro del período. Con los datos de CaQ y Ca48 se calculó el $\%Ca = (CaQ - Ca48) \times 100 / CaQ$ y la cantidad de Ca absorbido (Ca abs, mg) luego de la administración de cada muestra de queso. Se evaluaron queso rallado (900 mg%), reggianito en trozo (760 mg%), queso cremoso (500 mg%) y untable (270 mg%). Se utilizaron 4 ratas por cada tipo de queso investigado. Se administraron 3,1 g de queso rallado, 1,4 g de reggianito en trozos, 3,2 g de queso cremoso y 5,0 g de queso untable. La variabilidad de los datos hizo imposible la comparación entre los cuatro tipos de quesos, razón por la cual se agruparon en quesos duros (reggianito en trozos y rayado) y quesos blandos (cremoso y untable). Se determinó que el %Ca (media \pm SD) con queso blandos (56 \pm 9%) es mayor que para quesos duros (39 \pm 2%). Cuando se compararon las cantidades absorbidas se encontró mayor absorción de Ca con los quesos blandos (8,5 \pm 4,1 mg) que en los quesos duros (7,6 \pm 1,6 mg). Si bien la variabilidad de los datos es importante aun realizando el trabajo con animales controlados en peso y edad, se puede observar que no hay diferencias en la incorporación de Ca a partir de quesos duros o blandos. Se concluye que desde el punto de vista nutricional sería conveniente la suplementación de Ca utilizando quesos de bajo contenido cálcico, favorecido además por el menor contenido de sodio y de grasa.

CL25. Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada de alta resolución (HR-pQCT) en mujeres sanas.

Zanchetta MB, Monteverde C, Silveira F, Ripero S, Bogado C, Zanchetta JR.
 IDIM, Instituto de investigaciones metabólicas, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Evaluar la microarquitectura ósea en mujeres pre y postmenopáusicas con masa ósea normal medida por DXA. Comparar los resultados entre las mujeres pre y postmenopáusicas y con un grupo de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Materiales y métodos: Todas las mujeres realizaron DXA de columna lumbar, cadera y radio. Solo las mujeres con resultados normales (Z-score \geq -1 en premenopáusicas y T-score \geq -1 en postmenopáusicas) fueron incluidas y escaneadas con HR-pQCT en radio y tibia (Xtreme CT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland). Comparamos los resultados de 44 mujeres (23 premenopáusicas, edad promedio 37,2 \pm 4,9 años y 21 postmenopáusicas, 59,8 \pm 8,4 años) con 100 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (61,3 \pm 5,4 años) de nuestra base de datos. Ninguna mujer tenía antecedentes de fracturas osteoporóticas ni enfermedades o tratamientos que pudieran afectar el metabolismo óseo. Todas las pacientes firmaron el debido consentimiento informa-



do. Resultados: Hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el BMI de las mujeres pre y postmenopáusicas. No hubo diferencias significativas en la edad de los grupos postmenopáusicos. No encontramos diferencias significativas en ningún parámetro trabecular (densidad trabecular, volumen óseo trabecular, número de trabéculas, grosor ni homogeneidad del tramado trabecular) entre los grupos con DXA normal pre y postmenopáusicos. La densidad cortical fue 5,7% ($p < 0,01$) y 8,8% ($p < 0,001$) menor en las mujeres postmenopáusicas en radio y tibia respectivamente (densidad cortical radio mgHA/ccm $896 \pm 52,3$ vs $846 \pm 60,4$; densidad cortical tibia $917,2 \pm 45,0$ vs $836,6 \pm 61,5$). El grosor cortical fue 13,6% ($p = 0,03$) ($1,082 \pm 0,218$ mm vs $0,935 \pm 0,215$ mm) menor sólo en la tibia de las mujeres postmenopáusicas comparadas con el grupo premenopáusico. Al comparar con las mujeres osteoporóticas, todos los parámetros fueron significativamente mayores en las mujeres premenopáusicas. Al comparar las mujeres postmenopáusicas con masa ósea normal con las osteoporóticas todos los parámetros eran menores en el segundo grupo a excepción de los parámetros corticales (densidad y grosor cortical). Al interpretar los resultados debemos tener en cuenta el corte transversal de nuestro trabajo. Conclusión: El hueso trabecular parece estar preservado en este grupo de mujeres postmenopáusicas con DXA normal. Sin embargo, los parámetros corticales de las mujeres postmenopáusicas con masa ósea normal no presentaron diferencias significativas con los de mujeres con osteoporosis. Todas las mujeres pierden hueso cortical luego de la menopausia pero las mujeres con osteoporosis también pierden hueso trabecular en sitios periféricos como el radio y la tibia. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

CL26. Osteomalacia tumoral (OT): un caso con presentación clínica inusual.

González DC, Peratta M.

Centro de Osteopatías Médicas. Equipo de pierna, tobillo y pie. Buenos Aires.

La OT es un trastorno adquirido caracterizado por bajos niveles de fósforo sérico (Ps) y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, provocado por tumores productores de un factor hiperfosfatúrico. Por ser infrecuente y de síntomas inespecíficos, el diagnóstico suele llevar bastante tiempo, generalmente años. Se cura con la extirpación del tumor. Se describe el caso de una mujer de 51 años derivada en mayo del 2009 para tratamiento de distrofia simpático refleja (DSR) del pie izquierdo. Antecedentes: en agosto del 2008 presentó una parálisis idiopática del ciático poplíteo externo izquierdo, recuperándose en forma progresiva. En feb/2009 aparecieron dolor y edema del mismo pie y dos meses después dolor del pie derecho compatibles con una DSR bilateral. El centellograma mostró hipercaptación precoz y tardía en ambos tarsos y las radiografías desmineralización acentuada en los pies. Laboratorio: la fosfatasa alcalina (FA) estaba elevada (675 U/l, VN: 65 a 300) tuvo un valor de Ps bajo, pero otro con dos días de diferencia fue normal (2,8 mg/dl, VN 2,6 a 4,4), como lo fueron el resto de parámetros bioquímicos. Se indicó tratamiento con 90 mg de pamidronato iv, infusión que repitió a los 3 meses. Ante la falta de mejoría se le indicó metilprednisona 20 mg/día (que la paciente por error tomó en dosis de 40 mg/día) y calcitonina nasal 200 UI/día. En nov/2009 habían mejorado el dolor y la movilidad y se indicó reducción gradual del corticoide y nueva infusión iv de 90 mg de pamidronato. En feb/2010 la paciente tuvo una fractura no traumática de fémur proximal derecho, precedida por 15 días de dolor espontáneo. En marzo tuvo una fractura subcapital del fémur izquierdo. La histopatología femoral informó osteopenia y sustitución adiposa. Se indicaron suplementos de calcio y vitamina D. La reevaluación bioquímica completa mostró: Ps 2,0 mg/dl, FA ósea 376 U/L (VN:

31 a 95), crosslaps 894 ng/L (VN 40 a 450) y 25OHD: 24 ng/ml (nivel óptimo: >30) la ESD=83. La calcemia, PTH, proteinograma, hepatograma y hemograma fueron normales. Recrudesció el dolor en los pies, más intenso en el derecho. Por el cuadro clínico y bioquímico se sospechó una OT. En el examen físico se encontró un tumor en planta del pie derecho, subcutáneo, de 2,5 cm, indoloro. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) fue del 64% (VN>85%). La RMN del pie derecho mostró múltiples trazos de fracturas en el calcáneo, edema óseo y una imagen de localización plantar subcutánea de contornos multilobulados de 28x26x15 mm. Se indicó tratamiento con fósforo y calcitriol mientras se programaba la exéresis quirúrgica del tumor. A los 5 meses del tratamiento médico (oct/2010) la paciente estaba prácticamente asintomática. En la cirugía se le extrajo un tumor que invadía el tejido celular extra aponeurótico, friable y no capsulado. La anatomía patológica describió tejido fibroso con múltiples acúmulos de material amorfo calcificado, con áreas de proliferación de células histiocidas y gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico. Sin medicación, a los 40 días el Ps y RTP se habían normalizado. Conclusión: la presentación clínica frecuente de la OT es el dolor óseo y debilidad muscular. En esta paciente el cuadro fue precedido por una probable DSR del pie contralateral al del tumor. El tratamiento con bisfosfonatos y corticoides pudo haber sido un factor desencadenante de la rápida y grave evolución. El único elemento inicialmente sospechoso fue la FA elevada, por lo cual enfatizamos la necesidad de medir el Ps en forma repetida ante valores aumentados de FA ósea sin explicación aparente.

CL27. Efecto del fluoruro sobre el consumo de oxígeno *in vitro* e *in vivo* en la rata.

Fina BL, Da Ros ER, Rigalli N, Rigalli A.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

El fluoruro (F) ingresa al organismo a través del agua de bebida, alimentos o como prevención de caries dentales. En ratas el F tiene efecto osteoformador, sin embargo se han observado focos inflamatorios óseos, que podrían ser la causa de la falta de efectividad del F. La inflamación puede ser consecuencia de aumento del estrés oxidativo, ya sea por aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) o disminución de enzimas antioxidantes. La cadena respiratoria es la principal fuente de ROS. Trabajos previos han demostrado que el F puede modificar la funcionalidad de la cadena respiratoria, aumentar la producción de ROS y producir estrés oxidativo. Estos trabajos han sido realizados con concentraciones elevadas y en bacterias, siendo escasa la información sobre los efectos que el F ejerce sobre la función de la cadena respiratoria con concentraciones halladas en tratamientos destinados a aumentar la masa ósea. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del F sobre la velocidad de consumo de oxígeno (VO_2) *in vitro* e *in vivo* en animales, con concentraciones semejantes a las halladas en plasma luego de dosis terapéuticas. Se midió la VO_2 de tejidos y mitocondrias *in vitro* y de ratas *in vivo*, con un electrodo de Clark. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley que se dividieron en 4 grupos experimentales de 4 ratas cada uno: NaF20: recibieron 20 μmol NaF/100g de peso corporal (pc) por día, por sonda orogástrica, durante 30 días, NaF40: 40 μmol NaF/100g pc, NaF80: 80 μmol NaF/100g pc. El grupo Control sólo recibió vehículo. Se midió la VO_2 ($\mu\text{mol O}_2/\text{min} \cdot 100\text{g pc}$) *in vivo* y la fluoremia ($\mu\text{mol/l}$) luego de una dosis de NaF, y al finalizar el tratamiento se midió la VO_2 ($\text{nmolO}_2/\text{min} \cdot \text{mg prot}$) de hígado y riñón a las 24 hs de la última dosis de NaF. En plasma se evaluó la concentración de glutatión peroxidasa (GPx) como medida de estrés oxidativo. De los animales controles se aislaron riñón, hígado y mitocondrias hepáticas. En hígado se evaluó el efecto del agregado de F 0-100 μM y en mitocondrias se determinó la VO_2 en estado 3 y 4, con las



mismas concentraciones de F. Los resultados se muestran como $\text{media} \pm \text{SEM}$ y las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05^*$. Se observó una disminución de la VO_2 *in vivo* luego de los 90 minutos de administrar NaF ($113 \pm 1^*$ t Student datos apareados) con respecto a la VO_2 basal (138 ± 8), registrándose además un aumento en el F plasmático. A las 24 hs de la última dosis de NaF no se observaron diferencias en la VO_2 en riñón (Control: 71 ± 14 , NaF20: 65 ± 11 , NaF40: 67 ± 19 , NaF80: 64 ± 15) e hígado (Control: 47 ± 10 , NaF20: 56 ± 25 , NaF40: 55 ± 31 , NaF80: 60 ± 31), ni un aumento en las fluoremias de los grupos tratados. La GPx plasmática ($\mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{dl}$) se incrementó significativamente a lo largo del tiempo en los grupos tratados con fluoruro en forma dosis dependiente: Control: $1,1 \pm 0,5$, NaF20: $1,2 \pm 0,5^*$, NaF40: $1,3 \pm 0,5^*$, NaF80: $1,4 \pm 0,4^*$, regresión lineal. El agregado de F a cortes de hígado control produjo un descenso significativo de la VO_2 , concentración dependiente. Con mitocondrias aisladas se demostró una inhibición significativa de la VO_2 en estado 3 (Control: 157 ± 13 , con agregado de NaF: $79 \pm 40^*$). Conclusiones: 1. El F produce descenso significativo de la VO_2 *in vivo* luego de la administración de una dosis terapéutica e *in vitro* con concentraciones similares a las halladas *in vivo*. 2. Este descenso no se observa cuando las concentraciones de F retornan a valores basales. 3. El F disminuye el funcionamiento de la cadena respiratoria en mitocondrias aisladas. 4. La GPx aumentó significativamente a lo largo del tiempo en ratas tratadas con NaF. Estos resultados indican que el F disminuiría la VO_2 luego de una dosis oral mientras las concentraciones permanecen elevadas. Esto podría aumentar las ROS y el estrés oxidativo y ser la causa de los focos inflamatorios observados. Se están realizando medidas del sistema antioxidante GPx, GSH y SOD y marcadores de peroxidación lipídica para confirmar este hallazgo.

CL28. Evaluación de la calciuria como causa de osteopenia metabólica en la hipertensión arterial.

Musacchio HM, Vicco MH, Ferini F, Cesar L.

Área Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Introducción: Se ha postulado la existencia de una relación entre hipertensión arterial y osteoporosis. En la hipertensión arterial estaría aumentada la calciuria lo que produciría una disminución de la masa ósea en hipertensos mayor que en normotensos. En ese caso, se podría demostrar la presencia de una osteopenia de tipo metabólico estudiando mediante densitometría de cuerpo entero la proporcionalidad entre cantidad mineral ósea total (CMO) y masa magra (MM). Objetivos: El presente estudio evaluó la influencia de la calciuria en la proporcionalidad entre CMO y MM. Métodos: El diseño del estudio fue descriptivo y transversal. Se utilizó un muestreo no probabilístico de conveniencia. Se estudiaron mujeres hipertensas y normotensas, registrando edad, presión arterial media (PAM), relación calcio/creatinina (Ca/Cr) en orina. Se efectuaron densitometrías óseas por DXA de cuerpo entero. Siguiendo los trabajos de Ferretti y col., se calculó el valor teórico de CMO en base a la ecuación de la recta de regresión entre masa magra (MM) y CMO del cuerpo entero para mujeres premenopáusicas ($\text{CMO} = 0,77 + 0,04 \cdot \text{MM}$ con un $\text{DS} = 0,27$) y para mujeres post menopáusicas ($\text{CMO} = 0,55 + 0,04 \cdot \text{MM}$ con un $\text{DS} = 0,26$). Luego de calcular ese valor teórico de CMO, se calculó cuántos desvíos estándar se alejaba el valor observado del valor teórico y esos datos constituyeron una nueva variable. Según el test de Kolmogorov-Smirnov todas las variables se distribuyeron normalmente, excepto el índice Ca/Cr. Esta variable se transformó mediante su logaritmo decimal. Luego de efectuada la transformación, la distribución fue normal. Resultados: Se estudiaron 135 mujeres, 65 hipertensas (48,1%) y 70 no hipertensas (51,9%). Al

evaluar la diferencia (DS) entre CMO observada y teórica no se encontraron diferencias significativas entre los promedios de las mujeres normotensas y las hipertensas: 0,924 (1,196) y 0,604 (1,282) respectivamente, $p=0,14$. La relación entre PAM y diferencia entre CMO observada/valor teórico no mostró una asociación significativa en la correlación bivariada ($r=0,17$; $p=0,053$). Conclusiones: Los resultados del presente estudio no apoyan la hipótesis de que el aumento de la presión arterial, mediada por un aumento de la calciuria, produciría una osteopenia metabólica.

CL29. Papel de la calciuria en la relación entre hipertensión y baja masa ósea.

Musacchio HM, Vicco MH, Ferini F, Cesar L.

Área Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Objetivos: Se ha postulado la existencia de una relación entre hipertensión arterial y osteoporosis. En la hipertensión arterial estaría aumentada la calciuria lo que produciría una disminución de la masa ósea en hipertensos mayor que en normotensos. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre masa ósea, presión arterial y calciuria. Métodos: El diseño del estudio fue descriptivo y transversal. Se utilizó un muestreo no probabilístico de conveniencia. Se calculó el tamaño muestral con un $\alpha=0,05$ y un poder=0,80 para detectar una diferencia entre hipertensas y no hipertensas igual a la mitad del desvío estándar de la cantidad mineral ósea (CMO). Se estudiaron mujeres hipertensas y normotensas, registrando edad, presión arterial media (PAM), relación calcio/creatinina (Ca/Cr) en orina. Se efectuaron densitometrías óseas por DXA de las regiones columna AP, cadera y cuerpo entero. No se estudió la columna en mayores de 50 años o si existía espondiloartrosis en la Rx lumbar. Se determinaron la DMO y la CMO de L2-L4, cuello femoral, trocánter y esqueleto total. Según el test de Kolmogorov-Smirnov todas las variables excepto el índice Ca/Cr se distribuyeron normalmente. La distribución del índice Ca/Cr no fue normal sino sesgada a la derecha, por lo que se transformó dicha variable mediante su logaritmo decimal. Luego de efectuada la transformación, la distribución fue normal. Resultados: se estudiaron 135 mujeres, 65 hipertensas (48,1%) y 70 no hipertensas (51,9%). Eran premenopáusicas el 57% y el resto postmenopáusicas. La relación Ca/Cr no mostró diferencia mediante el test de Mann-Whitney entre las mujeres hipertensas y las mujeres no hipertensas ($p=0,08$). Tampoco hubo diferencias significativas mediante el test T al comparar la relación Ca/Cr (log) entre hipertensas y no hipertensas ($p=0,08$). La relación entre la PAM y el cociente Ca/Cr se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal simple, no encontrándose una asociación significativa entre ambas variables ($r=0,05$; $p=0,65$). El test T no mostró diferencias en la CMO ni DMO entre hipertensas y no hipertensas en ninguna de las regiones estudiadas ($p>0,05$). Conclusiones: no se encontró asociación entre calciuria, presión arterial media y masa ósea, por lo que nuestros resultados no apoyan la hipótesis de una asociación entre hipertensión arterial y osteoporosis.

CL30. La utilización de bisfosfonatos en el implante dental e injerto óseo cadavérico.

Montangero V, Algamiz C, Pelegrino C.

En este trabajo se muestran los resultados de la utilización de bisfosfonatos, pamidronato y alendronato en el pre quirúrgico de la colocación de implantes dentales y de injertos de hueso cadavérico INCUCAI Universidad de Córdoba. Los pacientes fueron estudiados con ortopan-



tomografía y radiovisiografía donde presentaban: grupo 1 y 3: osteopenia focalizada; grupo 2: carencia de tejido óseo con osteopenia circundante post exodoncia. El grupo 1 muestra los resultados obtenidos de 13 con maxilares osteopenicos focalizados tratados con pamidronato Aminomux cápsulas 6 meses previos y seis meses posteriores a la colocación del implante, con la carga de la corona respectiva. El grupo 2 se muestran los resultados de 13 pacientes tratados antes de recibir un injerto óseo cadavérico INCUCAI con alendronato Marvil 70 solución estos pacientes presentaban, carencia de tejido óseo y osteopenia circundante post exodoncia. El grupo 3 muestra los resultados de 33 pacientes tratados con alendronato Marvil 70 solución en el pre implante dental por osteopenias focalizadas en maxilares.

CL31. Comparación de distintos esquemas de tratamiento sustitutivo con vitaminas D₂ y D₃.

Guelman R, Ormachea M, Di Trolío JJ, Pangre N, Belloso WH, Plantalech L.

Servicio de Endocrinología, Instituto Agustín Rocca, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Estudios de los años '30 en pacientes con raquitismo establecieron que la vitamina D₂ (VD₂) y la vitamina D₃ (VD₃) eran equipotentes. Recientes trabajos mostraron que la VD₃ es 3 veces más potente que la VD₂. Hay pocos estudios de comparación de eficacia entre esquemas terapéuticos de ambas vitaminas. Objetivos: 1) Determinar la modalidad sustitutiva de vitamina D más adecuada para obtener niveles óptimos (>30 ng/ml) de 25(OH)-vitamina D (25OHD) (monodosis de VD₂ o de VD₃, dosis semanales habituales de VD₂). 2) Establecer su seguridad. Seleccionamos 45 mujeres de 73,7±2,1 años, que no presentaran enfermedades ni recibieran drogas que alteraran el metabolismo óseo y mineral. Se distribuyeron al azar en 4 grupos, para administrarles por vía oral, durante el período de menor radiación solar (junio-setiembre): 1) Dosis única de: A) 100.000 UI de VD₃ (GD₃100; n=13); B) 100.000 UI de VD₂ (GD₂100; n=12); C) 300.000 UI de VD₂ (GD₂300; n=9) ó 2) 6 dosis semanales de 16.800 UI de VD₂, (total: 100.800 UI; GD₂sem; n=11). Todas recibieron 1,2 g de calcio/día. Se evaluó (basal, 7, 45, 60 y 90 días) 25OHD sérica mediante RIA (Diasorin), calcemia, creatininemia, fosfatasa alcalina, calciuria y creatininuria de 24 hs. A un subgrupo también se le midió PTH, C-telopéptidos séricos y fosfatasa alcalina ósea. Resultados (%): 1) No se observó diferencia significativa entre grupos en: edad, peso, índice de masa corporal (IMC), función renal, ni en parámetros de metabolismo mineral. 2) Se verificó un incremento significativo de la 25OHD respecto al basal en todos los tiempos (ANOVA: p=0,0005), en todos los grupos (GD₃100: B: 16,7±4,5, 7d: 23,4±2,7, 45d: 22,8±3,6, 60d: 25,7±2,5, 90d: 23,3±2,9 ng/ml; GD₂100: B: 14,7±2,3, 7d: 25,5±2,6, 45d: 21,7±2,2, 60d: 24,4±3,2, 90d: 23,3±3 ng/ml; GD₂300: B: 13,3±2,1, 7d: 24,5±3,8, 45d: 22,1±2,8, 60d: 28,5±4,2, 90d: 23,1±3,1 ng/ml; GD₂sem: B: 15,9±2,7, 7d: 19,9±2,6, 45d: 23,3±2,7, 60d: 25,7±3,8 90d: 26,1±2,1 ng/ml). No se encontró diferencias entre grupos. 3) El 62,8% de la población logró 30 ng/ml, sin observarse diferencia entre esquemas. El 30,2% mantuvo estos niveles. 4) Las pacientes con 25OHD basal <20 ng/ml alcanzaron un valor máximo sérico de 20 ng/ml; la población con >20 ng/ml incrementaron los valores pero se mantuvieron en rangos inferiores a 30 ng/ml. 5) Se verificó correlación inversa entre la magnitud de las variaciones de 25OHD y su nivel basal, a t 45-0 (r₂:-0,36 p=0,05) y t 90-0 (r₂:-0,36 p<0,05). 6) Las variaciones de 25OHD correlacionaron con el IMC en T7-0 (r₂:-0,34; p<0,05) en forma inversa. 7) Observamos disminución de la fosfatasa alcalina ósea solamente en GD₂300 y GD₃100 (p<0,05). No hubo cambios significativos en PTH. 8) No se observó hipercalcemia, hipercalciuria, ni cambios en

el clearance de creatinina. Conclusiones: En nuestro trabajo: 1) No hubo diferencias de los niveles de 25OHD obtenidos por los distintos esquemas de tratamiento. Con dosis 3 veces superiores de VD₂ se obtuvo niveles similares de 25OHD. Se logró valores promedio de 25OHD mayores de 20 ng/ml en todos los grupos pero fueron insuficientes dosis para alcanzar valores de 30 ng/ml y mantenerlos durante 3 meses. 2) Estos esquemas fueron seguros: no se objetivó riesgo de toxicidad. Niveles basales más elevados se asociaron con menores incrementos de 25OHD. 3) Altas dosis de VD₂ o habituales de VD₃ se asociaron a disminución de los marcadores óseos. 4) El IMC debe considerarse al establecer las dosis y tiempos de tratamiento. 5) Se considera necesario dosis mayores de vitamina D₂ o D₃, o bien intervalos más frecuentes, para conseguir niveles óptimos de 25OHD.

CL32. Toxidermia por ranelato de estroncio: un caso clínico.

Galich AM, Franco M.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: El ranelato de estroncio (RE) es usado por vía oral para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas jóvenes y añosas. Presenta buena tolerancia y escasos efectos adversos, la mayoría gastrointestinales al inicio de la terapia. Se han reportado reacciones cutáneas de hipersensibilidad leves y graves como DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): dolor abdominal, vómitos, irritación de mucosas, estado confusional, dolor muscular, edemas periféricos, alteraciones renales y hepáticas e hiperreactividad bronquial. Se presenta una paciente con antecedentes alérgicos, tratada con RE que desarrolló toxicodermia aguda generalizada. Caso clínico: Mujer de 76^a con antecedentes de hipotiroidismo post iodo radiactivo por hipertiroidismo (enfermedad de Graves Basedow) a los 30^a, tratada con levotiroxina 75 µg/día. Rinitis alérgica con hipereosinofilia crónica. Se diagnosticó osteoporosis a los 61^a por fractura de húmero D luego de caída desde su altura. Presentó T-score -3.2 en fémur total y -3.3 en columna lumbar. Se descartaron causas secundarias. Recibió diferentes esquemas de bisfosfonatos (orales e intravenosos) durante varios años con buena tolerancia. Bajo dicho tratamiento fracturó D7. Inició RE en febrero 2011. Refirió sabor metálico inicial, posteriormente ageusia. A 15 días de iniciado RE desarrolló prurito en región cervical y torácica anterior. Evolucionó con eritrodermia que se exacerbó por exposición solar. Suspendió RE luego de 29 dosis de 2 g. Fue internada por eritrodermia corporal generalizada, con compromiso de palmas de manos y plantas de pies y marcado malestar general. Eutérmica, normotensa con función renal y hepática normales. En el hemograma se evidenció leucocitosis (24.680/mm³) con hipereosinofilia (44%). Fue tratada con altas dosis de corticoides (meprednisona 40 mg/día) y clorhidrato de hidroxisilina (Ataraxone) 75 mg/día. La biopsia de las lesiones cutáneas de abdomen y muslo comprobó infiltrado dérmico de mononucleares considerado como toxidermia. Evolucionó favorablemente. Continuó con corticoides durante 2 meses en descenso progresivo y lento. Presentó descamación cutánea generalizada en coincidencia con mejoría de las lesiones. Los leucocitos disminuyeron progresivamente (20.240, 14.800, 12.300, 11.800/mm³) similar a eosinófilos hasta sus valores históricos (13%). La sustitución tiroidea (TSH= 1,61 µU/ml) y PTH (61 pg/ml) fueron normales. La función renal se mantuvo estable (creatinina 0,71-0,85 mg/dl). Calcio, fósforo y N-telopéptidos fueron normales. Reinició alendronato para prevención ósea por altas dosis de corticoides crónicos. Continuó con aporte de calcio alimentario y vitamina D₂ = 16.800 UI/semana. Conclusiones: La toxicidad cutánea por RE se presenta 2-6 semanas luego de iniciado el tratamiento. La etiología es des-



conocida. Generalmente la suspensión de RE no es suficiente para aliviar los síntomas y es necesaria la administración de corticoides en altas dosis por períodos prolongados. La toxidermia puede ser moderada como en este caso o muy grave (DRESS) poniendo en riesgo la vida. Consideramos que la presencia de hipereosinofilia y diátesis alérgica previa deben alertar sobre la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad a la droga.

CL33. Efecto de ranelato de estroncio (RE) sobre DMO de mujeres postmenopáusicas al año.

Galich AM, Macías J.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: RE es útil para el tratamiento de osteoporosis. Su mecanismo de acción es dual, estimulando la formación y disminuyendo la resorción ósea. Reduce las fracturas vertebrales (FxV) y no vertebrales en mujeres jóvenes (50-65a) y añosas (>70a). Mejora la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y fémur total (FT). Existe relación inversa entre incremento de DMO de CF e incidencia de FxV. Esta ganancia de DMO se atenúa con la administración previa de bisfosfonatos. Nuestro objetivo fue evaluar retrospectivamente la respuesta de DMO en mujeres de la Ciudad Autónoma y Gran Buenos Aires asistidas en el Hospital Italiano (HI) y tratadas con RE. Materiales y Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Se seleccionaron de las historias clínicas electrónicas (HCE), entre Enero 2007 y Abril 2009, mujeres postmenopáusicas (MP) con osteoporosis u osteopenia (T-score < -2.5 ó > -2.5 respectivamente) y que adquirieron RE en el HI. Se incluyeron MP tratadas por un período superior a 6 meses continuos. Mediante revisión manual se validó el criterio de selección y se recabaron los datos según los problemas activos y las evoluciones de HCE. Se tomaron valores de DMO basal (b) y al año de tratamiento (a) de CL, CF y FT. Para cada localización, se calcularon delta absoluto (DMOa - DMOb) y relativo [(DMOa- DMOb)/DMOb]. Se consideró éxito (efecto positivo) si la diferencia relativa era mayor a 1%. Se determinó la tasa de éxito cada 100 personas. Se analizaron las MP divididas en grupos de edad (> ó < 65 años, G1 y G2 respectivamente) y en respondedoras o no (éxito y no éxito). Las variables continuas se expresaron con media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo según distribución. Las variables categóricas, en n y porcentaje (%). Se realizó t test para muestras dependientes en la comparación de las DMOb y DMOa. Se consideró significativo $p < 0,05$. Las estimaciones se realizaron utilizando STATA 8. Resultados: Se evaluaron 199 MP; 136 recibieron RE >6m. Se excluyeron 5 que no presentaban DMOa. La edad mediana de las 131 MP fue 76 años (rango intercuartilo 67-82) e índice de masa corporal promedio, 24,98 (DE 3,75). Presentaron osteoporosis 67,9%; fracturas: 42%; realizaron actividad física: 35,9%; terapia de reemplazo hormonal: 10,7% y tratamiento previo con bisfosfonatos (TBP) 87%. La duración de TPBs fue 50,88 (DE 34,38) meses, los más usados, alendronato (61%) y pamidronato (42%). No recibieron TBP 17 MP (13%). En la población total, el incremento de DMOa CL fue 0,023 g/cm² (2,7%), estadísticamente significativos ($p < 0,000$) y correspondientes a una tasa de éxito del 61,7%. En FT y CF, los deltas absolutos fueron 0,003 y 0,006 g/cm² respectivamente, no significativos ($p = 0,353$ y 0,11). Las tasas de éxito fueron 45,2% y 51,2%, respectivamente. La edad mediana de G2 fue 60 años (55-62,25) y de G1, 80 años (74,5-83). No hubo diferencia en los datos bioquímicos de ambos grupos. El 63,3% de G2 recibió TBP durante 35,2±34,6 m y el 94,1% de G1 durante 55,5±33,05 m. El incremento de DMO CL en G2 fue 1,66% (DE 4,38) y 2,98% (DE 4,55) para G1, $p = 0,089$. Las MP respondedoras (n=74), incrementaron DMO CL 0,046±0,027 g/cm² (5,4±3%) $p < 0,001$, en CF 0,033±0,026

g/cm² (4,7±3,6%), p=0,053 y en FT 0,027±0,02 (3,9±3,0%), p=0,292. No hubo diferencias en TPBs ni bioquímica ni datos antropométricos entre respondedoras o no. Conclusiones: RE aumentó DMO de CL significativamente con tasa de éxito de 61,7%. No hubo diferencias significativas en CF ni FT. No hallamos predictores de respuesta para DMO. Nuestros datos concuerdan con la literatura. Probablemente el TBP suprime el remodelado óseo e impide la captación de RE y la acción anabólica. La falta de respuesta del tejido cortical (cadera) correlaciona con su menor actividad metabólica. Podría requerirse tiempo más prolongado para observar efectos o se trataría de PM resistentes a las terapias.

CL34. La administración oral de glutamina previene el estrés oxidativo desencadenado por menadiona en enterocitos duodenales.

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

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

En nuestro laboratorio se demostró que la administración de vitamina K₃ o menadiona (MEN) produce disminución de la absorción intestinal de calcio mediante desencadenamiento de estrés oxidativo y muerte por apoptosis de las células epiteliales duodenales. En este trabajo nos propusimos estudiar el posible rol protector del aminoácido glutamina (GLN) sobre el efecto producido por MEN en células del intestino delgado. El fundamento de la propuesta se basa en la demostración de que GLN tiene propiedades restauradoras y protectoras del estado redox y de la muerte celular en riñón, hígado y colon expuestos a diferentes drogas pro-oxidantes. Para ello, se emplearon pollos Cobb-Harding (Indacor SA, Río Ceballos, Córdoba) (*Gallus domesticus*) de 4 semanas de edad alimentados con una dieta comercial (Cargill, SACI, Pilar, Córdoba), a los que se les suministró por vía gastrointestinal 1g de GLN/Kg de peso corporal y por vía intraperitoneal 12,5 µmol de MEN/Kg de peso corporal (60 ó 90 min. después). Se permitió la acción conjunta de ambas drogas por 30 min. Los animales controles se trataron con vehículo. Se cuantificó el contenido de glutatión total (GSH) intracelular mediante método enzimático y se determinó en homogeneizados de mucosa duodenal la actividad de las enzimas del sistema antioxidante catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), empleando métodos espectrofotométricos. Los resultados mostraron que la administración de GLN 60 ó 90 min previos a la inyección de MEN incrementó el contenido de GSH intracelular disminuido por la vitamina K₃ (Control 8,34±0,49; MEN 5,52±0,40*, GLN 60min+MEN 7,92±0,64 y GLN 90min+MEN 8,87±0,66 nmoles de GSH/mg de proteína, *p<0,05 vs Control). GLN evitó el incremento de la actividad de CAT producida por MEN. Los valores obtenidos fueron: Control 14,06±0,69; MEN 23,51±1,94†; GLN 60min+MEN 17,15±0,96 y GLN 90min+MEN 17,89±1,04 U/mg de proteína (†p<0,001 vs Control). Similarmente, GLN previno el incremento de la actividad de SOD desencadenada por MEN. Los resultados encontrados fueron: Control 10,95±1,11; MEN 20,34±1,87*; GLN 60min+MEN 12,66±1,08 y GLN 90min+MEN 11,06±2,15 U/mg de proteína (*p<0,05 vs Control). Los datos sugieren que el tratamiento previo con GLN logra prevenir el efecto oxidante de la administración de MEN en los enterocitos duodenales de pollo como queda puesto en evidencia en la restauración de los valores controles en el contenido de GSH total intracelular y de la actividad de dos enzimas del sistema antioxidante como son CAT y SOD. Es posible esperar que al recuperar el estado redox celular, GLN pueda evitar la disminución de la absorción intestinal de calcio desencadenada por MEN; esto deberá ser evaluado en estudios futuros.



CL35. Densidad mineral ósea lumbar en niños con distrofia muscular de Duchenne tratados con corticoides.

Tau CC¹, Viterbo GL¹, Monges S², Castagneto J¹.

1 Metabolismo Cálxico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, 2 Neurología Hospital de Pediatría J.P.Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

La reducción de la movilización y el tratamiento con corticoides como terapia adjunta, pueden causar un impacto deletéreo sobre la masa ósea con osteoporosis y fracturas en niños con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Estudiamos la densidad mineral ósea lumbar L2-L4 (DMO) en 16 niños con DMD tratados con deflazacort o metilprednisona, y su relación con la edad, duración de la inmovilización, duración y dosis acumulada de corticoides, número de fracturas, e ingesta de calcio por lácteos. La densidad mineral ósea lumbar fue medida por densitometría ósea con rayos X (Lunar, Prodigy). La edad promedio de los niños (\pm DS) fue $11,5 \pm 3$ años (rango 6,3-18,2 años). Los pacientes estaban recibiendo deflazacort (0,9 mg/kg.día, n=10) o metilprednisona (0,75 mg/kg.día, n=6) durante $3,8 \pm 2,1$ años (rango 0,75-7 años), vitamina D de 300 a 2400 UI, y suplemento de calcio de 0,25 a 1 g/día. Se midieron en suero: calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FAL), PTH y en orina: calcio (uCa) y D-piridolina/creatinina (uD-Pyr). El promedio del Z-score de peso fue $-0,15 \pm 1,16$ (rango -1,70 a 2,65). En 9 niños que pudo medirse la talla, el promedio de Z-Score fue: $-1,69 \pm 0,95$ (rango -2,7 a -0,08). Ocho niños se movilizaban en sillas de ruedas (edad promedio: $13,4 \pm 2,6$ años). La edad promedio en que dejaron de caminar fue $10,9 \pm 1,5$ años. El tiempo de su inmovilización fue de $2,3 \pm 2,2$ años. La ingesta de calcio por la dieta fue de 594 ± 221 mg/día. Se constataron fracturas de huesos largos en dos pacientes, y aplastamientos vertebrales en siete (dos de ellos podían caminar). El número de fracturas estuvo positivamente correlacionado con la dosis acumulada de corticoides. La dosis acumulada de corticoides fue de $28,5 \pm 20,3$ g (rango 6,3-68,4 g). El promedio del Z-score de la DMO fue $-2,5 \pm 1,6$, rango de -5,9 a -0,4. El Z-score de la DMO fue menor de -2 en nueve pacientes (56%), y entre -1 y -2 en cuatro pacientes (25%). El Z-score de la DMO estuvo inversamente correlacionado con la edad ($p < 0,000$), la duración de la inmovilización ($p < 0,02$), la duración del tratamiento corticoideo ($p < 0,001$), y la dosis acumulada de corticoides, tanto en los pacientes que recibían deflazacort como en los que recibían metilprednisona ($p < 0,000$). Los pacientes con aplastamientos vertebrales tuvieron menor DMO (Z-score: $-3,78 \pm 1,26$, $p < 0,006$). Los valores de laboratorio de Ca, P, FAL y PTH fueron normales. La calciuria estuvo elevada en seis pacientes (cuatro de ellos se hallaban en silla de ruedas), y otros cuatro pacientes tuvieron valores elevados de uD-Pyr (tres de ellos estaban inmovilizados). En resumen, los niños con DMD estudiados, presentan osteoporosis severa. La menor DMO estuvo correlacionada con la duración de la inmovilización, la duración y la dosis acumulada de corticoides.

CL36. Hipoparatiroidismo neonatal secundario a hipercalcemia materna.

Viterbo G, Tau C.

Metabolismo cálcico y óseo, Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires.

Si bien la hipocalcemia es relativamente frecuente en el período neonatal; el hipoparatiroidismo congénito, ya sea permanente o transitorio, como causa de la misma, es extremadamente raro. Se presenta el caso de un bebé, sexo femenino, cuyo cuadro clínico comenzó a los 22 días de vida con una convulsión focal, afebril, que derivó en una internación en otro centro con

el diagnóstico presuntivo de infección urinaria. La paciente padeció un segundo episodio convulsivo a la edad de 45 días que motivó una nueva internación y consulta a nuestro servicio. Nacida de prétermino, 36 semanas, por cesárea debido a hipertensión arterial materna con peso adecuado para la edad gestacional, 2,850 kg. Al examen físico se encontraba en regular estado general con tendencia al sueño y rechazo parcial al alimento, con peso de 3,900 kg (-0,18 SDS) y longitud corporal de 52 cm (-0,5 SDS). Los exámenes de laboratorio mostraron hipocalcemia de 5,9 mg/dl (vn 8,8-10,6), hiperfosfatemia de 10,9 mg/dl (vn 4,3-6,7), PTH de 27,3 pg/ml y función renal normal (creatinina: 0,41 mg/dl). El resto de los exámenes de laboratorio que incluyeron fosfatasas alcalinas totales (FAL), magnesemia, hepatograma, hemograma, albúmina, ionograma, estado ácido base, glucemia y orina completa fueron todos normales. Como antecedente, su madre padecía insuficiencia renal crónica y había sido sometida a una paratiroidectomía parcial 7 años antes, y a un trasplante renal 3 años antes del embarazo. Durante el mismo, estuvo tratada con 3 cápsulas de calcitriol por semana y 4 mg de metilprednisona por día. Los exámenes de laboratorio maternos mostraban hipercalcemia de 10,6 mg/dl (vn 8,4-10,2), fosfatemia de 2,9 mg/dl (vn 2,7-4,5), hiperparatiroidismo de 457 pg/ml (vn 12-72), hipercreatininemia de 1,72 mg/dl, FAL de 289 UI/l y magnesemia de 1,92 mg/dl. Con estos resultados, el diagnóstico presuntivo de la paciente fue hipoparatiroidismo neonatal transitorio secundario a hipercalcemia materna por hiperparatiroidismo. La paciente fue tratada con gluconato de calcio endovenoso y calcitriol 1,5 g, carbonato de calcio 1 gramo, y vitamina D2 800 UI por día por vía oral, con buena tolerancia. La bebé evolucionó favorablemente con mejoría de la actitud alimentaria, normalizando la calcemia en 3 días y la fosfatemia en 7 días después de haber comenzado el tratamiento. Se ajustaron las dosis del mismo con controles periódicos de calcemia y calciuria descendiendo el aporte de calcio y calcitriol en forma paulatina. Conclusión: se presenta el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo neonatal transitorio secundario a hiperparatiroidismo materno que evolucionó favorablemente luego del tratamiento médico con calcitriol y calcio, normalizando los parámetros de laboratorio en 7 días y en vías de resolución luego de 2 meses de tratamiento. Esta entidad, aunque es infrecuente, debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de hipocalcemia neonatal tardía. Por este motivo, es de relevancia controlar la calcemia de los bebés nacidos de madres hiperparatiroides durante las primeras semanas de vida.

CL37. Diferentes respuestas del cóndilo mandibular y de la tibia frente a la restricción dietaria. Estudio histomorfométrico en ratas en crecimiento.

Pani M, Ruiz Holgado N, Lopez Miranda L, Garat J, Aybar Odstroil A, Martin A, Rodriguez G, Meheris H.

Cátedra de Histología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán.

La mandíbula es un hueso funcionalmente diferente a otros del esqueleto. Se forma por osificación yuxtaparacondral, aunque su posterior crecimiento lo realiza por osificación endocondral, donde el cóndilo es su principal centro de crecimiento. Además de los diferentes requerimientos mecánicos a los que se encuentran sometidos la mandíbula y los otros huesos del esqueleto axial, sus zonas de osificación difieren. El condilo mandibular tiene un cartílago de crecimiento, que además funciona como cartílago articular. Los huesos largos tienen un cartílago de crecimiento y otro articular diferente. En este contexto sus respuestas frente a estímulos de pérdida ósea pueden diferir. Es por ello que el objetivo de este trabajo fue analizar eventuales alteraciones del crecimiento y de parámetros de la microarquitectura ósea del cón-



dilo mandibular y de la metáfisis proximal de la tibia frente a la restricción dietaria. Se utilizaron ratas Sprague Dawley destetadas y adaptadas durante 2 días a una dieta dura balanceada (DB). Los animales fueron pesados y divididos en 4 grupos: Control: alimentados *ad libitum* con DB (la cantidad de alimento consumido se registró diariamente). Grupos experimentales (G90%, G80%, G75%). El G90% consumió el 90%, el G80% el 80% y el G75% el 75% de la cantidad de (DB) que consumieron los controles el día anterior. Los animales fueron sacrificados a los 25 días de experiencia. Se disecaron las cabezas y las tibias y se fijaron en formol al 10%. Una hemimandíbula de cada animal fue separada de la cabeza a los efectos de ser radiografiada, el resto del material se procesó según técnica habitual para inclusión en parafina previa descalcificación en EDTA al 10% a pH 7,2. Se realizaron cortes orientados de la articulación témporomaxilar y de la tibia y se colorearon con H&E. Determinaciones: se determinaron los siguientes parámetros: (a) Longitud del proceso condilar mandibular sobre radiografías. (b) Longitud de las tibias (LT) con un calibre de precisión. (c) Espesor total del cartílago de crecimiento en cóndilo y tibias (ECC). (d) Número, espesor y separación de trabéculas en el hueso subcondral de cóndilo y tibia. Los datos fueron analizados con el análisis de la varianza y corroborados con el test no paramétrico de Kruscall Wallis. Los resultados mostraron que los siguientes parámetros fueron significativamente menores en los grupos experimentales: longitud de las tibias (Control vs. G75%). ECC en tibias (Control vs G80% y G75%, G90% vs. G80% y G75%). Número de trabéculas en cóndilo mandibular (Control vs. G90%, G80% y G75%).

CL38. Osteogenesis imperfecta (OI) y tumor óseo que simula neoplasia maligna.

Navarta D¹, Morandi A², Malvarez H³, Velan O⁴, Plantalech L⁵.

Sección Reumatología¹ y Osteopatías Metabólicas⁵, Servicio de Clínica Médica¹, Anatomía Patológica², Ortopedia³, Imágenes⁴ y Endocrinología⁵ del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La OI es un trastorno genético del tejido conectivo caracterizado por fragilidad de los huesos y susceptibilidad a la fractura. La OI tipo V se caracteriza por fragilidad y presencia de: 1. Calcificación de la membrana entre el radio y cúbito, 2. Banda densa radiolúcida adyacente al cartílago de crecimiento de los huesos largos, 3. Desarrollo de callos hipertróficos en los sitios de fracturas o intervenciones quirúrgicas. Referimos el caso de un paciente con diagnóstico de (OI) tipo V de 27 años de edad que presentó fracturas múltiples durante la infancia y la adolescencia. Requirió osteosíntesis de la tibia, peroné, fémures, corrección quirúrgica de escoliosis. Se realizó tratamiento con pamidronato intravenoso, alendronato, calcio y vitamina D. Sus fracturas mejoraron en la adolescencia. Se evidenció tumor óseo en codo izquierdo durante su adolescencia que desapareció con los años. Al examen físico se objetiva: paciente con dificultad para deambular (en silla de ruedas) talla baja 1,40 m, deformidades y alteraciones en la alineación por fracturas múltiples en miembros inferiores con ambas tibias en sable, pie cavo bilateral, escoliosis. Escleróticas blancas, odontogénesis sin alteraciones. Se verifica tumor de 7 cm de diámetro en la región plantar del pie derecho. Dificultad en la pronación de ambos antebrazos. En 2008 presentaba: calcemia de 9,6 mg/dl, fósforo plasmático 3,8 mg/dl, magnesio 2,3 mg/dl, creatinina 0,63 mg/dl, índice Ca/CrU: 0,15, PTH 29,5 pg/ml, y 25OH vit D 23 ng/ml, FAL 200 UI/ml (280) osteocalcina 18,1 ng/ml (20). Ecografía renal sin litiasis. En la DMO corporal total: 0,871 g/cm², T: -4,4 Z: -2,3, CF: 0,811 g/cm², T: 2,0, Z Score -0,9; trocánter: 0,625 g/cm², T: -2,8 Z: -1,5, objetivando baja masa ósea. Las Rx verificaron calcificaciones intramembranosas bilateral radiocubital y tibioperonea, disminución de la densidad ósea y múltiples

Fx, escoliosis avanzada. Se suspende alendronato, se indica calcio y vitamina D. Durante el periodo de observación se evidenció aumento del tamaño del tumor óseo (10 cm). En 2011 se verifica: Un remodelado óseo normal β -crosslaps: 0,22 (0,58) FAL: 157 UI/ml metabolismo mineral normal, valores adecuados de PTH y 25OH vit D y ESD normal. Se observa mejoría de la DMO corporal total (Z-score -1,4). Se solicitó TAC de pie en la que se describe: voluminosa formación expansiva con calcificaciones dismórficas en su interior y en la pared ubicada a nivel de la cara plantar del pie izquierdo en relación al tarso y 1° metatarsiano. Se realiza biopsia ante la sospecha de condrocarcinoma. Se comprueba: proliferación cartilaginosa activa no específica de entidad nosológica (microscopía: proliferación cartilaginosa constituida por matriz con áreas mixoides, calcificada, fragmento de tejido fibroso y escasas zonas de osificación. Presencia de condrocitos de irregular disposición con leve pleomorfismo). No constituye neoplasia maligna, se considera callo óseo exuberante. La OI tiene una incidencia 1/10.000 siendo la OI tipo V el 5% de todos los tipos. La presencia de tumores óseos malignos asociados a OI es infrecuente (se publicaron 20 casos de osteosarcoma asociado a OI, y ningún caso de condrosarcoma en la literatura anglosajona). Los pacientes con OI tipo V desarrollan con frecuencia enormes callos de reparación alrededor de fracturas que simulan tumores malignos óseos, como en el caso presentado.

CL39. Densidad mineral ósea baja en la premenopausia: características clínicas.

Bagur A, Mastaglia S, González D, Fernández C, Oliveri B, Mautalen C.

Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentina.

La etiología de la densidad mineral ósea (DMO) disminuida en la premenopausia (preMP) puede ser idiopática o secundaria a enfermedades o drogas que afecten al hueso. El objetivo del trabajo fue identificar la frecuencia y formas de presentación clínicas de la DMO disminuida en la preMP. Para ello se identificaron y analizaron las historias clínicas de 61 mujeres preMP que consultaron en los últimos 3 años a un centro especializado en enfermedades metabólicas óseas. Las consultas fueron auto referidas para evaluar la DMO preventivamente o por presentar antecedentes de osteoporosis familiar, como así también derivadas por profesionales para el estudio de la DMO disminuida. Las consultas por DMO disminuida en la preMP representaron 2% del total de las consultas por osteoporosis en el período mencionado. Se analizó la información clínica relevante como historia de fracturas (Fx) personales y familiares, DMO, marcadores bioquímicos óseos, diagnóstico final al que se arribó y tratamiento instituido. La DMO fue considerada normal cuando el Z-score fue superior a -2,0 en la columna lumbar y/o fémur total. Resultados: 23 de 61 mujeres (38%) tenían valores bajos de DMO. En 9 de las 23 mujeres (39%) se diagnosticó DMO disminuida idiopática. En 14 pacientes (61%) se diagnosticaron causas secundarias (2°) a: embarazo (3), enfermedad celíaca (2), hipercalciuria (2), hiperparatiroidismo 1° (1), anorexia nerviosa (1), amenorrea hipotalámica (1), glucocorticoides (1), osteogénesis imperfecta (1), exceso de T4 (1), e hiperplasia suprarrenal congénita (1). Las mujeres con DMO disminuida idiopática no tuvieron Fx óseas. Cuatro de 14 pacientes (29%) con causas 2° tuvieron las siguientes Fx: muñeca (2), vértebras (1) y metatarso (1). Cinco (55%) de las mujeres con DMO disminuida idiopática y 3 (21%) con causas 2° tenían familiares cercanos con Fx. Las diferencias entre la DMO disminuida idiopática y 2° fueron una edad menor en las 2° vs idiopática (29,2±9 vs. 42,0±6, p<0,0001 respectivamente) y niveles más bajos de calcemia en las idiopáticas vs. 2° (9,1±0,3 vs. 9,5±0,3, p<0,03 respectivamente). PTH, 25OHD, CTX y FA ósea



fueron similares en ambos grupos. Las mujeres con DMO disminuida idiopática recibieron los siguientes tratamientos: calcio y vitamina D (Ca+D) (6), bisfosfonatos (B) (2), sin tratamiento (1). Los pacientes con causas 2º recibieron: Ca+D y tratamientos acordes a las patologías diagnosticadas. Conclusión: Las consultas de mujeres preMP para evaluar su salud ósea representaron ~2% del total de consultas por osteoporosis en nuestro Centro. Menos de la mitad de la mujeres preMP que consultaron para evaluar su estatus óseo tenían su DMO disminuida y en ~40% de ellas no se evidenciaron causas y fueron consideradas idiopáticas. En el restante 60% se diagnosticaron causas 2º que justificaban el descenso de su DMO. Se destaca la importancia de descartar enfermedades o drogas que puedan afectar al hueso en esta población joven incluso durante el seguimiento de quienes no tuvieron causas 2º en las evaluaciones iniciales.

CL40. Rol de los ácidos biliares sobre la absorción intestinal de calcio y el metabolismo energético.

Marchionatti AM, Pérez A, Rivoira MA, Tolosa de Talamoni N.

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

Introducción: Dentro de los componentes de la bilis se encuentran los ácidos biliares o sus derivados, las sales biliares. Los ácidos deoxicólico y litocólico (ALC), ácidos biliares secundarios, son sintetizados por la flora intestinal a partir de los primarios provenientes del hígado. En un trabajo previo de nuestro laboratorio, se demostró que el deoxicolato de Na, sal sódica del ácido deoxicólico (DXCS) inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} por un mecanismo mediado por estrés oxidativo (Rivoira y col. Bone 48, 2011). Algunos trabajos han demostrado que el ALC sustituye a la vitamina D en el incremento del Ca^{2+} sérico, pero no se conoce su participación en la absorción del catión por las células intestinales. Objetivos: estudiar el efecto agudo de dosis altas de ALC sobre la absorción intestinal de Ca^{2+} y analizar el efecto de DXCS y ALC sobre la actividad de oxidorreductasas del ciclo de Krebs. Materiales y métodos: pollos de 4 semanas de edad se dividieron en dos grupos controles y tratados con 1, 10 ó 20 mM de DXCS o ALC durante 30 min en asa intestinal ligada *in situ*. En una serie de experimentos se estudió la transferencia de Ca^{2+} desde el lumen plasma sanguíneo mientras que en otros se aislaron mitocondrias a partir de homogeneizados de mucosa intestinal, en los que se determinó por espectrofotometría las actividades de las oxidorreductasas del ciclo de Krebs, malato deshidrogenasa (MDH) y α -cetoglutarato deshidrogenasa (α -KGDH) y la expresión génica y proteica de las enzimas mencionadas por la técnica de RT-PCR y western blot, respectivamente. Resultados: El ALC incrementó la absorción intestinal de Ca^{2+} con la dosis de 20 mM, no observándose diferencias significativas a dosis menores. Las actividades de las enzimas MDH y α -KGDH incrementaron su actividad con la mayor dosis empleada, en comparación con las del grupo control. Por el contrario, todas las dosis empleadas de DXCS, produjeron disminución en las actividades de MDH y α -KGDH en comparación con las del grupo control. No se observó diferencia en la expresión génica de las enzimas MDH y α -KGDH, así como en la expresión proteica de la enzima MDH, a las diferentes dosis de DXCS. Conclusiones: estos resultados indican que el DXCS disminuye la absorción intestinal de Ca^{2+} a través de estrés oxidativo y alteración del metabolismo energético, mientras que el ALC estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} , al menos en parte, por incremento del funcionamiento del ciclo de Krebs en el enterocito.

CL41. Respuesta del tejido óseo asociado a la erupción del primer molar en crías de rata nacidas de madres sometidas a luz constante durante la preñez.

Fontanetti PA¹, Mandalunis PM², Vermouth NT¹.

Facultades de Odontología Universidad Nacional de Córdoba¹ y Universidad Nacional de Buenos Aires²

En ratas, el hueso mandibular se encuentra en un proceso activo de crecimiento y desarrollo desde el período prenatal. En este hueso se hallan inmersos los gérmenes dentarios rodeados por la canastilla ósea. La erupción de los elementos dentarios hacia la cavidad bucal requiere la formación de una vía de erupción en la zona oclusal del hueso, la cual se logra a través de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Objetivo: Evaluar la respuesta del tejido óseo de la canastilla del primer molar mandibular de crías nacidas de madres sometidas a condiciones prenatales adversas durante la preñez, utilizando la luz constante como un modelo de estrés crónico. Materiales y Métodos: Se conformaron dos grupos de 6 ratas preñadas cada uno, grupo Control y grupo LL (sometido a luz constante desde el día 10 al 20 de gestación). Las crías de cada grupo (n=12) fueron pesadas y sacrificadas a los 3 días de vida y sus mandíbulas fueron escindidas y procesadas. De cada caso se obtuvieron cortes en sentido bucolingual para ser coloreados con hematoxilina&eosina y para la determinación histoquímica de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP). En la zona oclusal de la canastilla ósea del primer molar mandibular se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos: volumen óseo trabecular (BV/TV) (%), porcentaje de superficie TRAP(+) en relación a la superficie total (TRAP(+)/BS) (%), cantidad de osteoclastos TRAP(+) por mm² (N.Oc TRAP(+)/mm²) y el número de núcleos por osteoclasto (N.Nc/Oc). También se registró la cantidad de osteoclastos TRAP(-) por mm² (N.Oc TRAP(-)/mm²). Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el test t de Student. Resultados: El volumen óseo trabecular, BV/TV (%), (Grupo Control: 32,31±2,16 vs Grupo LL: 58,14±4,24; p<0,01) se correlacionó con una disminución significativa en el número de osteoclastos del grupo tratado. La superficie TRAP(+), (TRAP(+)/BS) (%), fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL en comparación con la de crías del grupo control (Grupo Control: 52,63±3,76 vs Grupo LL: 8,89±1,75; p<0,01). El número de osteoclastos TRAP(+), N.Oc TRAP(+)/mm², fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL en comparación con el de crías del grupo control (Grupo Control: 8,59±1,26 vs Grupo LL: 0,84±0,53; p<0,01). Sin embargo, las crías del grupo tratado mostraron un aumento significativo del número de osteoclastos TRAP(-), N. Oc TRAP(-)/mm², en relación con los controles (Grupo Control: 0,76±0,36 vs Grupo LL: 2,8±0,66; p<0,01). La cantidad de núcleos por osteoclasto, N.Nc/Oc, fue significativamente menor en crías nacidas del grupo LL (Grupo Control: 3,42±0,17 vs Grupo LL: 2,31±0,19; p<0,01). En resumen, los resultados muestran mayor volumen óseo trabecular de la canastilla ósea de crías nacidas del grupo LL en comparación con el de crías controles. Este mayor volumen óseo está directamente relacionado con una disminución de la reabsorción mediada por osteoclastos, dado que se observó un menor reclutamiento de los mismos y una disminución en la actividad enzimática evidenciado por el menor número de osteoclastos TRAP(+) con menor número de núcleos. Conclusión: Estos hallazgos permiten sugerir que la luz constante crónica aplicada a ratas durante la preñez podría afectar, en las crías, la función resortiva de los osteoclastos encargados de formar el canal de erupción. Subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT-UNC).



CL42. SPECT y tomografía computada cuantitativa en el estudio y diagnóstico de los maxilares.

Montangero V, Capiglioni R, Roldan E.

Departamento de Investigaciones Músculo-esqueléticas. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: Los huesos maxilares difieren del resto del esqueleto por distintos aspectos anatómicos y funcionales. En ellos se insertan los dientes, de los que reciben cargas que tienen influencia conjunta con la musculatura regional. Su acción mecánica es una mezcla que combina los biotipos funcionales observados en hueso plano, largo y su tasa de recambio metabólico es muy elevada por lo pueden ocurrir cambios micro-estructurales en corto tiempo. Los maxilares son afectados por las mismas enfermedades metabólicas que afectan a los otros huesos, con algunas características particulares. Objetivo: Estudiar pacientes con focos osteopénicos en, afinamiento cortical y patología en maxilares, por la importancia que su conocimiento previo tiene actualmente ante los distintos tratamientos odontológicos, protésicos e implantarios a los que son sometidos, tengan o no osteopenia lumbar o de cuello de fémur. Métodos: Las técnicas de imágenes han evolucionado en las últimas décadas, permitiendo “visualizar” en forma incruenta, muchos aspectos del metabolismo óseo y desde la radiología se ha pasado a la medicina nuclear (SPECT, PET), tomografía computada (QCT, pQCT), la densitometría ósea (DXA, pDXA), resonancia magnética (RMN), y en los últimos años los micro cortes: CT, RMI. De los métodos disponibles para estudiar el hueso maxilar debe considerarse que la radiología panorámica posibilita determinar alteraciones anatómicas y focos de osteopenia cuando son ya muy marcados y la pérdida de masa, muy avanzada (mas del 40%). Sencilla de realizar y económica, es tardía y subjetiva a los cambios de densidad y no permite apreciar efectos de tratamiento farmacológico. La densimetría proyectiva (DXA) al no poder discriminar tipos de huesos, cambios importantes en el trabecular no pueden ser detectados, no tiene aplicación odontológica. La QCT convencional permite discriminar áreas corticales trabeculares y actualmente contamos con software (BoneCAD) para calcular densidad volumétrica. Su uso se extiende al planeamiento pre/post-implante dentario, injerto de hueso cadavérico, tratamientos y su posterior seguimiento. Resultados: Actualmente en nuestra experiencia la asociación de dos métodos de diagnóstico por imágenes cuantitativo y cualitativo, nos ha permitido resolver la mayoría de los problemas de la obtención de adecuada información respecto al estado metabólico y patología de los maxilares. Por un lado la MN mediante el uso de equipos SPECT que posibilitan la determinación de cortes tomográficos en los tres ejes, y de áreas de interés nos permiten cuantificar la anatomía funcional, mediante el empleo de trazadores radioactivos. Por el otro lado el uso del QCT, desarrollado para determinar las densidades volumétricas de los maxilares, discriminando y analizado por separado hueso cortical y trabecular mediante ROI (región de interés). La coexistencia de ambos estudios y la superposición de las imágenes mediante un sistema de soft adecuado, posibilitan no sólo un adecuado diagnóstico sino las variaciones que se observan precozmente como respuesta a un tratamiento implanto-dentario, quirúrgico o farmacológico. Conclusión: Nuestra experiencia en 60 casos estudiados en pacientes preimplantarios, injertos óseos, patologías quísticas y tumorales, sugirieren el empleo de estos dos métodos combinados.

CL43. Relaciones entre indicadores tomográficos (pQCT) de la distribución y de la masa disponible o de la calidad mecánica del material óseo en la tibia humana. Curvas de “distribución/masa” (d/m) y de “distribución/calidad” (d/c).

Capozza RF, Feldman S, Reina P, Grappiolo I, Mortarino P, Sack Behar G, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy GR.

Centro de estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Fac de Medicina, UNR; Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Fac de Medicina, UNR; Division Space Physiology, German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania

Hemos demostrado ya (J Anat 216:470,2010) que la anatomía tibial humana está fuertemente adaptada a 3 patrones distintos de estimulación mecánica: 1. compresión uniaxial hacia el tobillo (carga de todo el peso corporal sobre una superficie articular única), 2. compresión + flexión + torsión hacia la mediodiáfisis (interacción de contracciones musculares varias), y 3. compresión biaxial hacia la rodilla (eventual carga de todo el peso sobre cada platillo articular). Para los patrones compresivos 1 y 3, el principal determinante adaptativo es la masa de tejido cortical y/o trabecular presente en la sección ósea (CMO total o cortical, CMOt, CMOc; área cortical, Ac). Pero para el patrón 2 juega también la distribución de ese material respecto de los correspondientes ejes de flexión y de torsión, evaluable determinando los respectivos momentos de inercia seccionales (MIs) para flexión o torsión. La adaptación al patrón 2 implica muchas veces el uso de masa ósea adicional en la sección, espacialmente orientada por el mecanostato óseo en función del uso mecánico del hueso. Como los sensores de deformación que modulan direccionalmente la modelación/remodelación a ese respecto son los osteocitos; y como estas células pueden detectar solamente deformaciones en estiramiento o acortamiento (+/-), cabe plantearse cómo se lograría la adaptación del diseño seccional óseo al complejo patrón 2. Se sabe que cualquier tipo de deformación de un sólido (compresión, tracción, flexión, torsión, corte) determina solamente vectores de compresión, tracción y corte en su seno. Esto simplifica el problema; pero no es fácil demostrar que la adaptación tibial al patrón 2 respeta esas pautas. Con ese fin, este estudio propone que la distribución del material cortical para resistir flexión o torsión (MIs) debería ajustarse más significativamente a su disponibilidad (CMOt, CMOc, Ac) o a su calidad mecánica (vDMOc cortical, vDMOc, proporcional a su rigidez intrínseca) hacia la mediodiáfisis que hacia los extremos de la tibia. Para probarlo, determinamos CMOt, CMOc, Ac, vDMOc y los MIs en cortes seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud de la tibia (de S5, tobillo, a S95, rodilla) en 20 varones (V) y 20 mujeres (M) normales, sedentarios (S, 10/10) o corredores de larga distancia (C, 10/10), y correlacionamos los datos de MIs para flexión o torsión (y) con los de CMOt, CMOc ó Ac (x1, curvas positivas exponenciales de “distribución/masa”, d/m), o con los de vDMOc (x2, curvas negativas hiperbólicas de “distribución/calidad”, d/c), para cada sitio estudiado. Los valores absolutos de coeficientes de correlación r de las curvas d/m y d/c, significativos para todos los sitios, mostraron una distribución por sitios en “U invertida”. Los de d/m crecieron de S5 a S30, con valores máximos de S30 a S55, y decrecieron de S55 a S95 ($p < 0,001$ de S15 a S85). Los de d/c crecieron de S5 a S35, con valores máximos de S35 a S70, y decrecieron de S70 a S95 ($p < 0,001$ de S25 a S85). Las pendientes de todas las curvas crecieron siempre en sentido proximal. Antes habíamos observado que los MIs tibiales crecen continua y exponencialmente desde S35 hasta S90. Las distribuciones de r de las curvas d/m y d/c descriptas ahora, además de



confirmar la hipótesis de trabajo, ofrecen una interpretación biomecánica de ese comportamiento de los MIs. Los resultados indican a. que la eficiencia de utilización del material mineralizado disponible para lograr los máximos valores posibles de MIs (indicadores de eficiencia del diseño óseo para resistir flexión o torsión), inversa a su rigidez intrínseca, fue óptima hacia la región central de la tibia, que es precisamente la que se propuso como mejor adaptada a la flexión y a la torsión, y b. que, por igual razón, el ulterior incremento proximal de los MIs debe considerarse meramente subrogado al incremento de masa y de diámetros óseos necesario para la adaptación al patrón 3 de deformación compresiva, sin relación con la flexión ni la torsión.

CL44. Interacciones músculo-hueso analizadas en las piernas de voluntarios sedentarios o deportistas entrenados mediante cortes seriados por pQCT.

Cointry GR, Capozza RF, Reina P, Feldman S, Grappiolo I, Ferretti JL, Rittweger J.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Fac de Medicina, UNR; Cátedra de Bioquímica, Fac de Medicina, UNR; Division Space Physiology, German Space Agency, Colonia, Alemania.

Existe creciente evidencia de que el trabajo muscular regional constituye el principal determinante primario de la fortaleza de la estructura esquelética de cada individuo, por encima de los condicionantes genéticos normales y de otros factores antropométricos o metabólicos. Este trabajo intenta fortalecer esa evidencia, analizando scans de pQCT (XCT-2000, Stratec) tomados cada 5% de la longitud tibial (sitios de S5, tobillo, a S95, rodilla, 19 scans/individuo) en las piernas de 20 varones y 20 mujeres sedentarios (S, 10/10) o corredores entrenados de larga distancia (C, 20/20). En todos los sitios escaneados se determinaron indicadores de la masa mineral ósea (BMC total y cortical tibiales, BMCt, BMCc; área seccional cortical tibio-peronea, Ac-2); del diseño tibial (momentos de inercia para flexión y torsión, MIs), y del área muscular de la pantorrilla (AM). Se calcularon las correlaciones entre MIs (y) y CMOt, CMOc ó Ac-2 (x) (curvas de “distribución/masa”, d/m); entre Mis (y) y la vDMO cortical, vDMOc (x) (curvas de “distribución/calidad”, d/c); entre CMOt, CMOc, Ac-2 ó los MIs de todos los sitios (y) y AM para el sitio S65 (AM-65), correspondiente al máximo diámetro muscular de la pantorrilla (x) (relaciones “hueso/músculo”, h/m, para masa y para diseño), tomando siempre los datos de los 4 grupos en conjunto. Además, se calcularon los residuales de las curvas d/m y d/c (indicadores de la mayor o menor eficiencia de distribución del material cortical en función de su disponibilidad -d/m- o de su calidad mecánica -d/c- para cada punto del eje x) para todos los sitios, y se correlacionaron también con AM-65 (relaciones h/m “mecanostáticas”). El ejercicio incrementó AM entre S55 y S75 (musculatura sural), con máximo efecto entre S-55 y S65, pero sólo lo hizo significativamente en los varones. Las correlaciones h/m calculadas para indicadores de masa, entre BMCt, BMCc ó Ac-2 y AM-65, fueron positivas lineales; y las calculadas para indicadores de diseño, entre los MIs y AM-65, fueron positivas exponenciales, en todos los sitios. Sus coeficientes de correlación r, siempre significativos, crecieron en general entre S5 y S25; se mantuvieron en valores máximos (alrededor de 0,8) entre S25 y S70, y cayeron entre S70 y S85; y sus pendientes (coeficientes de regresión b) crecieron siempre en sentido proximal. Las relaciones h/m “mecanostáticas” entre los residuales de las curvas d/m ó d/c para cada valor de x en cada sitio y el AM-65 fueron ambas lineales y muy significativas ($r=0,541$ y $0,695$, $p<0,001$). Los datos de los 4 grupos se alinearon a lo largo de las curvas de correlación siguiendo siempre el patrón de orden “mujeres S, mujeres D, varones S, varones D” en sentido cre-

ciente de ordenadas, y respetando siempre curvas únicas de correlación para los 4 grupos. Los resultados indican una significativa influencia del uso muscular 1. Sobre la masa mineralizada y el diseño diafisario de las tibias, con un grado de ajuste estadístico similar para todos los indicadores óseos (curvas h/m para masa y diseño), y 2. Sobre la eficiencia de distribución del material cortical en función de su disponibilidad y de su calidad mecánica a cargo del mecanostato óseo (curvas d/m y d/c). Las correlaciones entre los residuales de las curvas d/m ó d/c para cada valor de x y el AM-65 evidenciaron que la variancia de las relaciones d/m y d/c, que reflejaría influencias de factores no capturados por los indicadores de masa y de calidad ósea estudiados en esas gráficas, estaría determinada en alto grado también (entre un 25 y un 50%, según sus coeficientes de determinación R²) por el uso muscular. La obtención de curvas únicas para los 4 grupos en todos los casos sugiere fuertemente, y con recursos completamente originales, que las influencias musculares evidenciadas sobre la estructura ósea y sobre su control biomecánico por el mecanostato óseo son específicas de especie (*Homo sapiens*) e independientes de otros determinantes antropométricos y del sexo.

CL45. El tratamiento secuencial con monofluorofosfato (MFP) y zoledronato (Z) produce aumento de la masa ósea en ratas con modificación del estado de remodelación ósea.

Brance ML, Brun LR, Arias L, Lupo M, Vicente D, Rigalli A.

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

Desbalances entre resorción y formación ósea conducen a la pérdida de masa ósea. Es conocido que el Z disminuye la resorción ósea, mientras que el MFP aumenta la formación ósea. Se ha planteado la hipótesis que el efecto del MFP sería más efectivo sobre un hueso expuesto a alto estado de remodelación, debido a los factores de crecimiento liberados de la matriz ósea. La administración de dieta hipercálcica simultáneamente con MFP y la posterior administración de Z contribuirían a mantener el efecto osteoformador del MFP. El objetivo de este trabajo fue estudiar sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas el efecto de una terapéutica secuencial con MFP y Z en ratas con modificaciones simultáneas de la remodelación ósea por administración de dietas con diferente contenido cálcico. Ratas Sprague Dawley de 7 semanas (n=5-7/grupo) fueron ovariectomizadas (OVX), alimentadas con dieta hipocálcica por 30 días, tratadas con MFP y dieta hipercálcica por 60 días y finalmente con Z y dieta hipercálcica hasta finalizar el tratamiento (Grupo T5). Se realizaron controles: T1: cirugía simulada de OVX, T2: OVX sin tratamiento, T3 OVX con tratamiento secuencial con MFP y Z pero con dieta normocálcica, T4: OVX con dieta hipo e hipercálcica (la Tabla 1 resume los tratamientos).

Tabla1: signo + indica tratamiento aplicado	T1	T2	T3	T4	T5
OVX	-	+	+	+	+
Dieta hipocálcica (0,2%) (del día 0 al 30)	-	-	-	+	+
Dieta hipercálcica (2%) (del día 31 al 150)	-	-	-	+	+
MFP (del día 31 al 90) 40 µmol/100g.día	-	-	+	-	+
Z (del día 91 al 150) 1,5 µg/Kg. Mes	-	-	+	-	+

Se realizaron sacrificios a 30, 90 y 150 días para observar la evolución del tratamiento. Al finalizar el experimento se realizó histomorfometría ósea y morfometría cortical. La Tabla 2 muestra los resultados (media±SEM) a 150 días. Letras iguales indican diferencias significativas



($p < 0,05$, Student T test). El tratamiento con MFP y Z combinado con dietas hipo e hipercálica (T5) produjo un aumento del hueso trabecular a expensas del número de trabéculas sin cambios en su espesor, respecto del grupo OVX (T2). Este efecto no puede atribuirse solo al tratamiento farmacológico (T3) o a la dieta hipo-hipercálica (T4) de manera independiente. No se observaron diferencias en la morfología cortical luego del tratamiento (T5).

Tabla 2	T1	T2	T3	T4	T5
Volumen óseo, BV/TV (%)	26,9 4,9 ^a	15,3 1,0 ^{a,b}	13,4 1,0	17,8 2,4	22,5 3,3 ^b
Espesor trabecular, Tb.Th (μm)	52,7 2,7	50,9 4,0	47,1 1,2	50,3 3,9	53,6 1,0
N° trabéculas, Tb.N (1/mm)	4,9 0,7 ^a	3,1 0,2 ^{a,b}	2,8 0,2	3,5 0,3	4,3 0,3 ^b
Perímetro endóstico (mm)	4,7 0,2	4,7 0,1	4,9 0,2	5,0 0,1	4,7 0,2
Perímetro perióstico (mm)	9,2 0,2	9,5 0,1	9,3 0,3	10,0 0,1	9,4 0,2
Ancho cortical (mm)	0,71 0,02	0,74 0,01 ^a	0,70 0,01	0,69 0,01 ^a	0,71 0,02
Área cortical (mm^2)	4,5 0,2	4,8 0,1 ^a	4,6 0,2	4,5 0,1 ^a	4,6 0,2

A los 30 días la relación OC/OB fue mayor en T5 respecto de T2 (dato no mostrado) confirmando el aumento de remodelación esperado. Sin embargo a los 90 días la relación OB/OC fue mayor en T5 con respecto a los otros tratamientos explicando la ganancia de tejido óseo hallado a los 150 días. El análisis histológico cualitativo del grupo T5 muestra OB activos de mayor tamaño, con un patrón organizado y hueso en formación en el grupo tratado con MFP-Z. Se concluye que el estímulo paratiroideo con dieta hipocálica potencia el efecto posterior del MFP generando una relación OB/OC mayor, lo cual conduce a una recuperación mayor de la masa ósea.

CL46. Osteoporosis en varones del gran Mendoza.

Saraví FD.

Unidad de Densitometría Ósea, Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción. Si bien diversos estudios indican que 20 a 25% del total de casos de osteoporosis afectan al sexo masculino y 30% de las fracturas de cadera ocurren en varones, estos hechos no parecen ser aún debidamente reconocidos por la población ni incorporado adecuadamente a la práctica médica. El Gran Mendoza es un conglomerado urbano que comprende las ciudades de Mendoza, Godoy Cruz, Guaymallén y Las Heras. Se ubica a aproximadamente 750 m sobre el nivel del mar y tiene 296 días soleados por año. En el Gran Mendoza moran cerca de 120.000 varones mayores de 50 años según datos del Anuario Estadístico 2009 y el Censo Nacional 2010. **Objetivos:** Los objetivos de este trabajo son: 1) Describir la evolución entre 2004 y 2010 de los estudios diagnósticos solicitados para varones del Gran Mendoza. 2) En ausencia de trabajos poblacionales aleatorios, estimar la prevalencia de osteoporosis a partir de los citados estudios. **Métodos.** Se revisó la base de datos de estudios por DXA (Lunar Prodigy) entre 2004 y 2010 en nuestro servicio, identificándose los estudios realizados en varones. De este último grupo se analizaron los resultados en mayores de 50 años que incluyeran columna lumbar y fémur proximal. Los resultados de densidad mineral ósea (DMO) se clasificaron por analogía con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para mujeres blancas posmenopáusicas, pero empleando T-scores para sexo masculino. **Resultados.** En el período analizado se realizó un total de 27.143 estudios: 1121 en varones y la mayor

parte del resto en mujeres posmenopáusicas. El número anual de estudios solicitados en varones creció linealmente de 76 en 2004 a 267 en 2010 ($p < 0,0001$). El número total de estudios también creció linealmente de 1534 en 2004 a 6902 en 2010 ($p < 0,0001$), de modo que el porcentaje de estudios realizados en varones se mantuvo constante durante todo el período en aproximadamente 4%. La mayor parte de los estudios en varones fueron solicitados por clínicos generales y, en menor proporción, por traumatólogos, reumatólogos, endocrinólogos y otros especialistas. De los estudios en varones, 964 se efectuaron en sujetos mayores de 50 años. En este subgrupo, casi uno de cada cuatro varones (24%) ya había padecido una o más fracturas con bajo impacto en el momento del estudio. El 36% fumaba o había fumado, y 21% había recibido corticoterapia. Los valores hallados fueron, en media (SD): edad 66,7 (9,4) años; talla 168,1 (6,7) cm; masa corporal 79,8 (13,2) kg; DMO lumbar 1,146 (0,232) g/cm²; DMO cuello femoral 0,901 (0,148) g/cm²; DMO fémur proximal total 0,983 (0,160) g/cm². Los resultados correspondieron a osteoporosis en 29% y fueron normales en 30%. El 41% restante mostró baja masa ósea en al menos una de las regiones exploradas. Cabe destacar que en un estudio similar realizado en mujeres posmenopáusicas del Gran Mendoza, la prevalencia de osteoporosis fue de 43%. Conclusiones. 1. El hecho de que los estudios diagnósticos solicitados a varones no se haya incrementado diferencialmente en el período estudiado sugiere una insuficiente atención al problema de la osteoporosis en el varón por parte del cuerpo médico. 2. La alta prevalencia de osteoporosis diagnosticada por DXA en la muestra estudiada (con las limitaciones ya señaladas) debiera servir como un llamado de atención al citado problema, que resulte en acciones concretas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

CL47. La suplementación de vitamina D no induciría en adultos jóvenes sanos cambios en la expresión de catelicidina en leucocitos humanos circulantes.

Mastaglia SR^{1,3}, Bryk G¹, Marotte C^{1,3}, Somoza J^{1,3}, Brito GM^{1,3}, Seijo M¹, Fornari MC⁴, Diez RA², Oliveri B^{1,3}.

1 Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. 2 2º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. 3 CONICET. 4 Laboratorio de Análisis Clínicos Fornari Bioalpha SA, Buenos Aires, Argentina.

La catelicidina (hCAP18) es un péptido antimicrobial presente en células del sistema inmune, principalmente almacenado en los gránulos de los neutrófilos (PMN). 1,25(OH)₂D es un inductor directo de la expresión del gen que codifica para hCAP18. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la expresión de catelicidina en leucocitos pertenecientes a voluntarios jóvenes sanos suplementados con vitamina D₂ y D₃. Treinta tres voluntarios jóvenes sanos (7H/16M) con una edad (media±DS) 33,4±6 años y un índice de masa corporal (IMC) de 22,6±2 kg/m² fueron incluidos en este estudio randomizado placebo controlado por 3 semanas (Septiembre-Octubre 2010). Los sujetos fueron asignados a los siguientes grupos: Vitamina D₂ (n=11); Vitamina D₃ (n=11) y placebo (n=11). Al comienzo del estudio se les administró una única dosis de 100.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ de acuerdo al grupo asignado. Desde el día 7º al 21º del estudio, los voluntarios recibieron 4.800 UI/día de la vitamina D asignada. Basal y en los días: 7 y 21 fueron tomadas muestras de sangre para realizar en suero las siguientes determinaciones: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea y 25OHD (RIA-DIASORIN). En cada uno de estos tiempos la expresión de hCAP18 fue evaluada en sangre periférica de PMN, monocitos (M) y linfocitos (LI) por citómetro de flujo con un FACSort® (Becton-Dickinson, San José, CA, USA) y el CellQuest® software (Becton-Dickinson), empleando anticuerpos mono-



clonales de ratón OSX12 (Abcam, UK), específico para hCAP18 y una incubación secundaria con FITC anti-murina IgG (Abcam). Se utilizó un protocolo de permeación empleando mieloperoxidasa y fue incluida como control una marcación con mieloperoxidasa. El nivel de mayor expresión de hCAP18 en PMN, MO, LI fue identificado en el histograma de fluorescencia definido para cada grupo celular como M1. Para el análisis estadístico se empleó un SPSS Windows 19 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA). Los resultados fueron expresados en media \pm desvío estándar. Para la comparación entre los grupos se utilizó test no paramétrico (Mann-Whitney) y para la comparación de los valores basales y de seguimiento en cada grupo se utilizó un test no paramétrico (Wilcoxon). No se observaron cambios estadísticamente significativos dentro de cada grupo en los tiempos estudiados ni entre los grupos (D₂, D₃ y placebo) en la expresión de hCAP18 en los diferentes tipos celulares estudiados, a pesar del incremento en los niveles de 25OHD en ambos grupos suplementados con vitamina D (día 7°: 100% y día 21°: 90% comparado con los niveles basales). En la tabla se muestran los resultados basales y día 21. Bajo estas condiciones experimentales no se observaron modificaciones en la expresión de hCAP18 en neutrofilos, monocitos o linfocitos inducida por la suplementación de vitamina D independientemente del calciferol usado. Subsidios: ANPCyT (PICT523) y CONICET (PIP 0290).

Tabla: Comparación de la expresión de hCAP18 en PMNM1, MOM1 y LIM1 basal y día 21 del estudio (X \pm DS).

	BASAL			D21		
	PMNM1	MOM1	LIM1	PMNM1	MOM1	LIM1
Placebo	149,6 \pm 106	79,8 \pm 61	48,4 \pm 35	175,2 \pm 132	73,9 \pm 31	47,7 \pm 27
Vitamina D ₂	131,3 \pm 81	113,4 \pm 88	40,9 \pm 13	158,1 \pm 92	79,8 \pm 38	42,8 \pm 18
Vitamina D ₃	187,0 \pm 181	105,6 \pm 107	89,8 \pm 127	119,9 \pm 73	86,8 \pm 57	44,4 \pm 22
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

CL48. Estudio de la composición de la cáscara de huevo. Un suplemento cálcico de bajo costo.

Dri N, Brun L, Di Loreto V, Lupo M, Rigalli A.

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

La deficiencia de calcio (Ca) es un problema de salud que permanece latente hasta su aparición en la edad adulta, principalmente en mujeres postmenopáusicas. La suplementación con comprimidos presenta un elevado costo y dificultades de adherencia al tratamiento. La ingesta de lácteos es la vía más adecuada para la provisión de Ca. Se contraponen a sus beneficios el elevado costo de los productos de mayor contenido, el alto contenido de lípidos y la intolerancia a la lactosa. La bibliografía existente indica que una cáscara de huevo tiene 1-2 g de Ca, cantidad suficiente para cubrir el 100% de los requerimientos diarios. Ha sido utilizada con éxito en ratas donde se demostró que produce similares resultados que el carbonato de calcio, pero sin producir hipercalcemia cuando es acompañado de vitamina D. Su administración a mujeres postmenopáusicas logró aumentar la DMO vertebral y de cadera. La adhesión al tratamiento fue buena, pero no se informa sobre la tolerancia ni la forma de procesamiento. La cáscara de huevo podría ser fuente de otros minerales relacionados a la salud ósea y dental, como el fluoruro y el estroncio. Se desconoce también el contenido de otros iones como el sodio, potasio, sulfato, etc. El objetivo de este trabajo fue estudiar el contenido mineral de la cáscara de huevo y su pro-

cesamiento para la adición a diferentes tipos de preparaciones de cocina. Se evaluaron 16 cáscaras de huevo, 8 de campo y 8 de criadero, no observándose diferencias importantes entre ellos, con lo cual se muestran los resultados en conjunto. Se disolvieron muestras en medio ácido y se determinó en la solución el contenido de iones, expresándose como porcentaje (%), $\text{mean} \pm \text{SD}$ del peso de cáscara seco. El contenido de Ca y estroncio se determinó por absorción atómica y el contenido de fosfato por espectrofotometría ultravioleta. El contenido de fluoruro se determinó por potenciometría directa, mientras que el sodio y el potasio por fotometría de llama. El carbonato se midió a través de los moles de dióxido de carbono producido por una masa conocida de cáscara. El sulfato se determinó por precipitación con sulfato de bario. Resultados: peso de la cáscara: $5,43 \pm 0,79$ g; calcio: $2,02 \pm 0,42$ g ($38,9 \pm 7,6\%$), carbonato: $46,9 \pm 2,2\%$; sodio: $0,44 \pm 0,03\%$; fosfato: $0,40 \pm 0,07\%$; sulfato: $0,32 \pm 0,06\%$; potasio: $0,16 \pm 0,04$; estroncio: $0,14 \pm 0,02\%$, flúor: $1,8 \times 10^{-6} \pm 1,1 \times 10^{-6}$. Se evaluó su procesamiento para su posterior utilización por disolución en ácido acético. Se comprobó que la disolución de una cáscara de huevo se puede obtener por tratamiento con 215 ± 32 ml de vinagre de uso doméstico. Se tituló la concentración de ácido acético de vinagres disponibles en el mercado ($n=25$) obteniéndose un valor de $4,5 \pm 0,6\%$. Se concluye que la cáscara de huevo es un buen suplemento de calcio, de fácil preparación y que no aportaría en cantidad importantes otros elementos que tuvieran efectos indeseables. Resta aún evaluar las características organolépticas de platos característicos de la cocina de la República Argentina (guisos, pizza, ensaladas, pan, pastas, salsas) que hayan sido suplementados con esta preparación. Proyecto financiado por Secretaria de Ciencia Tecnología e Innovación de la Provincia de Santa Fe como tema de interés provincial.

CL49. Carcinoma de paratiroides. Presentación como nódulo en cuello.

Urzich L, Deluchi L, Militello J, Lupo E, Bustos V, Osorio A.

Hospital C Argerich. CABA.

Objetivo: Presentación de un caso de carcinoma de paratiroides que se presentó como nódulo en cuello y dolores óseos generalizados. Caso clínico: Paciente de 41 años que consultó por nódulo en cuello de reciente aparición y dolores óseos intensos generalizados. Traía como estudios previos: Laboratorio: calcemia: $9,7$ mg%; fosfatemia: $3,2$; PTH $24,2$ pg/ml; fosfatasa alcalina: 3357 U/ml. Ecografía de cuello: nódulo sólido en lóbulo derecho polo inferior de 32×28 mm. Rx de huesos largos y manos: quistes óseos generalizados. Centellograma paratiroideo con Tc 99 MIBI: mayor captación en lóbulo derecho irregular, sin captación en tiempos tardíos. Biopsia ósea: hiperparatiroidismo primario. Al examen físico presentaba nódulo palpable en lóbulo derecho tiroideo de 3×3 cm. En miembros inferiores áreas localizadas sobre región tibial con aumento de temperatura y rubor. Se solicitó PTH: 1834 ; calcemia $9,9$; fosfatemia $2,2$; FAL: 5226 . Se realiza punción biopsia de nódulo tiroideo: adenoma de paratiroides. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo se envía a cirugía. Se realiza tiroidectomía total y tumorectomía paratiroidea. En el postquirúrgico presenta un síndrome de "hueso hambriento" que requirió tratamiento con gluconato de calcio endovenoso y luego tratamiento por vía oral con calcitriol $0,5$ $\mu\text{g}/\text{día}$ y calcio 3 g/día. La biopsia diferida diagnosticó carcinoma de paratiroides. Por inmunohistoquímica: carcinoma neuroendócrino de bajo grado. En lóbulo derecho de tiroides: microcarcinoma papilar de tiroides (2 mm). Al mes continuaba tratamiento con calcio y calcitriol y presentaba TSH >100 UI/ml, tiroglobulina $0,83$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ y anticuerpos antitiroglobulina (-). Se agrega tratamiento inhibitorio con levotiroxina. A los 6 meses presentaba calcemia: $8,6$; fosfatemia: 3 ; FAL: 504 . RNM de cuello, torax y abdomen sin imágenes patológicas. Al año solamente continuaba tratamiento con levotiroxina. Per-



manecía normocalcémica sin tratamiento. Los estudios por imágenes fueron negativos: ecografía de cuello, RNM de tórax y abdomen y centellograma óseo. A los 3 años de seguimiento PTH: 37,4; calcemia: 8,9; fosfatemia: 4,9; tiroglobulina 0,5. Imágenes negativas. Conclusión: El carcinoma de paratiroides es de muy baja frecuencia y está descripto como causante de hiperparatiroidismo. En esta paciente los valores de calcio fueron normales lo que está descripto en pocos pacientes. El seguimiento también es discutido, la calcemia y la PTH forman parte del seguimiento junto con los estudios por imágenes que hasta el último control han sido negativos.

CL50. Osteólisis idiopática multicéntrica no hereditaria: presentación de un caso.

Ferreira Garrot L¹, Meneses G², Soriano E¹, Plantalech L².

Secciones Reumatología, Servicio de Clínica Médica ¹ y Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología ², Hospital Italiano de Buenos Aires.

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) se caracteriza por compromiso de carpos y de tarsos, con inflamación y dolor. Se clasifica en cinco tipos. Tipo 1: OIM hereditaria con transmisión dominante. Tipo 2: OIM hereditaria con transmisión recesiva. Tipo 3: OIM no hereditaria asociada a nefropatía e hipertensión arterial. Tipo 4: Osteólisis masiva de Gorham: reemplazo del tejido óseo por linfático o vascular; es monocéntrica y afecta huesos adyacentes. Tipo 5: Síndrome de Winchester: OIM asociada a sordera, talla baja, retardo mental y osteoporosis. Caso clínico: Consulta un varón de 50 años con antecedentes de dolor, tumefacción y deformidad en ambos carpos y tarsos que evolucionan desde los 4 años presentando compromiso funcional de manos y pies. A los 34 años refiere presencia de proteinuria, edemas e hipertensión arterial, desarrolla IRC. Se indicó diálisis y trasplante renal. No tiene hijos. Sin antecedentes familiares de OIM. Se comprueba: Disminución en la función de ambas manos, nódulos palmares, limitación en la extensión de muñeca y deformidad en los dedos (cuello de cisne); distrofia muscular de antebrazos y piernas. Camina con dificultad. Se observa: 1. Rx de manos y pies: ausencia de huesos del carpo y tarso, compromiso de falanges (resorción, deformidades). 2. Laboratorio: glucemia 189 mg%; ESD 22 mm; clear creat: 86 ml/min; calcemia 10,5 mg%; fosfatemia 3,1 mg%; fosfatasa alcalina ósea 16,4 mui/ml (19); N Tx: 44,7 nmo/mmolcr (50); PTH 84,6 pg/ml; 25OHD 21,4 ng/ml. 3. DMO afectada en hueso cortical R 33%: 0,741 g/cm²; T: -2,6; Z: -2,6. Cuerpo entero: 1,103 g/cm²; T: -1,5; Z: -0,9. Se le indica rehabilitación kinesiológica y tratamiento con bisfosfonatos y vitamina D. Discusión: Se presenta el caso de un paciente con OIM asociada a IRC e hipertensión arterial, con hiperparatiroidismo terciario leve por IRC, e hipovitaminosis D, sin osteoporosis y presencia de diabetes mellitus post trasplante. Por sus antecedentes familiares y la presencia de hipertensión arterial e insuficiencia renal se la considera OIM del Tipo 3. Esta enfermedad es infrecuente. Se desconocen las bases moleculares. Se describieron tres casos en América Latina y 90 en todo el mundo.

CL51. Hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D₃ en un paciente HIV.

Rey M, Lozano MP, Canalis M, Martínez MP, Pozzo MJ.

Hospital Aleman, Buenos Aires.

Introducción: la hipercalcemia mediada por 1,25(OH)₂D₃ ha sido observada en entidades infecciosas y no infecciosas cuya patología se caracteriza por formación de granulomas. Existe aumento de la conversión extrarrenal no regulada de 25OH vitamina D por la 1-alfa-hidroxi-

sa que contienen los macrófagos activados presentes en los granulomas. La granulomatosis más frecuentemente asociada a hipercalcemia es la sarcoidosis. Existen otras causas mucho menos frecuentes entre las que se hallan los granulomas de cuerpo extraño. Se presenta una paciente portadora de HIV que se presentó al diagnóstico diferencial de hipercalcemia con bioquímica sugestiva de enfermedad granulomatosa. Caso clínico: Paciente de 38 años con diagnóstico de HIV en tratamiento con antiretrovirales desde hace 18 años. Buen estado general, BMI 21, ovolácteovegetariana, implantes mamarios, implantes glúteos de metacrilato. Sin antecedentes de enfermedad oportunista. En marzo 2010 se rota tratamiento antirretroviral a tenofovir, atazanavir y ritonavir. Consulta 7 meses más tarde con HTA y deterioro de la función renal por lo cual se suspenden antirretrovirales. Luego de 2 meses se interna con empeoramiento de la función renal e hipercalcemia severa asintomática. Se trata con hidratación intravenosa con solución salina, furosemida y calcitonina con buena respuesta. Laboratorio basal: Cas 15,9 mg/dl (8,4-10,2), Cau 945 mg/24hs, CICr 19 ml/min, PTHi 10,5 pg/ml (15-65), 25OHvit D 34,5 ng/ml (20-40). Post tratamiento: Cas 11 mg/dl. Por hipercalcemia no mediada por PTH se solicita dosaje de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. No realiza controles y a los 2 meses presenta nuevamente Cas 15 mg/dl que se trata con pamidronato i.v. con reducción transitoria de la calcemia. Se recibe dosaje de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 94 pg/ml (18-60). Se descarta sarcoidosis, patologías infecciosas y neoplasias toracoabdominales y síndromes linfoproliferativos. Se realiza prueba terapéutica con corticoides (metilprednisona 40 mg durante 5 días). Cas basal 12,9 mg/dl y post tratamiento 10,3 mg/dl. Se solicita PET TC: múltiples procesos ovoideos hipermetabólicos de densidad sólida en celular subcutáneo de glúteos a predominio izquierdo relacionados al implante de material exógeno infiltrado en las regiones glúteas. Conclusiones: el caso describe la ocurrencia de hipercalcemia asociada a niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Los hallazgos de laboratorio, las imágenes y la prueba terapéutica con corticoides avalan el diagnóstico de hipercalcemia secundaria a granulomas inducidos por metacrilato.

CL52. Densidad mineral ósea y ganancia de peso en mujeres postmenopáusicas.

Torresani ME, Maffei L, Rossi ML, Oliva ML.

1º Cátedra Dietoterapia del Adulto - Carrera de Nutrición UBA. Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA).

El peso corporal es uno de los factores determinantes de la masa ósea, presentando en diferentes investigaciones relación inversa con el riesgo de osteoporosis. Objetivos: Estimar la relación entre la densidad mineral ósea (DMO), la ganancia del peso corporal y los años transcurridos en menopausia, en mujeres que asistieron a la consulta nutricional de Fundación para la Investigación de Enfermedades Endocrino Metabólicas e Investigación Clínica Aplicada (FIEEM-ICA) como parte del Proyecto UBACyT 2010-2012. Metodología: Diseño transversal prospectivo. Muestra consecutiva por conveniencia. Variable dependiente: DMO (normal o disminuida según OMS); Variables independientes: peso corporal según IMC ($<25 \text{ kg/m}^2$; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$); ganancia de peso corporal a partir de la menopausia ($<5\%$; $\geq 5\%$) y años transcurridos en menopausia (<5 años; ≥ 5 años). Análisis estadístico con SPSS 15.0, calculando OR, asociación de variables con χ^2 y criterio de significación $p < 0,05$. Resultados: Se estudiaron 115 mujeres postmenopáusicas, con edad promedio de $59,9 \pm 6,8$ años, siendo la edad de la menopausia $47,6 \pm 5$ años. El 83,5% presentó la DMO disminuida. El 65,2% presentó sobrepeso o algún grado de obesidad; No hubo mujeres con peso bajo; El 47,8% de las mujeres sufrieron ganancia de peso $\geq 5\%$ a partir de la menopausia. La DMO disminuida se asoció significativa-



mente con los años transcurridos en menopausia (OR: 3,15; $p=0,02$) y con la ganancia de peso corporal (OR: 0,25; $p=0,01$). A su vez ésta se asoció de manera significativa con los años transcurridos en menopausia (OR: 0,30; $p=0,01$). No hubo asociación entre la DMO y el peso corporal ($p=0,06$) en este tamaño muestral. Conclusiones: Las mujeres postmenopáusicas que transcurrieron más de 5 años en esta etapa y que ganaron durante la misma menos del 5% del peso corporal, tuvieron significativamente mayor riesgo de presentar una DMO disminuida.

CL53. Estudio histomorfométrico de osteoclastos de huesos largos vs. osteoclastos de hueso maxilar en animales experimentales sanos y tratados con alendronato.

Escudero ND, Mandalunis PM.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

La heterogeneidad osteoclástica (diferentes huesos, diferentes células, diferentes respuestas? Everts et al, 2009) es un tema planteado hace un par de años. Dada la potencial importancia que la heterogeneidad osteoclástica podría tener sobre los tratamientos donde es de interés inhibir la actividad de dichas células el objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la cantidad y actividad de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) en osteoclastos de hueso largos y hueso interradicular (HI) en animales sanos y en animales sanos y tratados con alendronato (ALN). Materiales y Métodos: Se utilizaron 16 ratas Wistar hembras de 2 meses de edad y 170 ± 10 gr de peso, las cuales se dividieron en dos grupos: Grupo ALN (recibieron 0,3 mg/kg/sem i.p. durante 5 semanas) y Grupo Sham (recibieron volumen equivalente de vehículo). A los animales de ambos grupos se les practicó eutanasia a la 6ta semana de experiencia y se extrajeron tibias (T), fémures (F) y maxilar inferior. El material fue fijado en formol buffer, descalcificado en EDTA al 10% y procesado histológicamente para obtener cortes longitudinales de tibias y fémures, y cortes orientados en sentido mesio-distal del 1er molar inferior para evaluar el HI. Cortes de F y de HI del 1er molar inferior se colorearon con H&E y en cortes de T y de HI se realizó la detección histoquímica de TRAP. Los siguientes parámetros histomorfométricos fueron evaluados en ambos huesos: a. Volumen óseo (BV/TV)(%), b. Número de Ocs totales, tanto TRAP+ como TRAP-, por mm^2 (N.Oc/ mm^2), c. La expresión relativa de Ocs TRAP+ en relación a los Ocs totales (OcTRAP+/N.Oc) (%). Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el test de Student para comparaciones entre grupos y el test de Student apareado para comparaciones intra grupo. Resultados: (BV/TV)(%) HI: Sham: $40,1\pm 3,5$, ALN: $47,9\pm 3,9$, $p<0,01$, el incremento del volumen óseo en el hueso interradicular en el grupo tratado con ALN fue de un 19% en relación al grupo sham; F: Sham: $24,5\pm 5,8$, ALN: $59,6\pm 5,8$, $p<0,001$, en el grupo tratado con ALN el incremento del volumen óseo en el tejido óseo subcondral fue de un 143% en relación al grupo sham. El número de Ocs totales (N.Oc/ mm^2) mostró un aumento significativo en el grupo tratado con ALN tanto en el HI como en el hueso subcondral de la tibia T, HI: Sham: $6,59\pm 3,1$, ALN: $14,9\pm 5,6$, $p<0,01$; T: Sham: $47,7\pm 11,5$, ALN: $62,9\pm 12,9$, $p<0,05$. Utilizando el test de Student apareado se comparó el número de Ocs en el HI con los de la T dentro de cada grupo experimental y se halló que en la T hay mayor número de Ocs por unidad de área que en el HI ($p<0,001$). La expresión relativa (%) de Ocs TRAP+(OcTRAP+/N.Oc) (%) no se vio modificada por la administración de ALN en HI, ni en el tejido óseo subcondral de la T, manteniendo un porcentaje de expresión constante: HI: Sham: $84\pm 6,2$, ALN: $89\pm 4,2$, $p>0,05$; T: Sham: $96\pm 3,5$, ALN: $96\pm 3,4$, $p>0,05$. Utilizando el test de Student apareado se comparó el porcentaje de expresión de TRAP en hemimandíbula y tibia dentro del mismo grupo experimental, encontrándose que los Ocs de la tibia expresan TRAP en una mayor proporción que los del hueso interradicular ($p<0,01$). Conclusiones: Los

resultados obtenidos muestran: 1. que el ALN, al inhibir la reabsorción ósea, aumenta el volumen óseo de los dos tipos de hueso, sin embargo el aumento en el hueso subcondral fue mucho mayor que en el HI, probablemente debido a la dinámica de remodelación/modelación diferente; 2. que los osteoclastos del hueso interradicular de la hemimandíbula expresan en menor porcentaje la enzima TRAP que los osteoclastos del hueso subcondral de la tibia, tanto en los animales Sham como los tratados con ALN; 3. que si bien el ALN inhibe la reabsorción ósea, y los osteoclastos presentes no son funcionales, la expresión relativa de la enzima TRAP en los osteoclastos no muestra diferencias significativas en relación al grupo Sham.

CL54. Fractura en sacro posparto sin osteoporosis.

Gómez Acotto C¹, Betemps A², Roldan E¹.

1 Universidad Maimonides, Buenos Aires. Argentina. 2 Grupo Médico Las Lomas

Las fracturas por estrés en sacro durante el embarazo y en el posparto, son poco frecuentes. Presentamos una paciente de 33 años, que posparto comienza con dolor intenso en espalda y región lumbar en forma intensa. Durante el embarazo sus controles fueron normales y sin antecedentes patológicos de importancia. Incluso en interrogatorio refiere tercer embarazo sin complicaciones y habitualmente entrena como maratonista. No refiere ingesta previa de corticoides ni medicación que afecte metabolismo óseo. En su actividad física no incluye suplementos dietoterápicos. Su médico traumatólogo realiza RMN de columna donde constata la fractura de sacro y deriva para estudio de metabolismo fosfocálcico. El laboratorio mineral es normal así como la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuello de fémur. En la literatura son pocos los registros de fractura de sacro posparto.

CL55. Enfermedades raras del esqueleto: detección de osteopenia en la osteodistrofia de Albright.

Gómez Acotto C¹, Tangari A², Roldan E¹.

1 Universidad Maimónides, 2 Sanatorio de la Trinidad Mitre. Buenos Aires, Argentina.

El pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) se asocia a resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) frecuentemente acompañado de resistencia a la hormona tirotrópica (TSH); debido a alteraciones presentes en la subunidad alfa de la proteína G estimuladora. La resistencia hormonal determina hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipotiroidismo en estos casos. La variante PHP1a es la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) una mutación heterocigota inactivante del gen GNAS1 de la cuál se especula que deben existir unos 300 afectados en el país. Se piensa que el escaso conocimiento de esta condición contribuye al sub-diagnóstico. Por ese motivo presentamos a una paciente de 33 años, que en el chequeo ginecológico presenta osteopenia leve (DXA), por lo que es derivada a osteología, en la historia clínica refiere que su hija tiene "problemas con el calcio". La niña de 4 años de edad, diagnosticada de PHP1a, por su pediatra, es actualmente tratada con reemplazo de calcio y vitamina D. Clínicamente presenta manifestaciones óseas de la enfermedad con resistencia a la PTH e hipotiroidismo. La madre presenta aspectos típicos de AHO, como ser baja talla, facies redonda acortamiento de 3 y 4 metacarpiano; con laboratorio que no evidencia resistencia actual a la PTH. La densidad mineral de columna lumbar con Z-score de -1,4 (DXA). Este un raro caso de osteopenia en una mujer premenopáusica que debe incluirse entre los diagnósticos diferenciales para lo cuál se describen los antecedentes y principales variables.