



## RESUMENES COMUNICACIONES LIBRES Y TRABAJOS A PREMIO

### **CL01. El tratamiento conjunto de metformina y naringina revierte las alteraciones óseas en el síndrome metabólico experimental**

Rizzi MA<sup>1</sup>, Teixeira G<sup>2</sup>, Brun L<sup>2</sup>, Tolosa de Talamoni N<sup>1</sup>, Picotto G<sup>1</sup> y Rodríguez VA<sup>1</sup>

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

Existen evidencias clínicas que reportan anomalías esqueléticas en el síndrome metabólico (SM). Si bien la metformina (Met) es el medicamento de primera línea para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada al SM, no mejora completamente la enfermedad. Hemos demostrado que la naringina (NAR, antioxidante natural) previene los efectos perjudiciales de la fructosa sobre los huesos largos de ratas a través de sus propiedades antioxidantes y la promoción de la formación ósea. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la administración conjunta de Met+NAR revierte las alteraciones óseas en animales con SM. Ratas Wistar machos adultas se dividieron en 5 grupos: 1) ratas controles; 2) alimentadas con dieta rica en fructosa (DRF) al 10% (P/V) en el agua de bebida durante 60 días; 3) alimentadas con DRF y tratadas con 100 mg/kg p.c. de Met por vía oral; 4) alimentadas con DRF y tratadas con 40 mg/kg p.c. de NAR por vía subcutánea; 5) alimentadas con DRF y tratadas con la combinación de Met+NAR. Los tratamientos se iniciaron a partir del día 21 de la administración de DRF hasta completar los 60 días. Se midieron parámetros bioquímicos sistémicos, peso corporal y circunferencia de cintura. Todos los análisis se realizaron en la tibia de los animales: se determinó la densidad mineral ósea (DMO), se midieron los parámetros histomorfométricos y en secciones histológicas se evaluó el número de adipocitos y osteocitos. Para análisis estadístico se empleó el método de ANOVA/Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Los resultados mostraron que el peso corporal y la circunferencia de cintura de las ratas DRF fueron mayores que los del grupo control; los tratamientos normalizaron la circunferencia de la cintura. En relación a los parámetros bioquímicos, los animales DRF presentaron mayores niveles de triglicéridos, mientras que la HDL-col fue menor en comparación con la de los controles. En cambio, el tratamiento combinado y el tratamiento con NAR redujeron los valores de triglicéridos y aumentaron los niveles de HDL-col. La DMO de tibia de ratas DRF fue menor que la correspondiente en los otros grupos. Los tratamientos individuales y el combinado revirtieron dicha disminución. El volumen óseo y el espesor trabecular de la tibia proximal fue menor en las ratas DRF comparados con los de los otros grupos. Todos los tratamientos revirtieron estos parámetros, incluso el tratamiento combinado presentó mayor espesor trabecular que la de los controles. El aumento de la separación trabecular en ratas DRF se revirtieron con los tratamientos. El análisis histológico de las tibias reveló un aumento en el n° de adipocitos/mm<sup>2</sup> en ratas DRF que revirtió a valores del control con el tratamiento con NAR y Met+NAR (C: 50,21±4,33; DRF: 132,63±8,78\*; DRF+Met: 131,02±19,26; DRF+NAR: 54,21±5,54+; DRF+Met+NAR: 49,21±1,92+; \* $p < 0,05$  vs C; + $p < 0,05$  vs DRF). El n° de osteocitos/mm<sup>2</sup> fue menor (22 %) en ratas DRF y en las tratadas con Met en comparación con los otros grupos. El tratamiento con NAR lo revirtió y el combinado aumentó el n° de osteocitos aún más que el de los controles. Dado que el tratamiento con Met+NAR revierte los cambios en los parámetros bioquímicos y las modificaciones histológicas inducidas por el SM experimental, esta combinación podría resultar en una nueva alternativa terapéutica para la reversión de las alteraciones óseas que cursan durante esta patología.

**CL02. Efectos del extracto etanólico de parénquima de Aloe arborescens Miller en células osteo-progenitoras y mioblastos (C2C12)**

Blanco NO, Gili V, Frattini N, Pulido A, Pronsato L, Santillán G, Milanese L, Vasconsuelo A. DBByF-UNS. INBIOSUR-CONICET. Bahía Blanca, Argentina.

Existe un constante incremento en el interés por la investigación de productos naturales para prevenir y tratar enfermedades óseas, como la osteoporosis y la osteopenia, debido a que permiten tiempos de exposición más prolongados y generan menores complicaciones secundarias en comparación con los fármacos sintéticos. La planta Aloe arborescens Miller (A. a.) posee compuestos químicos que podrían estimular la actividad osteogénica, sin embargo, su estudio aún es escaso. El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos del extracto etanólico de parénquima de A. a. en la migración y mineralización de cultivos primarios de calvaria de rata neonata, y en la viabilidad y proliferación de la línea celular de mioblastos murinos C2C12. Las células calvariales y las C2C12 se trataron con diferentes diluciones del extracto vegetal etanólico (1/2000-1/5000) o su vehículo (etanol absoluto). Se analizaron para las calvariales la migración a través del ensayo de la herida y la mineralización por la tinción de rojo de alizarina, seguido de la medición espectrofotométrica. En las células C2C12 se analizaron la viabilidad y la proliferación por métodos espectrofotométricos, utilizando las tinciones de rojo neutral y cristal violeta respectivamente. Los datos fueron analizados estadísticamente por ANOVA, y los valores medios se compararon mediante la prueba post hoc de comparaciones múltiples de Bonferroni. El extracto estimuló significativamente la migración de las células calvariales (24 h) en las condiciones estudiadas ( $p \leq 0,01$ ), observándose un mayor efecto con la dilución 1/5000. Ambas diluciones indujeron en estas células un aumento significativo en los depósitos de calcio respecto al control, con el mayor efecto para la dilución 1/5000 a los 25 días. El tratamiento con el extracto no disminuyó la viabilidad de las células C2C12 ( $p \leq 0,01$ ), por lo tanto, no se observan efectos tóxicos en estas células. Además, no se modificó la proliferación celular ( $p \leq 0,01$ ). En conclusión, nuestros resultados sugieren que el extracto etanólico de parénquima de A. a. posee un efecto positivo sobre las células calvariales estimulando la migración y mineralización (parámetro funcional in vitro que refleja diferenciación osteogénica). Además, de relevancia para este trabajo, el extracto no ejerce efecto tóxico ni proliferativo sobre los mioblastos, por lo que A. a. podría representar una alternativa terapéutica en patologías óseas, sin afectar el músculo.

**CL03. Estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas a través del Trabecular Bone Score**

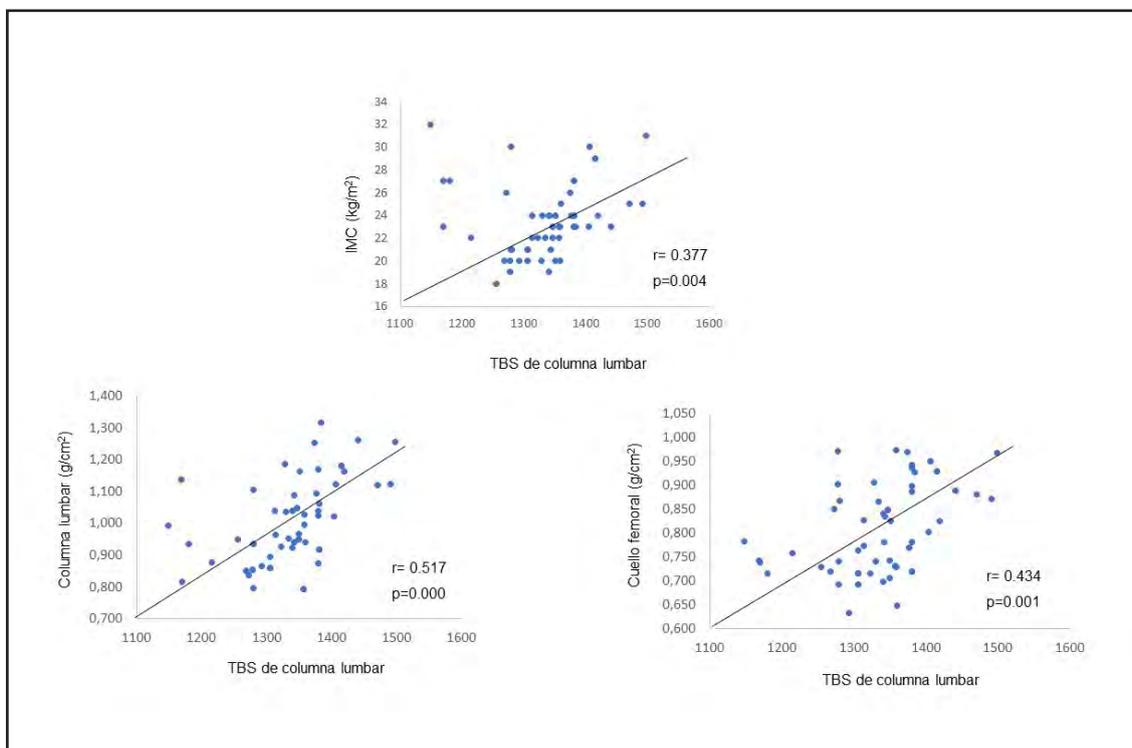
Mastaglia S<sup>1</sup>, Sarnacki E<sup>2</sup>, Sigal D<sup>2</sup>, Durante C<sup>2</sup>, Larreta de Santi P<sup>1</sup>, Gainotti R<sup>2</sup>, González D<sup>2</sup>, Bagur A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. CONICET. <sup>2</sup>Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

El TBS (del inglés trabecular bone score) es una herramienta innovadora que ha sido propuesta recientemente para la estimación del riesgo de fractura osteoporótica. Objetivo: evaluar la capacidad del TBS de estimar el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas, en forma independiente o en combinación con parámetros antropométricos, densitométricos y marcadores de remodelamiento óseo, de estimar el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas. Materiales y métodos: Población: mujeres sanas entre 45-55 años posmenopáusicas, sin terapia hormonal de reemplazo, medicación activa para el hueso o condición médica o medicación que afecte al tejido óseo. Se evaluó peso, talla e índice de masa corporal [IMC: peso/talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)]. La densidad mineral



ósea (DMO) de columna lumbar (L1-L4) y cuello femoral (CF) fue evaluada por el método absorciometría de rayos-X de energía dual [DXA (Lunar-Prodigy Advance)]. El TBS fue calculado con iNsign software, Versión 3.0.2.0. Se midieron en suero: osteocalcina (BGP; valor de referencia: 15-46ng/ml) como marcador de formación ósea y crosslaps sérico (CTXs; valor de referencia: 80-590ng/l) como marcador de resorción ósea, ambos por el método de ECLIA (electroquimioluminiscencia). El índice de remodelamiento óseo (IRO) se calculó con la siguiente fórmula:  $IRO: CTX / (343 + BGP / 23) \times 100$  (valor de referencia: 100-300). Análisis estadístico: se utilizó un procesador SPSS versión 26.0 (SPSS, Chicago, IL). El análisis descriptivo de las variables analizadas fue expresado en promedio  $\pm$  desvió estándar ( $X \pm DS$ ). La correlación entre TBS, DMO, IMC e IRO fueron analizadas a través de un test de Spearman. Se utilizó un modelo multivariado lineal para analizar la asociación entre las variables estudiadas. Una  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa. Resultados: Sesenta y dos mujeres con una edad promedio de  $52.3 \pm 2$  años (46-55) con un IMC  $23.4 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup> y tiempo de menopausia de  $5 \pm 2$  años fueron incluidas. Los valores promedio observados fueron: DMO de L1-L4  $1.005 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>, T-score: -1.5, CF  $0.808 \pm 0.09$ g/cm<sup>2</sup>, T-score: -1.5 y TBS  $1336 \pm 73$ . Cuando se analizó la tasa de remodelamiento óseo se observó un valor promedio de CTXs:  $706.46 \pm 277$ ng/l, BGP:  $29.3 \pm 8$  ng/ml e IRO:  $330 \pm 109$ . En la figura 1 se muestra las correlaciones significativas halladas entre TBS y los parámetros analizados El análisis multivariado lineal mostró asociación únicamente entre DMO de columna lumbar y TBS [ $R^2=0.306$ ;  $p=0.01$ ]. Conclusiones: en esta cohorte de pacientes el TBS mostró ser un estimador de riesgo de fractura por fragilidad ósea dependiente de la DMO de columna lumbar. El TBS debería ser evaluado simultáneamente con la DMO para una mejor estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas.



**Figura 1.** Correlación entre TBS, índice de masa corporal y densidad mineral ósea de columna lumbar y cuello femoral.

**CL04. Estudios in vitro de los efectos de extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*) sobre células progenitoras de médula ósea**

Wanionok NE<sup>1</sup>, Colareda GA<sup>2</sup>, Fernandez JM<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Farmacología-GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina.

La deficiencia estrogénica es la principal causa de osteoporosis en mujeres post menopaúsicas. Aunque la terapia de reemplazo hormonal ha resultado efectiva, posee muchos efectos adversos que generan incomodidad y rechazo, sumado a los efectos proliferativos mediados por el receptor  $\alpha$  estrogénico que exacerbaban el riesgo y determinan contraindicación en pacientes con cáncer de mama, endometriales u otras neoplasias dependientes de estrógenos. Los fitoestrógenos (FE2) son compuestos no esteroideos de origen vegetal con similitud estructural al 17- $\beta$ -estradiol y, son capaces de actuar como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs). Las inflorescencias de lúpulo (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae) contienen fitoestrógenos como las isoflavonas (genisteína y daidzeína) y los flavonoides prenilados (xanthohumol, isoxanthohumol y 8-prenilnaringenina (uno de los más potentes). Debido a que los estudios sobre sus efectos en la osteoporosis son escasos y controvertidos, en este trabajo nos proponemos estudiar el efecto de una tintura de lúpulo (LPL) sobre la diferenciación osteogénica (DO) y adipogénica (DA) de células progenitoras de médula ósea (CPMO) obtenidas del canal diafisario del fémur de ratas Sprague Dawley. Se realizó una proliferación a 24 y 48 hs en curva dosis respuesta para obtener la concentración óptima de extracto etanólico (de 70°) obtenido por maceración de polvo de inflorescencias de LPL para realizar los siguientes ensayos: -DO: luego de 14 días se evaluó la actividad de fosfatasa alcalina (ALP), depósito de colágeno tipo 1 (Col t1) y expresión de Col t1, Runx-2, Osteocalcina (Oc), RANK-L y Osteoprotegerina (OPG) usando  $\beta$ -actina como house keeping. -DA: luego de 10 días se evaluó el contenido de Triglicéridos (TG), actividad de Lipasa y tinción con Oil Red de los adipocitos y expresión de gen PPAR $\gamma$  y adiponectina usando  $\beta$ -actina como house keeping. Para evaluar posibles mecanismos de acción del extracto, algunos experimentos fueron realizados co-cultivando el LPL con PD98059 (10  $\mu$ M), el cual es un inhibidor de las vías MAP quinasa. En la tabla se pueden observar los resultados obtenidos expresados como % Control. En la proliferación, tanto a 24 como a 48 hs, encontramos que las concentraciones más altas resultan inhibir la proliferación, mientras que esta aumenta para las concentraciones más bajas, siendo la proliferación máxima con 100 ng/ml. Además, hemos encontrado que el efecto del extracto sobre la proliferación es inhibido por PD98059. Luego de definir la concentración en 100 ng/ml del extracto, se evaluó la diferenciación de las CPMO al linaje osteogénico con LPL con y sin PD98059. A los 14 días de incubación, encontramos que los marcadores de actividad osteogénica evaluados aumentan con la incubación del extracto de LPL mientras que disminuye el perfil osteoclastogénico y que este efecto puede ser prevenidos total o parcialmente (según el marcador evaluado) mediante la co-incubación con el inhibidor. En la diferenciación adipogénica de las CPMO hemos encontrado una disminución de los marcadores evaluados luego de 10 días de incubación de 100 ng/ml de extracto en cultivo. En conclusión, nuestros resultados in vitro han demostrado que un extracto de LPL puede aumentar la proliferación y favorecer la diferenciación osteogénica de las CPMO mediante mecanismos que involucran las vías de las MAPK, disminuyendo la capacidad de las células a diferenciarse a un fenotipo adipogénico.



Proliferación							
Concentración	Control (C)	1 mg/ml	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	100 ng/ml	10 ng/ml
24hs	100±2	76±2 §§	84±4 §§	91±1 §	115±6 §*	138±3 §	139±1 §*
48hs	156±3	82±3 §§	102±2 §§	142±2 §	176±5 §*	199±7 §§	175±4 §*
§§: p<0.01 vs C al mismo tiempo, §: p<0.05 vs C al mismo tiempo, *: p<0.05 vs 100 ng/ml							
Condición	Control (C)		100 ng/ml		100 ng/ml + PD98059		
48hs	100±2		127±2 §§		98±3		
§§: p<0.01 vs C y 100 ng/ml + PD98059							
Diferenciación Osteoblástica							
Condición	Control (C)		100 ng/ml		100 ng/ml + PD98059		
ALP	100±2		148±1 §§		98±2		
Col t1	100±3		152±2 §§		112±2 X		
Col t1/β actina	100±5		141±4 §§		92±4		
Runx-2/β actina	100±5		121±3 §		111±3 X		
Oc/β actina	100±4		115±2 §		93±6		
RANK-L/β actina	100±3		77±3 §§		88±2 X		
OPG/β actina	100±6		125±4 §§		106±2		
RANK-L/OPG	100±5		61±4 §§		75±2 XX		
§: p<0.05 vs C y 100 ng/ml + PD98059, §§: p<0.01 vs C y 100 ng/ml + PD98059, X: p<0.05 vs C, XX: p<0.01 vs C							
Diferenciación Adipogénica							
Condición	Control (C)			100 ng/ml			
Tinción Oil Red	100±4			89±1 §			
Actividad de Lipasa	100±3			78±6 §			
Triglicéridos	100±6			74±7 §			
PPARγ/β actina	100±4			31±2 §§§			
Adiponectina/β actina	100±3			78±1 §§			
§: p<0.05 vs C; §§: p<0.01 vs C; §§§: p<0.001 vs C							

### CL 05. Metformina oral previene la adiposidad de la médula ósea femoral inducida por un Síndrome Metabólico experimental

Lasalvia S, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Wanionok NE

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

El Síndrome Metabólico (SM) se define como la confluencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular, y su tratamiento frecuentemente incluye al fármaco Metformina (MET). Aunque existe evidencia clínica conflictiva respecto de los efectos óseos del SM, hemos demostrado previamente que tratamientos cortos de 3 semanas con MET pueden prevenir efectos anti-osteogénicos inducidos por un SM experimental sobre células progenitoras de médula ósea (CPMO). El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del SM inducido por una dieta rica en fructosa y su tratamiento con MET del mismo tiempo de duración, sobre la capacidad adipogénica de las CPMO, como también la adiposidad medular en fémur. Se utilizaron 20 ratas Wistar machos jóvenes divididos en 4 grupos (n = 5): C (Control, sólo agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en agua de bebida), F (20% de Fructosa en agua de bebida) y FM (Fructosa+MET). Los tratamientos se continuaron por 5 semanas.

Post-eutanasia, se diseccionaron los fémures izquierdos y ambos húmeros. Estos últimos se utilizaron para generar cultivos primarios de CPMO. Una vez confluentes, estas células se sometieron a una inducción adipogénica (medio basal más 0.5mmol/L de 3-isobutil-1 metilxantina (IBMX), 1µM de dexametasona, y 200nmol/L de insulina). En todos los casos, a los 10 días se evaluó la actividad lipasa y la concentración de triglicéridos (TG). A su vez, con extractos del ARN total de las CPMO sometidas a 10 días de inducción adipogénica, se evaluó por RT-PCR la expresión génica de β-actina, Runx2 y PPARγ. Por otra parte, los fémures izquierdos se descalcificaron y procesaron para obtener cortes histológicos de 5µm correspondientes a la metafisis proximal del fémur izquierdo. Los cortes se colorearon con Hematoxilina-Eosina y se evaluaron histomorfométricamente con el fin de determinar el número de adipocitos por unidad de superficie de médula ósea. El análisis estadístico se realizó mediante el Test One Way ANOVA, con el posterior Test de Tukey; y los resultados se expresaron como % del grupo C +/- SEM (ver Tabla). Luego de 5 semanas de tratamiento, observamos que las ratas a las que se les indujo el SM mediante una dieta rica en fructosa (grupo F) presentaron una mayor adiposidad medular en la metafisis femoral proximal, y esto fue prevenido totalmente por el co-tratamiento con MET (grupo FM). Similarmente, en los ensayos realizados sobre CPMO se demostró un mayor contenido de TG en las células provenientes del grupo F, que fue parcialmente prevenido por el tratamiento con MET (grupo FM). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la actividad lipasa, ni en la relación de las expresiones génicas relativas Runx2/PPARγ evaluadas mediante RT-PCR. En conclusión, en nuestras condiciones experimentales, se demostró que el SM experimental inducido mediante una dieta rica en fructosa aumenta la adiposidad medular femoral y, en parte, la predisposición adipogénica de las CPMO. A su vez, esto es prevenido parcialmente por un co-tratamiento con MET.

<b>Ensayos en CPMO</b>			
<i>Actividad lipasa</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 26	93 +/- 2	92 +/- 5	100 +/- 4
<i>Concentración de TG</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 26	647 +/- 49 *,#	168 +/- 57	505 +/- 73 *,#
*: p<0.001 vs C; #: p<0.001 vs M			
<i>Relación Runx2/PPARγ</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 8	97 +/- 8	94 +/- 6	77 +/- 11
<b>Adiposidad medular</b>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 15 \$	166 +/- 20	104 +/- 11 \$	84 +/- 10 \$\$
\$: p<0.05 vs F; \$\$: p<0.01 vs F			



**CL06. Alta frecuencia de efectos adversos de fase aguda con zoledronato: ¿Quién tiene más riesgo?**

Pineda SI, Longobardi V, Carballo MF, Esparza Ramírez M, Gorris R, Sandoval W, Padre NE, Abdala R, Jerkovich F, González Pernas M, Zanchetta MB.

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

El zoledronato (ZOL) es un tratamiento efectivo para varias enfermedades metabólicas óseas. La frecuencia de reacciones adversas de fase aguda (RFA) reportada en la literatura es muy variable (entre el 25 y 87%).

Objetivo: Describir la frecuencia de RFA después de la infusión de ZOL e identificar los factores de riesgo asociados.

En esta comunicación se describen los resultados de los primeros 15 meses de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional, para caracterizar los síntomas de fase aguda asociadas a ZOL. Se invita a participar a todos los pacientes que reciben una infusión de 5 mg de ZOL bajo protocolo institucional, por osteoporosis u otras osteopatías, y luego de dar su consentimiento, reciben 2 cuestionarios electrónicos, a los 3 y 7 días de la infusión.

Para el análisis de los resultados, los síntomas fueron divididos en: fiebre ( $T > 37^\circ$ ), musculoesqueléticos (MEs) (mialgia, artralgia, dolor de huesos), generales (malestar general, fatiga, dolor de cabeza, mareos, escalofríos), gastrointestinales (GIs) (dolor abdominal, náuseas, vómitos) y oculares (dolor, ojo rojo). La intensidad de cada síntoma se clasificó en una escala del 1 al 10. Se consideró "síntoma grave" si el paciente reportó intensidad  $\geq 8$ , interferencia con las actividades diarias, temperatura corporal  $\geq 37,8^\circ$  y/o respondió que no volvería a recibir ZOL en caso de ser necesario. Se evaluaron las siguientes variables: edad  $\geq 66$  años, sexo, número de infusiones, tabaquismo, uso previo de bisfosfonatos (BF) orales y uso de AINEs o paracetamol preventivos. Se realizó un análisis uni y multivariado.

De las 653 infusiones realizadas en el período analizado, 252 dieron su consentimiento y completaron al menos uno de los cuestionarios. La edad media fue de  $66,3 \pm 9$  años, 95% mujeres. El ZOL se administró por primera vez en 138 (55%) pacientes, 58 de los cuales habían recibido tratamiento previo (30 denosumab, 23 BF oral, 5 terapia anabólica). La frecuencia de RFA fue: al menos un síntoma 207 (82%), síntomas generales 173 (69%), MEs 156 (62%), GIs 70 (46%), fiebre 66 (43%), y oculares 30 (20%). En 101 (40%) los síntomas fueron considerados graves. Las asociaciones significativas entre los factores de riesgo y los síntomas se detallaron en la Tabla. La primera infusión de ZOL se asoció significativamente con una mayor probabilidad de tener síntomas generales, MEs, GIs, oculares y graves. También se asoció con mayor frecuencia de fiebre, aunque no significativa ( $p=0,063$ ). La edad avanzada se asoció con una menor probabilidad de desarrollar fiebre y síntomas graves. El uso de BF orales previo se asoció con menor probabilidad de fiebre y de síntomas MEs. El 91% de los pacientes respondieron que recibirán ZOL nuevamente.

Observamos una muy alta frecuencia de RFA, probablemente debido a una evaluación inmediata y exhaustiva. La primera infusión de ZOL fue el factor más importante asociado con prácticamente todos los síntomas y la gravedad de estos. El conocimiento de las posibles RFA después de ZOL y la información precisa a los pacientes, seguramente mejorará nuestra práctica clínica.

**Tabla.** Asociaciones significativas entre variables y RFA después de la infusión de ZOL. Se muestran solamente los resultados positivos.

<b>Análisis Univariado</b>			
<sup>a</sup> Test de Student; <sup>b</sup> Test Chi-cuadrado; <sup>c</sup> Test exacto de Fisher; <sup>d</sup> Test Mann-Whitney U			
<b>Variable</b>	<b>Resultado</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>
• Edad ≥ 66 años	Fiebre	0.007 <sup>b</sup>	0.44 (0.25-0.80)
• Previo BF oral	Fiebre	0.016 <sup>b</sup>	0.19 (0.04-0.83)
• Previo BF oral	Síntomas MEs	0.017 <sup>b</sup>	0.34 (0.13-0.84)
<b>Análisis Multivariado</b> (Regresión logística binaria)			
<b>Variable</b>	<b>Resultado</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>
• Primera Infusión	Síntomas Generales	0.003	2.42 (1.34-4.38)
	Síntomas MEs	0.030	1.88 (1.06-3.40)
	Síntomas Gls	0.008	2.59 (1.31-5.38)
	Síntomas Ocular	0.004	6.21 (1.76-21.8)
	Síntomas Severos	<0.001	3.42 (1.83-6.38)
• Edad ≥ 66 años	Síntomas Severos	0.005	0.95 (0.91-0.98)

**CL07. Estudios ex vivo de células progenitoras de médula ósea de ratas orquidectomizadas tratadas con estrógeno**

Streckwall LP<sup>1</sup>, Colareda GA<sup>2</sup>, Escudero DS.<sup>3</sup>, Diaz RG<sup>3</sup>, Fernández JM<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Farmacología-GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina. <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Horacio E Cingolani”, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Las personas transgénero (TG) experimentan disforia de género debido a la incongruencia entre su identidad de género y el sexo que le fue asignado al nacer. Los objetivos de la terapia hormonal de afirmación de género (THAG) son alinear las características de un individuo con su identidad de género, siendo sus dos objetivos principales reducir los niveles de hormonas endógenas y caracteres sexuales secundarios no deseados y reemplazar los niveles de hormonas sexuales endógenas por las que serán administradas, usando los principios del tratamiento de reemplazo hormonal de personas con hipogonadismo. En 2014, en una entrevista de nuestro país, el 68% de las 452 mujeres trans dijeron haber realizado tratamientos hormonales donde, en más de la mitad de los casos, las hormonas fueron administradas de manera propia, mientras que en cerca del 20% las THAG fueron realizadas bajo supervisión de un profesional, dejando en evidencia una histórica falta de acceso a tratamientos seguros y supervisados de modificación corporal para personas trans, con consecuencias perjudiciales y riesgos desmedidos para su salud. En EEUU, se estima que la población TG representa un 0.5% del total, observándose un aumento de la misma en los últimos años, con el consecuente aumento en la demanda de servicios de salud. Los THAG han dejado de ser clandestinos, siendo estandarizados por los sistemas de salud de distintos



países, sin embargo, los efectos sobre los distintos sistemas corporales (adversos o no) aún no han sido profundamente estudiados. Uno de los efectos adversos de las mujeres trans causado por el tratamiento con estrógeno (Es) resulta ser problemas coronarios. Además, a pesar de ser conocidos los efectos del estrógeno sobre el metabolismo óseo, no se encuentran estudios de THAG sobre el potencial osteogénico de las células progenitoras de médula ósea (CPMO). En el presente trabajo estudiamos el efecto del tratamiento de Es administrado a ratas machos SHR en modelo transgénero simplificado. Brevemente, ratas de 3 meses de edad fueron gonadectomizadas bajo anestesia, luego de 2 meses de la cirugía a la mitad de ellas se les administró estradiol cipionato en aceite de maíz (10ug/0.2ml/rata cada 4 días simulando el incremento estrogénico en período estral) vía SC y al grupo restante se le administró vehículo en idénticas proporciones y frecuencia, un tercer grupo de ratas sin orquidectomizar pero recibiendo vehículo se tomó como control, quedando conformados tres grupos: Control (C), Gonadectomizadas (G) y Gonadectomizadas + Estrógeno (GE).

Al tercer mes de la cirugía, las ratas fueron sacrificadas y sus húmeros disecados para obtención de CPMO para evaluar su capacidad de diferenciarse a osteoblasto (Ob) en medio osteogénico luego de 14 días, midiendo: actividad de fosfatasa alcalina (ALP), depósito de colágeno tipo 1 (Col t1) y expresión de Col t1 y Osteocalcina (Oc) y además el perfil osteoclastogénico (expresión de RANK-L y Osteoprotegerina (OPG)) usando  $\beta$ -actina como house keeping. En la tabla se pueden observar los resultados. Encontramos que las CPMO obtenidas de las ratas G presentan una menor capacidad de diferenciarse a Ob con un perfil osteoclastogénico mayor que las CPMO del grupo C y que estos efectos han sido revertidos parcial o totalmente con la administración de estrógeno. En conclusión, demostramos en nuestro modelo simplificado de ratas TG que la administración de estrógeno revierte el efecto de la falta de testosterona sobre las CPMO.

Diferenciación Osteoblástica			
Condición	Control (C)	Gonadectomía (G)	Gonadectomía + Estrógeno (GE)
Testosterona	100±26	19±2 §§§	21±1 §§§
ALP	100±6	13±3 §§§	82±6 #
Col t1	100±4	60±5 §§	93±2 #
Col t1/ $\beta$ -actina	100±3	80±2 §§	106±3
Oc/ $\beta$ -actina	100±4	88±3 §	103±4
RANK-L/ $\beta$ -actina	100±3	94±4	95±2
OPG/ $\beta$ -actina	100±6	75±3 §§	93±4
RANK-L/OPG	100±3	125±2 §§	102±3

§§§: p<0.001 vs C y GE; §§: p<0.01 vs C y GE; §: p<0.05 vs C y GE; #: p<0.05 vs C

#### CL08. Fuerza prensil de miembros superiores en población joven de la ciudad de Rosario

Brance ML, Tomat MF, Pistarelli MB, Panfili R, Rosa J, Rodriguez L, Robins I, Re C, Percudani J, Brun LR. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Entre los métodos para medir la fuerza muscular, la determinación de la fuerza prensil de miembros por dinamometría es uno de los estudios más difundidos por su simplicidad y su buena correlación con la fuerza de los miembros inferiores. Asimismo, es un parámetro considerado al momento del diagnóstico de sarcopenia según el consenso europeo (EWGSOP2, Cruz-Jentoft AJ 2019). Previamente hemos colaborado en un trabajo donde se pretendió estandarizar dicha medición donde se analizó la posible

variación de la determinación según horario del día (8 h vs. 16 h), posición (parado vs. sentado) y con o sin arenga (Abdala R et al, WCO-IOF-ESCEO 2023). En este trabajo nos planteamos como objetivo específico establecer valores de referencia de fuerza prensil de miembro superior de nuestra población en estudio como parámetro de la salud muscular. Para ellos se llevó a cabo un estudio descriptivo y observacional en mujeres y hombres de 18 a 40 años aparentemente sanos de la población general de la ciudad de Rosario. Como criterios de exclusión se consideraron patología focal en manos o antebrazos dominante, intervenido quirúrgicamente en los miembros superiores en los 12 meses previos, condiciones metabólicas o crónicas o utilización de medicación con efecto sobre el tejido musculoesquelético. La fuerza prensil se determinó con un dinamómetro hidráulico Baseline® previamente calibrado en posición sentada con el antebrazo a 90 grados y antebrazo en posición supina con arenga por parte del operador. Se realizaron 3 determinaciones del miembro dominante y 3 en el miembro no dominante con un descanso de 60 segundos entre cada una de ellas. Los datos descriptivos muestran como mediana (IC 95%) y las comparaciones entre grupos se analizaron con el test de Mann-Whitney (\* indica diferencias significativas entre mujeres y hombres). Se consideró diferencia significativa  $p < 0.05$ . Se incluyeron 359 individuos, 232 mujeres (64.6%) y 127 hombres (35.46%) entre 18 y 40 años de edad de la ciudad de Rosario. Edad: grupo completo: 21(21-21); mujeres: 21(20-21); hombres: 22(21-23);  $p=0.07$ . IMC: grupo completo: 23.2(22.6-23.7); mujeres: 22.6(22-23); hombres: 24.1(23.7-24.7); \* $p < 0.0001$ . Fuerza mano dominante (kg): grupo completo: 32(30-32); mujeres: 29(28-30); hombres: 44(42-45); \* $p < 0.0001$ . Fuerza mano no dominante (kg): grupo completo: 30(28-30); mujeres: 26(26-28); hombres: 42(40-45); \* $p < 0.0001$ . Por último, se observó una diferencia significativa en los valores de fuerza prensil entre el miembro dominante: 32(30-32) vs no dominante: 30(28-30) (\* $p=0.0033$ ). Se presentan aquí datos de valores de fuerza prensil de miembros superiores de una población joven de la ciudad de Rosario donde observamos mayor fuerza en hombres y en el miembro dominante. Estos datos son parte de un proyecto más amplio que pretende abordar la población  $\geq 18$  años en diferentes ciudades del país con el objetivo de establecer valores de referencia de fuerza prensil de nuestra población.

#### **CL 09. La contribución del área en el descenso de la densitometría del cuello femoral en mujeres adultas mayores: ¿un parámetro olvidado?**

Zeke LB<sup>1</sup>, Claus-Hermberg H<sup>1</sup>, Pozzo MJ<sup>1</sup>, Boffa S<sup>2</sup>, Lozano MP<sup>1</sup>

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

En la mujer, la curva de la densitometría mineral ósea (DMO) del cuello femoral (CF) experimenta un descenso marcado a partir de la perimenopausia por un lapso de cinco a ocho años debido a una activación de la remodelación ósea con un balance negativo, tendencia, que luego continúa, pero con menor intensidad. La DMO areal es el cociente de dos magnitudes físicas: la masa (contenido mineral óseo – CMO - gramos), en el numerador, y el área (A -cm<sup>2</sup>-), como denominador. Cambios en éstas en igual sentido, tienen efectos opuestos en la DMO. A lo largo de la vida las estructuras anatómicas esqueléticas tienden a expandirse por aposición perióstica. En la fase inmediatamente posterior a la perimenopausia, la remodelación con balance negativo aumentado conduce a una disminución de la masa ósea, pero no es tan conocido cual es la participación del aumento del área en la determinación de la DMO en el adulto mayor. Investigar esto último es el objetivo del presente estudio. Para tal fin se utilizaron los datos densitométricos del CF obtenidos de mujeres adultas mayores en un lapso mínimo de 10 años, lo que representa una proyección longitudinal de los parámetros.

Se evaluaron, durante un periodo de 6 meses (octubre 2022-abril 2023), mujeres de 75 años o más, que en el momento de efectuar una DMO de cadera tuvieran en la base del densitómetro de nuestro cen-



tro una DMO de 10 o más años antes. Se excluyeron por interrogatorio y revisión de historias clínicas a aquellas que habían recibido alguna forma de tratamiento osteoactivo. Según estos criterios se incluyeron 50 mujeres, que fueron divididas en 2 grupos según el cambio de la DMO entre el primero y segundo estudio supere o no el mínimo cambio significativo (MCS), que para nuestro equipo (Lunar Prodigy Advance y personal técnico) es de 2,7%: Grupo 1 cambio mayor a MCS (N: 38) y Grupo 2 cambio menor a MCS (N: 12). Análisis estadístico: Se aplicó el test T para las diferencias de mediciones repetidas de peso, talla y parámetros y magnitudes del CF: DMO, T score, Z score, CMO y A. Se estimó la contribución del aumento de A en el descenso de la DMO, expresado en porcentaje (%).

En el grupo 1, las diferencias de talla ( $-2,4 \pm 2,9$  cm), DMO ( $-0,0762 \pm 0,035$  g/cm<sup>2</sup>), T score ( $-0,64 \pm 0,34$ ), CMO ( $-0,260$  g) y A ( $0,122$  cm<sup>2</sup>) entre el 2° y 1° estudio fueron altamente significativas:  $p < 0,001$ . Las diferencias de peso y Z score no fueron significativas. El aumento de A contribuyó en la disminución de la DMO en 30 % ( $\pm 28$ ). El promedio de descenso de la DMO/año fue 0.057 % ( $\pm 0,55$ ). En el grupo 2 no hubo diferencias significativas en el peso ni en la DMO, si en la talla ( $-1,6 \pm 1,1$  cm), CMO ( $0,100 \pm 0,15$  g),  $p < 0,001$ , y A ( $0,088 \pm 0,094$  cm<sup>2</sup>),  $p = 0,028$ . En este último grupo los cambios en CMO (aumento) y A fueron muy inferiores al grupo 1, lo que explica que la diferencia de la DMO fuera inferior al MCS (TABLA). La trayectoria individual de la DMO del cuello femoral, durante 10 años en mujeres adultas mayores expone una reducción mayor al MCS en el 75 %, mientras que en el 25% la misma no varió. La disminución de la DMO es el resultado de disminución del CMO y del aumento del área, este último parámetro no considerado habitualmente en la interpretación de la DMO. Estos procesos ocurren simultáneamente, aunque con dinámicas distintas en cada paciente.

	1° ESTUDIO	2° ESTUDIO	Diferencia	p
<b>GRUPO 1 - Diferencia DMO &gt;2,7% - (N: 38)</b>				
Edad (años)	67,2 ± 3,2	78,8 ± 3,2	11,6 ± 1,5	<0,001
Peso (kg)	66 ± 14	66,7 ± 11,8	0,7 ± 11	NS
Talla (cm)	157 ± 6,5	155 ± 6,8	-2,4 ± 2,9	<0,001
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,840 ± 0,073	0,763 ± 0,076	-0,0762 ± 0,035	<0,001
T Score	-1,33 ± 0,61	-1,97 ± 0,55	-0,64 ± 0,34	<0,001
Z Score	0,20 ± 0,62	0,13 ± 0,56	-0,070 ± 0,3	NS
CMO (g)	3,93 ± 0,44	3,67 ± 0,44	-0,260 ± 0,17	<0,001
Área (cm <sup>2</sup> )	4,69 ± 0,30	4,81 ± 0,33	0,122 ± 0,12	<0,001
<b>GRUPO 2 - Diferencia DMO &lt;2,7% - (N: 12)</b>				
Edad (años)	67,4 ± 2,4	78,04 ± 1,6	10,6 ± 0,9	<0,001
Peso (kg)	65,8 ± 10,3	68,8 ± 12,8	3 ± 5,5	NS
Talla (cm)	155,1 ± 6	153,5 ± 6	-1,6 ± 1,1	<0,001
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,795 ± 0,08	0,800 ± 0,09	0,0070 ± 0,036	NS
CMO (g)	3,85 ± 0,61	3,95 ± 0,61	0,100 ± 0,15	<0,001
Área (cm <sup>2</sup> )	4,83 ± 0,31	4,91 ± 0,35	0,088 ± 0,094	0.028

#### **CL10. Efecto de un extracto de yerba mate sobre la viabilidad de células óseas en cultivo**

Sanz N, Buiatti F, Villarreal L, Velazquez A, Di Loreto VE, Plotkin LI, Brun LR.  
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Varios fitoquímicos activos han sido identificados en extractos acuosos de *Ilex paraguariensis* (Yerba Mate, YM), entre ellos polifenoles, xantinas, saponinas, minerales y vitaminas. La cafeína, es una xantina que en alta concentración tendría un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea y se asocia a un mayor riesgo de fracturas en mujeres. Contrariamente, los polifenoles han demostrado efectos beneficiosos a nivel del tejido óseo en relación con su capacidad antioxidante. En estudios previos hallamos un incremento significativo en la proliferación de células preosteoblásticas y osteocitos cuando se las exponía a diferentes concentraciones de los componentes de la YM, indicando que los efectos positivos a nivel óseo podrían deberse, al menos en parte, al incremento en la viabilidad celular. Objetivo: analizar el efecto de un extracto acuoso de YM sobre la viabilidad en líneas celulares óseas en cultivo. Se utilizaron las líneas celulares osteoblástica (MC3T3-E1) y osteocítica (MLO-Y4). Las células se mantuvieron en estufa gaseada a 37 °C (Thermo scientific, USA) con una atmósfera húmeda con 5% de CO<sub>2</sub>. El medio de cultivo utilizado fue DMEM para las MC3T3 E1 y  $\alpha$ -MEM para las MLO-Y4 con un 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/estreptomina, y fue renovado cada 24-48 horas. Para diferenciar las células MC3T3-E1 a osteoblastos maduros se utilizó un medio osteogénico (DMEM suplementado con 10% suero fetal bovino, 50 ug/ml ácido ascórbico y 5 mM  $\beta$ -glicerofosfato). Para establecer si la diferenciación fue efectiva se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina y la concentración de proteínas a los días 1, 7 y 14. Las células de cultivo fueron expuestas a diferentes concentraciones de extractos acuosos de YM. Los extractos acuosos de YM se prepararon a partir de 0.1 g de un liofilizado que se diluyó para obtener una concentración final de 0.3 mg/ml de ácido clorogénico, uno de los principales componentes de la YM. La viabilidad celular se determinó agregando 10  $\mu$ l/pocillo del reactivo de proliferación (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche) en 100  $\mu$ l de células de cultivo (dilución 1/10) a 37 °C. Posteriormente se determinó la absorbancia a 420-480 nm. Los datos se expresan como media $\pm$ DE y se analizaron con ANOVA a un criterio de clasificación. \* p<0.05 indica diferencia vs controles. Se realizó una curva del cambio de absorbancia en el tiempo para comparar la actividad metabólica de las células tratadas respecto al control. Se detallan los resultados normalizados de los tiempos en los que empieza a notarse una diferencia significativa entre los grupos tratados y el control: MC3T3-E1 diferenciadas 5': Control 100 $\pm$ 43.45, YM 203.9 $\pm$ 122\*, YM+ 184.7 $\pm$ 60.3\*; MC3T3-E1 sin diferenciar 35': Control 100 $\pm$ 16.89, YM 115.4 $\pm$ 21.52\*, YM+ 120.8 $\pm$ 22.44\*; MLO-Y4 60': Control 100 $\pm$ 41.85, YM 123.10 $\pm$ 19.41\*, YM+ 123.6 $\pm$ 29.57\*. En conclusión, en todos los casos se observa que las células expuestas al extracto de YM presentan un incremento en el cambio de color antes que el control, pudiendo deberse a una mayor proliferación celular o bien a una mayor actividad por parte de las células.

#### **CL11. Alteraciones del catabolismo de la vitamina D asociadas a litiasis renal e hipercalcemia PTH no dependiente: a propósito de un caso clínico**

Plantalech LC<sup>1</sup>, Capotondo MM<sup>2</sup>, Ghezzi LM<sup>3</sup>, Schreck CM<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Endocrinología, Sección Osteopatías Metabólicas, <sup>2</sup>Nefrología y <sup>3</sup>Pediatría, Sección Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires

La presencia de litiasis e hipercalcemia con PTH inhibidas son un desafío diagnóstico. En los últimos años se ha descubierto que las mutaciones de CYP24A1 (24 alfa hidroxilasa) y SLC34A1 (co-transportador Na/Pi tipo 2a), promueven exceso de 25OHD y calcitriol por falla en el catabolismo en forma directa o indirecta (hipofosfatemia y descenso de FGF23), respectivamente. Las alteraciones bi-alélicas son res-



ponsables de la Hipercalcemia Idiopática de la Infancia (HII), enfermedad poco frecuente. Poco se conoce de formas heterocigotas de esta entidad.<sup>1</sup> Se presenta un paciente que ilustra esta alteración.

Caso clínico: Un varón de 27 años fue derivado para evaluar PTH normales bajas e inhibidas reiteradas. El paciente consultó a los 10 años por hallazgo de litiasis renal bilateral en una ecografía realizada por dolores abdominales difusos. Se detectó hipercalcemia por lo cual se inició tratamiento con dieta hiposódica, hipoproteica y tiazidas, magnesio. Se observó con los años persistencia de litiasis, Enfermedad Renal Crónica (ERC) grado 2, crisis de gota e hipercalcemia intermitente y leve. Fue medicado en los últimos años con tiazidas 6,12 mg, magnesio, citrato de potasio y alopurinol y litotricia. Antecedentes: astigmatismo, miopía, cirugía reparadora de tabique nasal. Madre con hipercalcemia y sin litiasis; cáncer de endometrio. Padre cáncer de laringe y ERC por cisplatino.

Examen físico: Constitución armónica. Talla 1.71 metros, peso 68 kg. Dentadura normal. Estudios complementarios: Laboratorio (Tabla): hipercalcemia, PTH normales y bajas, 25OH D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con valores normales altos. Creatininemia incrementada ERC 2, fosfatemias y fosfatasa alcalina normales: Relación 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/PTH=107.38 (vn ≤ 40)1. Imágenes: uroTAC Nefrolitiasis bilateral e imágenes quísticas. El Centellograma óseo, la TAC de abdomen y tórax y la DMO son normales. Se consideró posibles mutaciones de CYP24A1 por presentar hipercalcemia, litiasis, valores normales altos de 25OHD, relación 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> /PTH elevada, ausencia de hipofosfatemia y deformidades esqueléticas. Se excluyeron otras enfermedades asociadas a hipercalcemia PTH No dependientes. El estudio molecular de CYP24A1 mostró mutaciones en: A) Exón 2 variante c.428-430delAAG / alteración p. Glu143del /Heterocigota / Patogénico. B) Exón 8 c.999\_1006delCAGTCTAA / p. Ser334Valfs\*9 / Heterocigota/ aparente Patogénico. Ambas variantes se han descrito en HII tanto en estado homocigoto, como heterocigoto. Se interpreta que el paciente presenta una forma moderada de HII. Se inicia tratamiento con rifampicina con el objetivo de activar la vía alternativa catabólica de la vitamina D: CYP3A4. Es de interés considerar en el diagnóstico diferencial de hipercalcemias e hipercalcemias, PTH no dependientes, a las mutaciones de la enzima CYP24A1, que cataboliza a los metabolitos de la vitamina D, calcidiol y calcitriol.

1. Lenherr-Taube N, et al. Mild idiopathic Infantile Hypercalcemia. JCEM 2021; 106: 2915-2937

**Tabla.** Valores bioquímicos de un paciente con mutaciones de CYP24A1.

	2004	2012	2020-2021	2022
Calcemia vn: 8.5-10-5 mg%	9.7 / 9.5	10.4 / 9.8	10.1/10.6/10.7	11.9/10.9/10.7
Calcio iónico vn: 4.48-5.29 mg/dl		5.21	5.29/5.11	5.56/5.68/5.44
Calciuria vn < 300 mg/24 hs	350	650/700	250/350/720	457/389/360
Fosfatemia vn: 2.5-4.5 mg%	5.2/4.7 (4-7)	3.5/ 4.0	3.5/2.9	3,2/ 2.9/ 2.6
Magnesemia vn: 1.7-2.2 mg%	1.6/1.7	1.9/ 1.8	1.7/1.8	1.7/ 1.6/ 1.7
Creatininemia: vn 0.5-1,3 mg%	0,6	1.2	1,3/ 1,4/ 1.29	1.45/ 1,32
PTH: vn 14-77 pg/ml	15,2	13,3	11/3,2 /5,1	9.2/16.1/ 14.3
25OH vitD:vn > 30-80 ng/ml	62.5	56.3	59,1	53.1/47.8
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> : vn 19.9-79.0 pg/ml	-	-	-	59
Fosf alcalina vn:30-100 ui/ml	130 (160)	80	50/60	53/48
Creatininemia vn: 0.6-1,25mg%	0.6	1.25	1.45/ 1.25	1.40/ 1.32
Relación 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /PTH vn ≤ 40 pmol/L/pmol/l <sup>1</sup>	-	-	-	107,38
Enzima de convertidora de angiotensina vn: 22-70 U/L	-	-	-	23
Inmunolectroforesis de proteínas en sangre y orina	-	-	-	Normal
T4/TSH / Cortisol / ACTH Hemograma/hepatograma/ Proteinograma	-	-	-	Normal

### **CL12. Comparación clínica y bioquímica entre hiperparatiroidismo primario normocalcémico y el hiperparatiroidismo primario hipercalcémico**

Ramírez Stieben LA<sup>1,2,3</sup>, Brance ML<sup>1,2</sup>, Bedini I<sup>3</sup>, Pascual N<sup>3</sup>, Bolzán D<sup>3</sup>, Brun LR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas (UNR). <sup>2</sup>Reumatología y Enfermedades Óseas (Rosario). <sup>3</sup>Unidad de Tiroides y Paratiroides del Grupo Gamma

El hiperparatiroidismo primario (HPPT) es un trastorno endocrino común causado por la secreción excesiva de la hormona paratiroidea (PTH) y se asocia clásicamente con hipercalcemia. El HPPT puede estar relacionado con signos y síntomas de hipercalcemia, como cálculos renales, y con aquellos asociados con un exceso de PTH, como fracturas vertebrales y no vertebrales. El HPTP normocalcémico (HPPTN) se define como niveles elevados de PTH con calcemia normal, tras la exclusión de causas secundarias de elevación de PTH. Sin embargo, la definición exacta y la estrategia de manejo para el HPPTN siguen siendo motivo de controversia. El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil clínico, bioquímico y densitométrico del HPTP en comparación con el HPPTN.

Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de HPTP desde 2022 hasta mayo de 2023. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los niveles preoperatorios de PTH, calcemia corregida (Ca) y calcio ionizado (iCa). Se excluyeron a pacientes con crisis hipercalcémica. Se utilizó el programa estadístico R 4.2.3. Las variables categóricas se analizaron con prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas se analizaron según normalidad homocedasticidad de varianzas. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0.05$ .

Se registraron 29 pacientes con HPTP, siendo 86.2% mujeres. Se excluyeron tres hombres que se presentaron con crisis hipercalcémica. Se incluyeron 26 pacientes en el análisis, siendo 16 con HPTP y 10 con HPPTN. La edad fue de  $61.58 \pm 12.22$  años, no variando entre los grupos. La PTH fue mayor en el grupo HPTP [140 pg/ml (99.75-159) vs 71.9 (54.82-75.650;  $p=0.007$ ], al igual que la Ca [11.16 mg/dl (10.87-12.03) vs 9.8 (9.73-9.98);  $p < 0.0001$ ]. La fosfatemia fue menor en el grupo HPTP [2.74 mg/dl (2.58-3.06) vs 3.63 (3.26-3.75);  $p=0.02$ ]. La calciuria y fosfaturia no variaron, pero la reabsorción tubular de fosfato fue significativamente menor en HPTP [79% (74-84) vs 86.45% (85.1-86.97);  $p=0.04$ ]. La tasa de filtración glomerular y la fosfatasa alcalina no mostró diferencias entre los grupos. La frecuencia de síntomas/signos no varió (81.2% vs 80%), litiasis renal (31.2% vs 20%), osteoporosis (37.5% vs 33.3%), fracturas por fragilidad (31.2% vs 37.5%). La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (DMO-L) no varió ( $0.795 \pm 0.104$  vs  $0.807 \pm 0.046$ , T  $-2.51 \pm 0.96$  vs  $-2.32 \pm 0.49$ ), al igual que DMO de cuello femoral (DMO-CF) ( $0.638 \pm 0.166$  vs  $0.641 \pm 0.068$ ; T  $-2.1 \pm 1.0$  vs  $-1.7 \pm 0.5$ ), DMO de cadera total (DMO-CT) ( $0.703 \pm 0.123$  vs  $0.747 \pm 0.070$ , T  $-0.9 \pm 1.1$  vs  $-0.7 \pm 0.9$ ), y radio 33% ( $0.573 \pm 0.034$  vs  $0.575 \pm 0.02$ , T  $-1.9 \pm 0.5$  vs  $-1.9 \pm 0.4$ ).

El perfil bioquímico de los pacientes con HPPTN fue más leve en comparación con los pacientes con HPTP, con menores niveles de calcemia y PTH y mayores niveles de fosfatemia. Sin embargo, la presentación clínica del HPPTN no fue indolente, con una prevalencia similar de complicaciones óseas (baja masa ósea y fracturas) y renales.

### **CL13. Evaluación histomorfométrica de la tasa de crecimiento dentinario en ratas consumidoras de café durante la gestación y lactancia**

Aravena A<sup>1</sup>, Sanz N<sup>1</sup>, Villarreal L<sup>1</sup>, De Sogos A<sup>1</sup>, Mandalunis PM<sup>2</sup>, Brun LR<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Cs. Médicas, UNR. <sup>2</sup>Carrera de Especialización en Ortodoncia. Escuela de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Maimónides.

La técnica histomorfométrica de marcación con tetraciclina es un método que permite calcular la tasa de formación de tejidos mineralizados en un periodo de tiempo determinado. Esta droga es administrada 2



o 3 veces con un intervalo específico entre las dosis, uniéndose al calcio de las superficies en mineralización como el tejido óseo o el tejido dentinario. La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un alcaloide derivado de xantinas e identificado en el café o mate. Estimaciones actuales sugieren que la media de consumo de cafeína es de 165 mg/día. En Argentina el 50% del consumo de cafeína es a través del mate, seguido por el café (36%). La cafeína atraviesa la placenta y es transportada por la leche materna. Por lo tanto, su consumo por la madre debe ser considerado por sus posibles efectos sobre la salud fetal. Objetivo: Determinar la aposición de dentina en crías de ratas que hayan consumido cafeína durante la gestación y lactancia vs crías de ratas que no lo hayan hecho mediante histomorfometría dinámica. Se llevo a cabo un estudio en ratas hembras de la línea Sprague-Dawley de 5 semanas de edad que se dividieron aleatoriamente en 3 grupos (n=6/grupo): 1. Agua (grupo control), 2. Cafeína dosis baja (25 mg/kg), 3. Cafeína a dosis alta (50 mg/kg). Los grupos con cafeína recibieron una solución de cafeína ad libitum, durante la preñez (21 días) y se continuó hasta el día 38 de vida de las crías. A las crías se les suministro 3 dosis de tetraciclina (tetracycline hydrochloride) 10 mg/kg a los días 14, 22 y 30 de vida. Al día 38 de vida se sacrificaron y se obtuvieron las hemimandíbulas, que fueron incluidas en metilmecacrilato para posteriormente obtener los cortes histológicos de un espesor de 100 µm con el uso de una sierra de baja velocidad (Isomet). Por cada grupo se obtuvieron 10 muestras (n=10). Se realizaron las microfotografías con un aumento x20 de la región de la dentina coronal correspondiente a la zona adyacente a la unión amelocementaria distal del primer molar. Con un macro específico de un software de análisis de imágenes (Image J, NIH) se realizaron mediciones de distancias entre las tres marcaciones realizadas con tetraciclina a lo largo de 50 µm en cada marca. La distribución de los datos se analizó con el test de D'Agostino & Pearson. La comparación entre los grupos se hizo mediante test de ANOVA y test de comparación múltiple de Tukey. Los datos se expresan como media±DS. Se consideró significativo a p<0.05. Se observó un incremento significativo en la aposición de tejido dentinario en la medición (µm) correspondiente al último intervalo administrado (día 30 a 38) en ambos grupos que recibieron cafeína versus el control (GC: 813.8±122, C: 1698±117.4\*, C+: 1555±128.1\*; p<0.01); sin diferencias entre ambos grupos que recibieron cafeína. Para el resto de los intervalos si bien se apreció la misma tendencia, no hubo diferencia significativa (p>0.05). La cafeína administrada durante la gestación y lactancia mostró un incremento en la aposición de tejido dentinario de las crías, sugiriendo esto una mayor producción de matriz de dentina por parte de los odontoblastos. Estos datos son consistentes con resultados de estudios previos biomecánicos donde se observó un incremento significativo de los parámetros de rigidez, punto de fractura y fuerza máxima soportada en las mandíbulas de las crías suplementadas con cafeína.

#### **CL15. Impacto del tratamiento con teriparatide en el dolor y en la calidad de vida en pacientes con osteoporosis postmenopáusica en la vida real**

García ML, Mumbach AG, Santagada J, Speroni R, Otero MJ, Segarra AE, Paredes MS  
Servicio de Endocrinología Sanatorio Dr Julio Méndez, CABA

Las fracturas por fragilidad (FF) son la consecuencia más temida de la osteoporosis (OP), éstas implican un aumento de la morbilidad (dolor, discapacidad, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)), la mortalidad y en el riesgo de nuevas fracturas, lo que conlleva implicancias clínicas, sociales y económicas. Objetivo Evaluar la aparición de nuevas FF, calidad de vida y evolución del dolor de espalda durante el tratamiento con teriparatide en mujeres posmenopáusicas (MPM) con OP severa y /o establecida. Estudio observacional prospectivo en MPM con osteoporosis severa y/o establecida bajo tratamiento con teriparatide en la práctica clínica. Se evaluaron con intervalos de 6 meses durante 24 meses: 1. Aparición de nuevas FF, 2. CVRS mediante cuestionario validado EuroQol-5 (EQ-5D-5L) que comprende cinco dimensiones de salud: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión; y cada

dimensión comprende cinco niveles: sin problemas, con problemas leves, moderados, severos y extremos. Con una escala visual análoga (EVA) se valoró del 0 al 100 el estado de salud. Gravedad del dolor de espalda se evaluó utilizando la escala de calificación numérica del dolor de espalda (NRS). Los pacientes calificaron el peor dolor y el dolor promedio experimentado en las 24 h anteriores a la consulta en una escala de 0 a 10. Se realizó Shapiro-Wilk para testear la distribución de variables. Se describen las variables utilizando mediana y rango intercuartil (IQR). Se efectuaron test no paramétricos para variables dependientes. El software fue Stata18.0. Resultados 18 mujeres con una mediana de 71 años IQR:11, IMC: 26.5 IQR:7. 88% con antecedentes de FF previas, 50% en al menos un sitio, siendo predominantes fracturas vertebrales 72%, 59% no vertebrales. 50% de las mujeres >66 años presentaron >2 FF vertebrales. El coeficiente de correlación de Spearman arrojó una Rho de 0,6 entre dificultad para la movilización basal y el número de FF vertebrales. Durante el tratamiento, 1 paciente presentó FF. En el análisis de CVRS el cambio en EQ-5D-5L mostró mejoras estadísticamente significativas en 4 de 5 ítems (excluyendo malestar/dolor) durante el tratamiento en comparación con el inicio, mientras que la EVA no presentó cambio significativo. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el cambio medio desde el inicio en el NRS del peor dolor de espalda ( $p=0.02$ ). (Tabla). Tomando en consideración que en los próximos años la mayoría de las FF ocurrirán en los países en desarrollo, es importante tomar medidas y estrategias preventivas que disminuyan el impacto de la OP y las FF sobre la calidad de vida. Estos resultados brindan datos sobre la efectividad en la vida real del teriparatide y son consistentes con otros estudios que muestran una reducción de las fracturas después del tratamiento, mejoría de la intensidad del dolor y de la calidad de vida. La mejoría de la intensidad del dolor sin mejoría del valor promedio, ni del ítem dolor/malestar del EQ-5D-5L podría tratarse de un sesgo por subjetividad, en la medida que luego del cuestionario dirigido los pacientes comenzaron a dimensionar más su dolor y malestar. Este análisis debe interpretarse en el contexto del tamaño muestral y el diseño no controlado de este estudio observacional.

RESULTADOS CALIDAD DE VIDA POR EQ5D5L - EVA Y DOLOR		basal	12 meses	24 meses	P
<b>Dificultad Movilidad</b>	Leve	17%	27%	38.5%	<b>0.03</b>
	Moderada	28%	13%	0	
	Grave	22%	13%	15%	
	No puede	0	0	0	
<b>Dificultad Cuidado personal</b>	Leve	33%	40%	38%	<b>0.031</b>
	Moderada	11%	0	7%	
	Grave	0	13%	7%	
	No puede	0	0	0	
<b>Dificultad Actividades cotidianas</b>	Leve	22%	27%	23%	<b>0.041</b>
	Moderada	17%	0	7.7%	
	Grave	17%	33%	23%	
	No puede	6%	0	0	
<b>Dolor/Malestar</b>	Leve	17%	20%	30%	<b>0.15</b>
	Moderada	22%	13%	15%	
	Grave	22%	27%	31%	
	Extremo	11%	0	0	
<b>Ansiedad/depresión</b>	Leve	-	27%	15%	<b>0.016</b>
	Moderada	33%	20%	31%	
	Grave	22%	20%	7.6%	
	Extremo	0	0	0	
<b>Escala numérica de salud (%)</b>		72.5%(30)	80% (37.5)	80% (30)	<b>0.14</b>
<b>Intensidad de dolor max (0-10) mediana (IQR)</b>		6 (7)	3 (4)	4 (3)	<b>0.02</b>
<b>Intensidad dolor promedio (0-10)mediana (IQR)</b>		3 (4)	2 (3)	1 (2)	<b>0.12</b>



### **CL16. Efecto extraóseo del bisfosfonato alendronato sobre el tejido adiposo en obesidad e hipoestrogenismo**

Cutini PH, Cepeda SB, Sandoval MJ, Arriola AM, Massheimer VL.

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

La obesidad es una enfermedad crónica y progresiva en la cual la expansión del tejido adiposo juega un rol determinante, generando estrés oxidativo y un perfil inflamatorio. El estrés oxidativo involucra un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno, productos del metabolismo celular normal que, si bien en concentraciones fisiológicas exhiben acciones beneficiosas en sistemas de señalización celular, una sobreproducción de las mismas tiene consecuencias nocivas para las células, como daño en el ADN, envejecimiento celular y acción cancerígena. A su vez, el aumento de la masa de tejido adiposo, genera un desequilibrio en la producción de adipocinas proinflamatorias que conduce en última instancia a la desregulación de procesos metabólicos en diversidad de tejidos. Los bisfosfonatos son fármacos de uso habitual para el tratamiento de enfermedades asociadas a la pérdida de masa ósea, como la osteoporosis postmenopáusica. Si bien la acción primaria de los bisfosfonatos es a nivel óseo, también se han reportado efectos en otros tejidos. Sabiendo que el sobrepeso y la obesidad representan condiciones asociadas a la menopausia, en este trabajo investigamos el impacto del bisfosfonato alendronato (ALN) sobre el tejido adiposo en un modelo de obesidad e hipoestrogenismo. Para ello se utilizaron ratas Wistar ovariectomizadas bilateralmente (OVX) y alimentadas con una dieta de alto contenido en grasas (27%). Se aisló el tejido adiposo retroperitoneal (40-60 mg) y se trató *in vitro* durante 18 horas con ALN 5  $\mu\text{M}$ , mientras que el grupo control recibió solamente tratamiento con vehículo (buffer PBS, pH 7.2-7.4). Finalizado el tiempo de tratamiento, se tomaron alícuotas del medio de cultivo y se midieron los niveles de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) por fluorimetría y los niveles de leptina empleando un kit de ELISA (R&D Systems, Inc.). La producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) se midió luego de homogeneizar el tejido utilizando un método colorimétrico. Los resultados obtenidos demostraron que la incubación del tejido adiposo con ALN indujo una reducción significativa en los niveles de  $\text{H}_2\text{O}_2$  con respecto al control ( $2729 \pm 427$  vs  $1639 \pm 92$  nmol  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{mg}$  de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.002$ ). Se observó además que el tratamiento con el bisfosfonato inhibió significativamente la producción de TBARS ( $2468 \pm 268$  vs  $2182 \pm 426$  nmol MDA/g de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.0001$ ). Los efectos antioxidantes de ALN también se observaron en tejido adiposo proveniente de ratas OVX alimentadas con una dieta normal (4% grasa), tanto en los niveles de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (41% de inhibición con respecto al grupo control,  $p < 0.0005$ ) como de TBARS (53% de inhibición con respecto al grupo control,  $p < 0.0001$ ). Al estudiar el efecto de ALN sobre la síntesis de leptina, se demostró que el bisfosfonato redujo notoriamente la producción de la adipocina en comparación con el grupo control ( $11.1 \pm 1.57$  vs  $7.79 \pm 1.18$  pg/mg de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.0025$ ). Cabe remarcar que los niveles séricos de leptina en ratas OVX obesas fueron marcadamente superior que aquellos detectados en ratas OVX normopeso (122% sobre el control,  $p < 0.001$ ). Los resultados presentados evidencian una nueva acción extraósea del ALN a través de un efecto directo sobre el tejido adiposo reduciendo el estrés oxidativo y la producción de leptina.

### **CL18. Diferencias entre TBS y HR-pQCT en un grupo de pacientes con acromegalia**

Gonzalez Pernas MS, Tubert G, Katz D, Clifton Goldney D, Slavinsky P, Danilowicz K, Jerkovich F, Longobardi V, Sesta M, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

Las guías clínicas sugieren realizar RX y DXA de columna en pacientes acromegálicos debido a la alta prevalencia de fracturas vertebrales (FVx) en esta población. El deterioro de la microarquitectura ósea trabecular

y cortical podría explicar mejor la aparición de estas fracturas. Se diseñó un estudio prospectivo para describir la calidad ósea y muscular en un grupo de pacientes con acromegalia. El objetivo de este análisis transversal fue describir las características basales de las primeras pacientes mujeres incluidas.

Se evaluaron las características clínicas, la DMO y el TBS medidos por DXA (columna y cadera), la microarquitectura ósea por HR-pQCT y RX de columna o VFA. Los resultados de HR-pQCT se compararon con una población control. Un valor normal de IGF-1 sin tratamiento se definió como remisión, enfermedad controlada con valor normal de IGF-1 bajo tratamiento y enfermedad activa con valores elevados de IGF-1.

Las primeras 22 mujeres fueron incluidas para este análisis; la mediana de edad fue 57 años (23-84). Solo 4 pacientes eran premenopáusicas. En cuanto al estado de acromegalia: 5 estaban en remisión, 13 con enfermedad controlada y 4 activas. Ninguna de los pacientes refirió antecedentes de FxV. Se diagnosticaron 4 FxV en 2 pacientes. Los valores medios de DXA estuvieron dentro del rango normal de la siguiente manera: LS  $1.230 \pm 0.197 \text{ g/cm}^2$ , TS  $0.3 \pm 1.6$ , ZS  $1 \pm 1.8$ ; FN  $0.942 \pm 0.157 \text{ g/cm}^2$ , TS  $-0.7 \pm 1.2$ , ZS  $0.4 \pm 1.2$ . Un paciente tenía osteoporosis y 5 pacientes con osteopenia. El valor medio de TBS fue de  $1,398 \pm 0,113$  dentro de la normalidad. Solo 4 pacientes reportaron valores por debajo del rango normal, pero muy cerca del límite de la normalidad (0,8 LSN). En la mayoría de los pacientes se encontró un deterioro importante de los parámetros trabeculares: la DMO total fue superior a la esperada, a expensas de un aumento de la densidad cortical que enmascara la disminución del volumen trabecular y de la densidad ósea, principalmente por disminución del grosor trabecular (tabla 1). Los pacientes con FxV mostraron valores TBS normales (1.365; 1.491) y valores anormales de parámetros trabeculares (Radius Tb.BMD: 79, 111; Tb.BV/TV: 6.6, 9.3 – Tibia Tb.BMD: 99,89; Tb. BV/TV: 8.3, 7.4) en el análisis HR-pQCT.

En este informe preliminar, aunque los valores de DMO y TBS por DXA estaban dentro del rango normal, el impacto en la microarquitectura del hueso trabecular fue mucho más grave de lo esperado. Se encontró compromiso óseo trabecular significativo con indemnidad del compartimiento cortical tanto en el radio como en la tibia. Específicamente en pacientes con FxV, el TBS medido por DXA no identificó compromiso trabecular y si fue evidenciado por HR-pQCT.

**Tabla 1.**

	Radio	% diferencia de VN	Tibia	% diferencia de VN
<b>Dens T (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 330 Post-M: 254	311 ± 162	+19	<b>Dens T (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 318 Post-M: 240	267 ± 65 +6
<b>Dens Cort (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 904 Post-M: 804	880 ± 57	+5	<b>Dens Cort (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 928 Post-M: 806	880 ± 50 +5
<b>Esp Cort (mm)</b> Pre-M: 0.8 Post-M: 0.57	0.8 ± 0.3	+27	<b>Esp Cort (mm)</b> Pre-M: 1.23 Post-M: 0.88	1.2 ± 0.3 +30
<b>Dens Trab (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 160 Post-M: 123	112 ± 31	-15	<b>Dens Trab (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 169 Post-M: 137	116 ± 34 -23
<b>Vol Óseo Trab (%)</b> Pre-M: 13.4 Post-M: 10.3	9 ± 3	-16	<b>Vol Óseo Trab (%)</b> Pre-M: 14.1 Post-M: 11.4	9.7 ± 3 -23



<b>Nro T (1/mm)</b> Pre-M: 1.71 Post-M: 1.44	1.54 ± 0.40	+2	<b>Nro T (1/mm)</b> Pre-M: 1.60 Post-M: 1.42	1.42 ± 0.45	-2
<b>Grosor T (mm)</b> Pre-M: 0.08 Post-M: 0.07	0.06 ± 0.01	-16	<b>Grosor T (mm)</b> Pre-M: 0.09 Post-M: 0.08	0.07 ± 0.01	-16

Pre-M: pre-menopáusica; post-M: post-menopáusica; VN: valores normales; Dens T: densidad total; Dens Cort: densidad cortical; Esp Cort: espesor cortical; Dens Trab: densidad trabecular; Vol Oseo Trab: volumen óseo trabecular; Nro T: número de trabéculas; Grosor T: grosor trabecular

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

### CL19. Experiencia de 12 meses con romosozumab: un estudio descriptivo de la vida real

Lopacsek N, Pingel J, Gonzalez Pernas MS, Garibaldi P, Longobardi V, Conejos L, Slavinsky P, Sosa S, Sarli M, Sesta M, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

Las guías recientes recomiendan romosozumab (ROMO) como terapia para mujeres con un riesgo muy alto de fractura, incluidas aquellas con un puntaje T muy bajo (<-3.0), alta probabilidad de fractura por FRAX o fracturas vertebrales múltiples. ROMO estuvo disponible en Argentina en agosto de 2021. Este estudio tiene como objetivo describir las características iniciales y los resultados a los 12 meses de las primeras 10 mujeres posmenopáusicas que completaron el tratamiento con ROMO.

Metodología: Estudio prospectivo para evaluar características clínicas y densitométricas (columna vertebral, cadera y radio), salud muscular (rendimiento, agarre manual (HG), IMME por DXA), RX de columna, fatiga (FACIT), microarquitectura ósea por HR-pQCT y biomarcadores óseos. Este análisis transversal parcial incluye evaluación clínica, de DMO, de calidad muscular y de fractura vertebral de las primeras 10 mujeres posmenopáusicas que completaron 12 meses de tratamiento con ROMO hasta abril de 2023.

La población de estudio tiene una mediana de edad de 76 años (54-82) y todos tenían antecedentes de fracturas: muñeca (1), cadera (1) y vertebral (9 (17 FxV)). La mitad presentaba dos o más fracturas vertebrales, y todos ellos con riesgo inminente de fractura. El 30% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, mientras que el resto había recibido uno o más fármacos: 70% bisfosfonatos, 20% tratamiento secuencial (teriparatida-denosumab); la duración media del tratamiento fue de 11,2 años. Los valores densitométricos basales (T-Score) reflejaron osteoporosis: LS -3, FN -2.2 y TH -2.3. Después de 12 meses de tratamiento con ROMO, hubo aumentos significativos en la DMO en todos los sitios medidos: 12,9 % LS, 3,6 % FN y 3,4 % TH. La puntuación TS media final fue -2,3 en LS, -2,1 FN y -2 TH (p=0,03, p=0,02). No se reportaron nuevas fracturas en estos pacientes. Los valores basales medios de HG, sit-stand (SS) e IMME fueron: 14 ± 2 kg, 12 ± 2 s y 6,1 ± 0,9 kg/m<sup>2</sup>. Se observó una mejora significativa en las pruebas de fuerza muscular con 12 meses de tratamiento: HG 16,6±3kg (+18,5%), SS 9,8±3s (-18%) (p=0,04).

Más allá de las limitaciones del uso de nuevos tratamientos osteoactivos en la vida real, en este estudio mostramos que los resultados son similares a los reportados en estudios pivotaes. El tratamiento con ROMO puede mejorar eficazmente la DMO en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de muy alto riesgo. También parece tener un efecto positivo sobre la masa muscular, sin embargo se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

## **CL20. Análisis de una población de pacientes con fractura de cadera en Argentina**

Tibaldo MC, Giordano S, González Pernas M, Longobardi V, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

La fractura de cadera (FC) representa una importante comorbilidad especialmente en pacientes ancianos. El antecedente de osteoporosis es uno de los factores de riesgo más importantes, sin embargo, su definición por densitometría únicamente sería insuficiente para la valoración de este riesgo. Los objetivos del estudio fueron describir las características clínicas y factores de riesgo asociados a FC en una población local.

Metodología: Estudio retrospectivo descriptivo de una población de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FC evaluados en el Instituto de Investigaciones Metabólicas de Buenos Aires, Argentina, durante el período 2012-2022. Se excluyeron FC secundarias a neoplasias, accidentes de tránsito o fractura femoral atípica y embarazadas.

Se incluyeron 80 pacientes con FC, de las cuales 77 (96.3%) fueron en mujeres, la media de edad fue 73.7 años (rango intercuartil 25-75%: 66-80 años). El sitio más frecuente fue el cuello femoral (n=74, 92.5%), y del lado izquierdo (n=44, 55%). Del total de pacientes, 31 (38.8%) tenían antecedente de fractura ósea previa, de ellos 20 (64.5%) más de una. Los sitios de fractura ósea previa más frecuentes fueron vertebral (n=14, 45.2%), muñeca (n=12, 38.7%) y cadera (n=8, 25.8%). Las FC ocurrieron secundario a caída de propia altura en 70 (87.5%) casos, de los cuales 41 (58.6%) fueron en domicilio. La mayoría de las FC ocurrieron en otoño (n=28, 35.4%) seguido de primavera (n=22, 27.8%) y verano (n=19, 24.5%). Se han realizado en el período peri FC densitometría de hueso trabecular 62 pacientes (de los cuales 41.93% eran en rango de osteoporosis y 37.1% osteopenia) y de hueso cortical 54 pacientes (de los cuales 50% eran en rango de osteoporosis y 48.1% osteopenia). Del total de pacientes 44 (55%) habían recibido previamente tratamiento para osteoporosis. Los tratamientos utilizados por estos pacientes fueron en 36 (81.8%) bifosfonatos, 12 (27.3%) con denosumab y 1 (2.3%) teriparatide. Se produjeron 17 FC estando en tratamiento. El tiempo de utilización previa de bifosfonato fue de 44.7 meses (rango intercuartil 25-75% 13.5-60 meses).

La mitad de nuestros pacientes tenían antecedentes de osteoporosis de cadera y cerca de un tercio estaban en tratamiento en el momento de la fractura. El principal mecanismo de FC fue la caída desde su propia altura en casa. Es fundamental estudiar en detalle este grupo de pacientes para detectar aquellas características que nos permitan prevenir este tipo de fracturas en el futuro.

## **CL21. Efecto de la suplementación con calcio durante la preñez sobre las propiedades biomecánicas óseas en ratas Wistar Kyoto**

Villarreal L, Velázquez A, Diaz Baclini P, Tourn NB, Di Loreto VE, Brun LR, Belizan J, Lombarte M.

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Cs Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Durante el embarazo y la lactancia el requerimiento de Ca para el crecimiento óseo fetal y del neonato se satisface principalmente mediante aumentos en la absorción de Ca y remodelado óseo materno. Se sabe que el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) materna disminuyen durante la lactancia, particularmente en la columna lumbar y la cadera. Se ha demostrado que los cambios en el CMO y la DMO durante el embarazo y la lactancia son independientes de la ingesta de Ca y que el mineral óseo materno se repone luego de la lactancia. Existen fuertes recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la suplementación con Ca durante el embarazo para prevenir la aparición de los trastornos hipertensivos del embarazo. No obstante, esta recomendación ha experimentado detracciones ya que se han encontrado resultados contradictorios sobre los efectos óseos de esta suplementación con Ca durante el embarazo. Por lo tanto,



el objetivo de este trabajo consistió en estudiar los cambios inducidos por la suplementación con Ca durante la preñez en las propiedades biomecánicas de los huesos de animales adaptados a una dieta hipocálcica. Para cumplir con el mismo se utilizaron ratas Wistar Kyoto, hembras, de 5 semanas de edad que fueron asignados aleatoriamente a los grupos experimentales (n=6 por grupo). A 12 animales se les administró dieta deficiente en Ca (0.3% Ca) durante 4 semanas (período de adaptación al bioterio y a la dieta), luego se procedió con el apareamiento y se dividieron los animales en los siguientes grupos experimentales:

- **Control:** dieta con 0.3 % de Ca durante todo el tiempo que duró el experimento.
- **Suplemento:** luego de recibir dieta con 0.3 % de Ca durante 4 semanas, se les administró dieta con 1.2 % de Ca desde el apareamiento hasta el nacimiento de las crías y finalmente volvieron a recibir dieta con 0.3 % de Ca hasta el final del experimento.

Al nacimiento, el número de crías se homogeneizó entre las madres de un mismo grupo a 6 crías por madre. Luego del destete se practicó la eutanasia y se obtuvieron los fémures y las vértebras lumbares que se conservaron a -80°C para su posterior análisis. Se evaluó la resistencia ósea en el fémur derecho (ensayo de flexión a tres puntos) y en las vértebras (ensayo de compresión) considerando los siguientes parámetros: fuerza de fractura, fuerza máxima soportada, rigidez del hueso, energía absorbida y módulo de Young no hallando diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados (t-Student  $p>0.05$ ), Tabla 1. Por lo tanto, podemos concluir que la suplementación con Ca durante la preñez no modificó las propiedades biomecánicas de los huesos de ratas adaptadas a una ingesta deficiente de Ca.

**Tabla 1.** Parámetros biomecánicos. Se muestran los resultados del ensayo de flexión a 3 puntos y compresión vertebral. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (t-Student,  $p>0.05$ ).

	Variable/Grupo	Control	Suplemento
Flexión a tres puntos	Fuerza de Fractura (N)	85.69±2.08	82.79±5.34
	Fuerza Máxima (N)	91.12±2.76	88.03±4.32
	Rigidez (N/mm)	395.76±26.25	362.35±20.43
	Energía Absorbida (mJ)	48.42±8.79	43.78±4.68
	Módulo de Young (Mpa)	5366.14±480.81	4409.95±200.18
Compresión Vertebral	Fuerza de Fractura (N)	82.94±8.04	74.86±5.95
	Rigidez (N/mm)	202.36±18.99	156.26±10.47
	Energía Absorbida (mJ)	68.97±11.14	64.25±10.17

### CL22. Utilidad de fosfatasa alcalina ósea y PTH intacta como marcadores de remodelado óseo en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT)

Dionisi MP<sup>1</sup>, Porta D<sup>1</sup>, Fernandez P<sup>2</sup>, Douthat W<sup>2</sup>, Rivoira MA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FCM, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Hospital Privado Universitario de Córdoba (HPUC), Córdoba, Argentina.

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) representan el trabajo de osteoblastos y osteoclastos. La producción de osteoide se identifica en la producción de fosfatasa alcalina ósea (FAL ósea), osteocalcina (OC) y N-propéptido del procolágeno I (PINP). La eliminación de la matriz orgánica del hueso después de la digestión enzimática es reflejada por la producción de fragmentos de la degradación de colágeno tipo I (N y C telopéptidos del colágeno tipo I) y por la liberación de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente tipo 5b (TRACP5b). El FGF23 refleja la actividad de los osteocitos. En la actualidad las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sugieren a la biopsia y la histomorfometría óseas, como los gold standard para el diagnóstico de

la enfermedad ósea en la ERCT. Sin embargo, son técnicas invasivas y de alto costo. Por el contrario, si bien la precisión diagnóstica de los MRO para la identificación de diferentes tipos de osteodistrofia renal es menor que el análisis histomorfométrico de una biopsia ósea, la evidencia todavía es escasa. Los MRO demuestran ventajas en la práctica clínica por ser menos invasivos, pero dado que algunos presentan eliminación renal, todavía no existen recomendaciones con respecto a su uso en los pacientes con ERCT. En efecto, la FAL ósea, PINP y TRACP5b no se excretan por orina, mientras osteocalcina, telopéptidos se ven fuertemente afectados por la reducción del filtrado glomerular. El objetivo de este estudio por lo tanto fue la identificación del MRO con mejor reflejo de la calidad ósea en esta población. Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron 101 pacientes con ERCT del HPUC de mayo del 2019 a diciembre del 2020. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado antes de ingresar al estudio. Se determinaron albúmina, calcio total, fósforo, PTH, 25(OH) vitamina D, FAL ósea, osteocalcina, telopéptidos y FGF23. Se evaluó la DMO mediante densitometría ósea. Para identificar el parámetro de MRO para recambio óseo se realizó una prueba diagnóstica de sensibilidad y especificidad mediante el análisis de curvas ROC (Receiver operating characteristic curve). En la tabla se muestran las características de los pacientes y los parámetros bioquímicos. El T-score de CF fue:  $-1,72 \pm 1,011$  y el de CL:  $-1,20 \pm 1,42$ . El 38% de los pacientes tuvieron valores de 25(OH) vitamina D por debajo de 20 ng/mL. La FAL ósea se correlacionó de manera directamente proporcional con PTH. El análisis de las curvas ROC reveló un AUC de 0,56 cuando se analizó la FAL ósea como detector de menor T-score de CF, y de 0,60 para PTH, sugiriendo que pacientes con valores de FAL ósea superiores a 37 % y de PTH superiores a 474 ng/mL tendrán mayor recambio óseo y peor DMO. Los otros MRO estudiados no revelaron ser buenos indicadores de la calidad del hueso en esta población. El mejor MRO para detectar la calidad ósea en nuestra población fueron FAL ósea y PTH. El incremento del número de pacientes posiblemente pueda mejorar el AUC aumentando así la sensibilidad y especificidad de estos MRO. Encontrar indicadores de la calidad del hueso en estos pacientes con técnicas no invasivas como la determinación bioquímica de los MRO es uno de los desafíos que aportarían una gran utilidad para el seguimiento y la intervención terapéutica para prevenir futuras complicaciones como la fractura osteoporótica.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y parámetros bioquímicos evaluados.

<b>Edad (años)</b>	52,2 ± 15,3
<b>Sexo masculino (%)</b>	59,4
<b>Peso (Kg)</b>	71,2 ± 15,8
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 4,6
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	50,8 ± 44,4
<b>Albúmina (mg/dL)</b>	4,2 ± 0,5
<b>Calcio corregido (mg/dL)</b>	9,02 ± 0,97
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	5,3 ± 1,8
<b>FAL(U/mL)</b>	111,0 [28,0 – 964,0]
<b>25(OH) vitamina D (ng/mL)</b>	25,6 ± 12,2
<b>PTH intacta (pg/mL)</b>	420,0 [24,0 – 3790,0]
<b>FGF 23 (pg/mL)</b>	2647,0 [52,20 - 13917,90]
<b>FAL ósea (%)</b>	51,9 ± 22,9
<b>Osteocalcina (ng/mL)</b>	276,6 [20,0 – 3000]
<b>Telopéptido (ng/mL)</b>	2,60 [0,46– 9,40]

Los resultados se expresan como la media ± E.E. Los valores de PTH, FAL, FGF23, osteocalcina y telopéptido se expresan como la mediana y rango mínimo y máximo.



### CL23. Acción protectora del fitoestrógeno genisteína sobre el tejido óseo en la obesidad

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

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

La menopausia es un período en el cual prevalecen enfermedades óseas (osteoporosis), sobrepeso y obesidad, asociados al descenso de los niveles de los estrógenos circulantes que regulan el remodelado óseo y la distribución de grasa corporal. Los fitoestrógenos (FE) son agentes antioxidantes/antiinflamatorios, propuestos como terapia natural para contrarrestar enfermedades asociadas al hipoestrogenismo. Nuestros datos preliminares sugieren que la presencia del tejido adiposo (TA) en cocultivo con osteoblastos (OBL) retarda la diferenciación osteoblástica. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del FE Genisteína (Gen) sobre el estrés óseo inducido por la obesidad en condición de hipoestrogenismo. Para ello, se trabajó con ratas Wistar hembras bilateralmente ovariectomizadas (OVX), alimentadas con una dieta alta en grasa por 10 semanas OVX-Obesa (OVX-Ob). El grupo control OVX-Normopesa (OVX-Np) recibió dieta convencional. El aumento en los niveles sistémicos de Leptina (Lep) y de los marcadores de estrés oxidativo ( $H_2O_2$ ; TBARS) mayores en el grupo OVX-Ob, avalan el modelo de obesidad (tabla). El sistema experimental *in vitro* usado constó de: cultivo primario de OBL; diáfisis de fémures (DF); explantes de TA retroperitoneal; aislados de ratas OVX-Np y OVX-Ob tratados con Gen 1  $\mu$ M. Los ensayos realizados fueron, a) determinación colorimétrica/fluorométrica de marcadores de estrés oxidativo: peroxidación lipídica (TBARS) y  $H_2O_2$ ; b) medición del factor proangiogénico VEGF (ELISA); c) cuantificación de la adipocina (Lep) (ELISA); d) evaluación de la proliferación celular (ensayo MTT). La co-incubación de cultivos de OBL con TA aislado de ratas OVX-Ob disminuyó en un 64% la mineralización de la matriz extracelular respecto OBL control (tinción rojo de Alizarina,  $p < 0.05$ ). En las DF de animales OVX-Ob el tratamiento con Gen (18 h) redujo significativamente los niveles de  $H_2O_2$  ( $21.6 \pm 0.8$  vs  $16.9 \pm 1.1$  milimol/g DF, Control vs Gen,  $p < 0.0001$ ). A su vez el FE estimuló la síntesis del VEGF respecto grupo obeso no expuesto a Gen ( $12.39 \pm 1.68$  vs  $14.25 \pm 1.58$  pg/mg DF, Control vs Gen,  $p < 0.025$ ). Dado que estos resultados sugieren una acción protectora del FE sobre el hueso de animales obesos, procedimos a evaluar si la Gen ejerce una acción directa sobre el TA. El tratamiento con Gen redujo el estrés oxidativo del TA en ratas OVX-Ob, evidenciado por una disminución significativa en los niveles de  $H_2O_2$  ( $2.7 \pm 0.4$  vs  $1.8 \pm 0.1$  milimol/g TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.001$ ) y de peroxidación lipídica ( $0.455 \pm 0.09$  vs  $0.254 \pm 0.01$   $\mu$ mol MDA/g TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.025$ ). El FE disminuyó también la secreción de Lep en TA de ratas OVX-Ob respecto al grupo control ( $11.1 \pm 1.57$  TA vs  $9.37 \pm 1.48$  pg/mg TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.025$ ). Para evaluar si, en animales obesos, la acción ósea de Gen depende en parte de su efecto antioxidante sobre el TA, se empleó medio condicionado de TA expuesto a Gen (MC-Gen) para el tratamiento de los cultivos de OBL. Se observó que la presencia del MC-Gen estimula el crecimiento celular (18%  $p < 0.005$ ) de los OBL respecto al grupo control. En los animales OVX-Np la Gen exhibió una acción similar. En conclusión, los resultados sugieren que el FE protege al hueso de la acción deletérea inducida por la obesidad, a través de una acción directa sobre el TA reduciendo el estrés oxidativo. Desde un punto de vista fisiológico, estos derivados vegetales podrían contribuir a proteger la masa ósea en mujeres postmenopáusicas con obesidad.

Marcadores séricos de obesidad	OVX-Np	OVX-Ob
Leptina (pg/mL)	508 $\pm$ 71	1126 $\pm$ 160
$H_2O_2$ suero (nM)	680 $\pm$ 23	720 $\pm$ 29* ( $p < 0.05$ )
TBARS suero ( $\mu$ mol/mg prot.)	0.300 $\pm$ 0.03	0.495 $\pm$ 0.025* ( $p < 0.05$ )

**CL24. Impacto del uso de los Bifosfonatos sobre la morbi-mortalidad después de una fractura de cadera, seguimiento a 10 años**

Vera M<sup>1</sup>, Perez B<sup>1</sup>, Diehl M<sup>1</sup>, Perman G<sup>2</sup>, Beratarrechea A<sup>2</sup>, Plantalech L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Osteopatías Metabólicas, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Programas Médicos. Hospital Italiano de BA

Las fracturas de cadera (FC) por osteoporosis constituyen un problema de salud pública y se relacionan con el incremento de la morbimortalidad. La prevención secundaria con bifosfonatos (BFs), luego de la FC disminuye la mortalidad a corto y mediano plazo. El objetivo de la presente investigación es evaluar el impacto a largo plazo de los BFs en una población con FC.

Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron  $\geq 50$  años, pertenecientes a un sistema cerrado de salud, que se internaron por FC por osteoporosis entre el 01-7-2005 y el 31-12-2010. Se realizó un seguimiento mínimo de 10 años evaluando sobrevida y readmisiones como indicador de morbilidad. Se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox y se ajustaron por edad, sexo, clasificación de la fractura, demencia, insuficiencia cardíaca e índice de Charlson. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante pareamiento por puntaje de propensión (propensity score matching, PSM) 1:1 sin reemplazo para ajustar el sesgo de prescripción de bifosfonatos, considerando edad, sexo, fracturas o bifosfonatos previos y comorbilidades; con un ancho de calibre de 0,001. Se estimaron las sobrevidas global y libre de readmisiones mediante las curvas de Kaplan Meier luego del PSM.

Se incluyeron 965 pacientes. Quienes recibieron BFs fueron más jóvenes ( $80 \pm 7$  vs  $83 \pm 8$  años), con mayor proporción de mujeres (90,2% vs 74,7%), y mayor frecuencia de tratamiento previo con BFs (48,2% vs 11,3%). La mortalidad en el 1° año fue 14,9% y a los 10 años 73,2%; siendo mayor en hombres (HR crudo: 1,31; IC95 1,10-1,58;  $p=0,003$ ), al aumentar la edad (HR crudo:1,10; IC95 1,09-1,11;  $p<0,001$ ), y a mayor score de Charlson (HR crudo:1,29; IC95 1,23-1,34;  $p<0,001$ ).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox (tabla) mostró que la prevención secundaria con BFs se asoció en forma independiente a menor riesgo de muerte (HR ajustado:0,68; IC95 0,58-0,80;  $p<0,0001$ ).

Luego del PSM se analizaron 171 casos de personas sin tratamiento con BPs para prevención secundaria y 171 casos tratados, sin diferencias en edad (82 vs 81 años;  $p=0,19$ ), proporción de hombres (13,5 vs 16,4%;  $p=0,45$ ), antecedente de fracturas (33,3% vs 32,7;  $p=0,90$ ). El análisis de riesgos proporcionales de Cox de este subgrupo mostró reducción del riesgo de muerte con el tratamiento con BPs (HR:0,75; IC95 0,59-0,96;  $p=0,02$ ). La mediana de supervivencia global de este grupo fue de 6,7 años; significativamente mayor en los tratados con BFs (7,3 años) que los NO tratados (4,8;  $p=0,02$ ).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox (tabla) mostró que los BFs se asociaron en forma independiente a menor riesgo de readmisiones (HR ajustado:0,72 (0,61-0,86);  $p<0,0001$ ).

La mediana de supervivencia libre de readmisiones evaluada luego del PSM, fue 3,3 años, mayor en tratados con BFs (2,9 años vs 3,8 años;  $p=0,05$ ). El análisis de COX mostró menor riesgo de readmisiones en los tratados con BPs en esta población homogénea (HR:0,78; IC95 0,61-0,99;  $p=0,045$ ).

Se observó una reducción en la incidencia de readmisiones hospitalarias y un aumento en sobrevida de los pacientes tratados, aún luego de utilizar PSM para ajustar el sesgo de prescripción. Estos efectos favorables perduran en el tiempo, lo que resalta la eficacia sostenida de estos medicamentos. Por tanto, es de suma importancia implementar estrategias que promuevan la implementación de este plan terapéutico, enfocándose especialmente en la población con mayor riesgo.

**Tabla 1.** Modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariado para mortalidad y readmisiones.

(HR IC95%)

	Mortalidad	Readmisiones
Edad (por año)	1,08(1,07-1,09) <sup>a</sup>	1,04 (1,03-1,05) <sup>a</sup>
Sexo masculino	1,22(1,01-1,48) <sup>b</sup>	1,12 (0,92-1,37)
Fractura medial	1,46(1,22-1,74) <sup>a</sup>	1,32 (1,10-1,59) <sup>c</sup>
Índice de Charlson (por punto)	1,14(1,08-1,20) <sup>a</sup>	1,17 (1,11-1,23) <sup>a</sup>
Demencia	1,74(1,46-2,07) <sup>a</sup>	1,23 (1,03-1,48) <sup>d</sup>
Insuficiencia Cardíaca	1,68(1,30-2,17) <sup>a</sup>	1,99 (1,50-2,65) <sup>a</sup>
Prevención secundaria con bifosfonatos	0,68 (0,58-0,80) <sup>a</sup>	0,72 (0,61-0,86) <sup>a</sup>

a.  $p < 0,0001$  b.  $p = 0,043$  c.  $p = 0,003$  d.  $p = 0,026$ **CL25. La dieta alta en sal altera la calidad ósea sin modificar la población de los linfocitos Treg/Th17.****Estudio preliminar en un modelo experimental de hipertensión sensible a la sal**Quiroga C<sup>1</sup>, Porta DJ<sup>1</sup>, Boccardo S<sup>2</sup>, Tourn NB<sup>3</sup>, Brun LR<sup>3</sup>, Epele MB<sup>4</sup>, Garcia NH<sup>1</sup>, Acosta Rodriguez E<sup>2</sup>, Rivoira MA<sup>1</sup>.<sup>1</sup>FCM, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas, CIBICI (CONICET-UNC), <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Ósea. FCM. UNR, <sup>4</sup>Y-Tec, CONICET, Berisso, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

El consumo excesivo de sal es la principal causa del desarrollo de hipertensión (HTA). El 40-50% de todos los tipos de HTA son causados por el exceso de sal dietario (HTA salsensible), por ende, es el principal factor del riesgo cardiovascular a nivel mundial. Además, se evidencia que ésta puede afectar el tejido óseo por alterar la homeostasis cálcica e influir en la respuesta inmune modulando la diferenciación de células TCD4<sup>+</sup> que interactuarían con células óseas regulando el remodelado óseo. Sin embargo, poco se conoce del impacto de la dieta alta en sal (DAS) sobre el sistema óseo e inmune. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la DAS sobre la calidad ósea e identificar posibles alteraciones en el balance entre las células Treg y Th17, potenciales reguladoras del remodelado óseo. Se desarrolló un modelo de HTA salsensible en ratones reporteros Foxp3<sup>GFP</sup> uninefrectomizados que 30 días post cirugía fueron divididos en: **G1**: dieta normal en sal (DNS) (NaCl al 0,2%, n=5); y **G2**: dieta alta en sal (DAS) (NaCl al 4%, n=6), administrada por vía oral vehiculizada en la comida por un período total de 45 días. Cada 15 días se registró peso corporal, ingesta alimentaria y presión arterial sistólica (PAS) utilizando *tail-cuff*. Al finalizar el protocolo se evaluó en suero y orina parámetros bioquímicos (Tabla 1). Se analizó por microtomografía computarizada la tibia derecha utilizando un Bruker SkyScan 1173, y, además, en fémur derecho los parámetros biomecánicos a nivel de la diáfisis femoral derecha mediante prueba de flexión de tres puntos, evaluando fuerza máxima, fuerza de fractura, rigidez y energía absorbida. También se realizó un estudio exhaustivo por citometría de flujo del %, N° absoluto y fenotipo de células Tregs y Th17 en suspensiones de bazo, para evaluar respuesta sistémica, y en médula ósea de fémur izquierdo determinando el efecto local. El peso corporal y el consumo de alimento fue similar en ambos grupos. Como era de esperar, la natriuresis fue mayor en el grupo DAS; éste incrementó la PAS a los 30 días efecto mantenido hasta los 45. La urea, creatinina, Ca y P fueron similares en ambos grupos. La fuerza de fractura, la fuerza máxima y la rigidez fueron significativamente menores en la DAS en comparación a la DNS. Además, DAS disminuyó el volumen óseo, el número de trabéculas y aumentó la separación de las mismas (Tabla 1). A nivel inmune y considerando parámetros principales: N° de células totales, % de linfocitos CD4<sup>+</sup>, % de células Treg

y producción de IL-17 en células T, en médula ósea no se encontraron diferencias. En bazo se observó una tendencia, contrario a lo esperado, de un mayor N° de células totales en el grupo DNS ( $p=0,07$ ). En general se considera que la DAS sólo altera la salud cardiovascular sistémica, sin embargo, el hueso, entre otros tejidos, es un órgano blanco notablemente afectado, evidenciado en este trabajo por menor calidad ósea tanto en sus propiedades materiales como microarquitectura a nivel femoral. Desde el punto de vista inflamatorio, la población inmune sistémica y local no manifestó cambios, tal vez porque se requiera además de un análisis en un periodo de tiempo más corto para identificarlos. Dilucidar los mecanismos por los cuales la DAS afecta al tejido óseo, podría facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para proteger la salud ósea en condiciones de prolongada ingesta de sal, disminución de la masa renal e hipertensión.

**Tabla 1.** Variables fisiológicas, bioquímicas, biomecánicas ósea e histomorfométricas en los grupos experimentales

	DAS	DNS
<b>Peso (g)</b>	29,5 ± 3,0	29,0 ± 1,0
<b>PAS (mmHg)</b>	142 ± 12*	111 ± 12
<b>Creatinina(mg/dL)</b>	0,54 ± 0,07	0,50 ± 0,10
<b>Urea (mg/dL)</b>	69,0 ± 4,71	74,8 ± 4,69
<b>Calcio (mg/dL)</b>	9,8 ± 0,4	9,7 ± 0,2
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	5,8 ± 2,1	5,0 ± 1,1
<b>Sodio urinario (meq/L)</b>	400 ± 25*	163 ± 18
<b>Fuerza de fractura (N)</b>	9,81 ± 2,64*	12,58 ± 1,57
<b>Fuerza máxima (N)</b>	10,72 ± 2,26*	13,68 ± 1,72
<b>Energía absorbida (mJ)</b>	2,56±2,26	2,61 ± 1,23
<b>Rigidez (N/mm)</b>	59,9±12,6*	71,5 ± 9,88
<b>BV/TV (%)</b>	7,7 ± 0,8*	10,2 ± 1,8
<b>Tb. N (1/mm)</b>	0,84 ± 0,09*	1,14 ± 0,10
<b>Tb. Sp (µm)</b>	0,78 ± 0,10*	1,01 ± 0,03

DAS (dieta alta en sal 4% de NaCl, n=6), DNS (dieta normal en sal, 0,2% de NaCl, n=5). Los valores representan las medias ± E.E. \* $p<0,05$  DAS vs DNS.

#### **CL26. La evidencia a largo plazo sobre el efecto del tratamiento con bifosfonatos (Bff) para prevenir la pérdida ósea que ocurre al suspender denosumab (Dmab) es limitada**

Farias VS, Jerkovich F, Morejon Barragan A, Pereyra A, Gonzalez Pernas M, Abdala R, Longobardi V, Zanchetta MB

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM) - Cátedra de Osteología Universidad del Salvador (USAL)

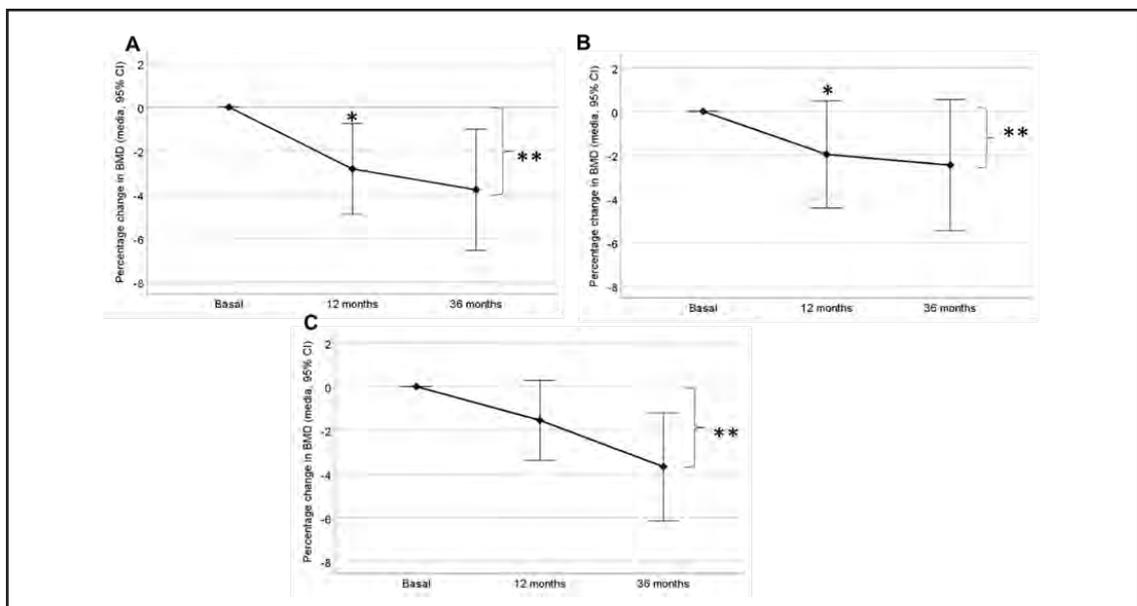
Nuestro principal objetivo fue evaluar los cambios a largo plazo (12 a 36 meses) en la densidad mineral ósea (DMO) y marcadores de remodelado óseo (MRO) en un grupo de mujeres posmenopáusicas quienes fueron tratados con Dmab y luego de la discontinuación recibieron tratamiento con Bff. Nuestros objetivos secundarios fueron evaluar los factores pronósticos de pérdida de masa ósea posterior a la suspensión, comparar los pacientes que recibieron Bff orales o endovenosos, y analizar la frecuencia de las fracturas vertebrales ocurridas luego de la discontinuación. Diseñamos un estudio analítico retrospectivo



y observacional (enero 2012 a junio 2021). Se incluyeron pacientes postmenopáusicas que hayan recibido tratamiento con Dmab 60 mg SC cada 6 meses durante al menos 1 año (2dosis), iniciado tratamiento con Bff entre los 0 a 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, y hayan tenido al menos una visita de control con DXA entre los 12-36 meses después de suspender Dmab.

Se seleccionaron 108 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad, de las cuales fueron analizadas 54 pacientes que contaban con datos de seguimiento a 12 meses y 26 a 36 meses. De los pacientes con seguimiento a 36 meses, la variación densitométrica fue: 2.8%, 1.9%, and 1.9% a 12 meses y 3.7%, 2.5%, y 3.6% a 36 meses, en columna lumbar, (CL), cuello femoral (CF), y cadera total (CT), respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa entre basal y 12 meses, pero no entre 12 y 36 meses. Los valores de c-telopéptidos séricos (CTX) se incrementaron significativamente durante los primeros 12 meses de seguimiento y decrecieron notablemente hacia los 36 meses. Del análisis del total de la cohorte, la pérdida ósea fue mayor en el grupo que recibieron tratamiento con Dmab más largos ( $\geq 30$  meses). Esta diferencia fue solo estadísticamente significativa en CF (CL: -0.3% vs -3.3%,  $p=0.252$ , CF: 0.3% vs -3.3%,  $p=0.033$  y CT: 0.9 vs -2.1%,  $p=0.091$ ). No hubo diferencias en los cambios DMO a 12 y 36 meses entre los pacientes que recibieron tratamientos orales o endovenosos (ev). 7 pacientes tuvieron fracturas vertebrales, de las cuales 3 fueron múltiples, sin embargo, ninguna de estas pacientes había recibido un adecuado tratamiento posterior a la suspensión de Dmab debido a la falta de adherencia al tratamiento indicado y recomendaciones médicas.

Nuestros datos sugieren que los Bff pueden ayudar a mantener la DMO a largo plazo en pacientes que suspenden Dmab. La mayor pérdida DMO ocurre en los primeros 12 meses después de la suspensión y se estabiliza posteriormente. Los tratamientos largos parecen estar asociados a mayor pérdida ósea posterior a la suspensión. Asimismo, tanto los Bff orales como los ev podrían ser una opción válida luego de suspender Dmab. Estudios a largo plazo prospectivos son necesarios para validar estos hallazgos.



**Figura 1.** Cambios en DMO a los 12 y 36 después de suspender Dmab, (A) CL, (B) CF, y (C) CT. (A) CL, basal y 12 meses:  $p=0.021$ , 12 y 36 meses:  $p=0.838$ , y basal vs 36 meses:  $p=0.028$ . CF: basal vs 12 meses:  $p<0.001$ , 12 vs 36 meses:  $p=0.290$ , y basal vs 36 meses:  $p=0.013$ . CT, basal vs 12 meses:  $p=0.248$ , 12 vs 36 meses 0.140, y basal vs 36 meses:  $p=0.011$ . \*Estadísticamente significativo entre basal y 12 meses. \*\*Estadísticamente significativo entre basal and 36 meses.

**CL27. Generación centennial y millennial. ¿Cuáles son sus conocimientos sobre salud ósea?**

Zeni Coronel EM<sup>1,2</sup>, Bonanno M<sup>1,3</sup>, Seijo M<sup>1</sup>, Brito, G<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Lab Osteopatías Metabólicas. INIGEM/UBA-CONICET. <sup>2</sup>Cát Bioestadística, FVET-UBA. <sup>3</sup>Cát Histología y Embriología, FOUBA. <sup>4</sup>Departamento de Nutrición. UNLaM.

La salud ósea (SO) es primordial para el bienestar en la etapa adulta tardía. Durante los años universitarios, los jóvenes experimentan una fase de transición y desarrollo personal adoptando responsabilidades y estilos de vida independientes. Esta generación anhela conocimientos y se encuentra limitada por la falta de comprensión y oportunidades para expresarse y alzar su voz. Comprender sus actitudes y prácticas relacionadas con la SO es crucial para promover medidas preventivas. Objetivo: explorar conocimiento, actitudes y barreras percibidas de estos jóvenes, en relación a la SO dividida en 5 secciones: general, SO, actitudes, fuentes de información y nutrición. Metodología: Encuesta autoadministrada digital, abordando temas relacionados a la SO. Sujetos: estudiantes de ambos sexos entre 18 y 35 años que acepten previamente el consentimiento informado digital. Resultados pilotos: La mayoría de los participantes (44%) tenían entre 18 a 25 años y estudiaban carreras de Ciencias de la Salud (78%) siendo el 78% mujeres. Solo el 22% había recibido información previa sobre SO, principalmente en la universidad (55%). Más del 90% de los encuestados nunca había consultado sobre la salud de sus huesos y el 93% había escuchado hablar de osteoporosis (OP), siendo percibida como una enfermedad que afecta en todas las etapas de la vida (54%), aunque la edad avanzada fue considerada como el principal factor de riesgo (20%), seguido por sedentarismo (17%). El 48% desconocía el fin de una densitometría ósea. El 75% creía que una alimentación rica en Calcio (Ca), vitamina D (VD), ejercicio regular y hábitos saludables podría prevenir la OP. El Ca fue identificado como el nutriente más importante para la SO (43%), seguido por hierro (22%) y VD (22%). El 75% consideraba que el ejercicio regular fortalecía los huesos y prevenía su pérdida, mientras que el 66% creía que fumar era perjudicial para la SO. Menos del 20% buscó información sobre el cuidado de los huesos, principalmente en internet (50%) y redes sociales (26%), siendo sus principales intereses hábitos alimentarios (25%) y rutinas de ejercicios recomendados para fortalecer los huesos (22%). Los obstáculos para mantener huesos saludables incluían falta de tiempo para realizar ejercicios regularmente (30%), falta de comprensión de los riesgos de una mala SO (22%) y dificultades económicas para acceder a alimentos altos en Ca y VD (16%), aun así, el 46% estaría dispuesto a participar en programas de promoción de la SO dirigidos a jóvenes. El 43% consume alimentos ricos en Ca varias veces por semana, principalmente productos lácteos de origen animal (55%), aunque el 50% desconocía la cantidad diaria recomendada. El 85% se consideraban omnívoros y solo el 26% tomaba suplementos, de los cuales el 55% fue indicado por profesionales de la salud, siendo el hierro el más consumido (36%). El 34% creía que la sola exposición al sol era suficiente para obtener VD. Existe un relativo conocimiento sobre el cuidado de la salud en forma general, no así de la ósea en particular, sin embargo declaran interés para informarse sobre ello. Comprender el nivel de conocimiento, las actitudes y barreras percibidas por este grupo etario permitirá diseñar y desarrollar programas de salud adaptados a las necesidades de esta generación, que incluyan comprender los riesgos que conlleva una mala SO y promover medidas adecuada para lograr una buena salud a lo largo de los años.

**CL28. El tumor inductor de osteomalacia (TIO) es una patología rara, caracterizada por hipofosfate-mia e hiperfosfaturia secundarias a la secreción paraneoplásica de factores fosfatúricos**

Ramos N<sup>1</sup>, Di Carlo M<sup>1</sup>, Prietto D<sup>1</sup>, Zanchetta MB<sup>2</sup>, Bastianello MJ<sup>3</sup>, Fux Otta C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dpto Endocrinología. HUMN. Córdoba. <sup>2</sup>IDIM. CABA. <sup>3</sup>Sección de Imágenes Moleculares y Terapias Metabólicas CEMIC.CABA



### Caso clínico

Mujer de 43 años, referida para evaluación de dolores óseos severos y generalizados que le impiden la deambulacion. Hace 2 años- en su último embarazo- comienza con dolores en columna lumbar y región costal que empeoraron en el postparto, sin respuesta a analgésicos y con descenso de 15 cm en su talla. Presenta fragilidad emocional secundaria a su dolencia.

Antecedentes: osteoporosis, gastritis por fármacos (calcio, vitamina D, ibandronato, omeprazol, diclofenac, paracetamol, tramadol).

Examen físico (limitado por corsé, no se retiró por dolor): peso 50 kg, talla: 1.37 m, TA: 130/90 mmHg. Cifosis dorsal severa. Atrofia muscular MMII.

Laboratorio: fosfatemia 0,6 mg/dl (2.7- 4.5), calcemia 9 mg/dl (8.5-10.5), vitamina D 30.4 mg/ml, PTH 211 pg/ml (10-65), TSH 1,17 uUI/ml, creatinina 0,57 mg/dl (0.6-,1.20), FAL 450 U/l (46-116); Mg 2.2 mg/dl, RTP 38% (85-100%).

Radiográficamente: desmineralización ósea generalizada, lesiones en sal y pimienta craneales, múltiples fracturas en metacarpos y áreas radiolúcidas en rama isquiopubiana derecha. Se indicó tratamiento con calcio, calcitriol y fósforo.

En la segunda consulta se retiró el corsé y se detectó nódulo superficial, pétreo, móvil e indoloro en región subcostal izquierda; ultrasonográficamente heterogéneo e hipervascularizado. La anatomía patológica de la exéresis tumoral reveló lesión de 3 cm de partes blandas constituida por proliferación fusocelular mesenquimal con formación de sustancia osteoide, trabéculas óseas y células tipo osteoclasticas, inmunomarcación positiva para Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23): tumor mesenquimático fosfatúrico.

Se constató normalización de fosfatemia (3.3 mg/dl) y del metabolismo óseo en el postoperatorio.

En región cervical se palpó nódulo pétreo e indoloro, cuya resección informó fragmento de 3 mm de tejido óseo, inmunomarcación negativa para FGF-23: pilomatrixoma.

Al mes de la cirugía presentó franca mejoría anímica y clínica, sin dificultad en la marcha y se recuperó con kinesioterapia. Normalizó el metabolismo óseo y se indicó continuar con calcio y vitamina D.

Luego de 5 años regresó con dolores óseos en parrilla costal izquierda y dificultad en la marcha de un año de evolución. Presentaba atrofia de MMII, reducción de talla de 4 cm y nódulo (indoloro, pétreo, 1.5 cm) en región cicatrizal de flanco izquierdo. Se realizó PET/CT Ga 68-DOTATATE confirmando lesión multilobulada, metabólicamente activa, con aumento de densidad de receptores SST2, de 26 x 12 mm en partes blandas de tejido subcutáneo, en contacto con aponeurosis. Laboratorio relevante prequirúrgico: fosfatemia 1 mg/dl, FAL 303U/l y RTP 69 %. Se confirmó la recidiva tumoral en el informe patológico con normalización del fósforo postquirúrgico (3,3 mg/dl). Luego de tres meses de rehabilitación kinésica, deambula sin dificultad y sin dolores osteomioarticulares.

Existe escasa información de los TIO asociados al embarazo, así como del protocolo de seguimiento luego de la resección tumoral. El presente caso plantea dos interrogantes: la gestación podría favorecer el desarrollo y progresión tumoral? Fue resección incompleta o recidiva tumoral? La imagen molecular de la segunda intervención definió la profundidad de la lesión, permitiendo la resolución de la osteopatía metabólica.

### **CL29. 25OH Vitamina D en mujeres con suplementación de 100.000 UI/mes se correlaciona mejor con peso corporal que con IMC**

Mansur JL<sup>1</sup> Castro MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata; <sup>2</sup>Fac de Farmacia y Bioq, Depto de Físicomatemática, UBA

La suplementación con Vitamina D puede realizarse de distintas maneras y con distintas dosis. El valor alcanzado en respuesta al tratamiento depende de varios factores: nivel basal, peso corporal y po-

limorfismos genéticos (1). Otros dos factores, latitud y estación del año, son determinantes del valor de 25OHD basal, pero no de la respuesta ante la suplementación. Se ha publicado que en embarazadas la coexistencia de obesidad y toma de muestra en invierno son factores de déficit severo (2). El objetivo del trabajo es determinar los valores de 25OHD en mujeres suplementadas con una dosis mensual de 100.000 UI y relacionarlo con edad, peso, IMC y estación del año. Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de 195 mujeres que reciben 100.000 UI/mes desde hace por lo menos 3 meses. Las variables registradas fueron peso, altura, BMI, 25OHD y estación del año. Los datos son presentados como media  $\pm$  DS y porcentaje. Coeficiente de Spearman, Test de Student para muestras independientes (con y sin corrección de Satterthwaite), ANOVA con test post hoc de Tukey y Test Chi cuadrado de Pearson. Nivel de significación: 0,05. Software utilizado Infostat (UNC. URL <http://www.infostat.com.ar>).

Resultados: Edad: 63.4  $\pm$  11.3 años. BMI: 25.55  $\pm$  5.25. Peso: 63.4  $\pm$  13 Kg. 25OHD: 44.19  $\pm$  10.1 ng/ml. 1) Edad: 25OHD correlaciona con edad ( $p=0.0089$ ). Las jóvenes tienen menos. Divididas en grupos: <50: 41.04  $\pm$  9; 50-65: 42.97  $\pm$  9; >65: 46.11  $\pm$  11 ( $p=0.03$ )

2) Estación: invierno: 43.52  $\pm$  10; primavera: 45.45  $\pm$  9; verano: 46.12  $\pm$  9; otoño: 42.43  $\pm$  13 (no significativa (ns))

3) IMC:  $p=0.0832$  (no s) Grupos: <20: 45.53  $\pm$  11; 20-25: 44.8  $\pm$  10; 25-30: 44.51  $\pm$  11; >30: 41.28  $\pm$  10 ( $p=0.4396$ )

4) Peso: correlaciona  $p=0.0004$

El rango de 25OHD fue de 24.3 a 81.6. Tuvieron un valor < de 30 ng/ml 12 pacientes (6,1%), y > de 70 ng/ml 3 pacientes (1,5%).

En este estudio retrospectivo en el que no se analiza nivel basal ni genética, el peso corporal se confirma como el determinante de la respuesta a la suplementación.

Por qué se correlaciona mejor con peso que con IMC? Para esto, lo importante es la cantidad de grasa corporal y no su porcentaje o la relación entre peso y altura. Esto fue sugerido en 2012 (3). Con igual IMC hay distinta cantidad de grasa si se tiene diferente altura. La correlación por edad (menor valor en suplementadas de menor edad) fue un hallazgo inesperado.

La suplementación con 100.000 IU/d: 1) no mostró diferencia según distintas edades ni estaciones del año, pero sí ante peso corporal. Esto ha sido señalado en 2023 en un análisis del estudio Vital (2000 IU vs placebo), donde se observó que los sujetos con sobrepeso y obesidad no sólo tenían menor 25OHD basal, sino que aumentaron menos con la suplementación (4). 2) No presentó riesgo de hipervitaminosis D ni de hipercalcemia.

Bibliografía: 1) Didriksen A, Eur J Endocrinol. 169:559-67, 2013. 2) Mansur JL, RAEM 56 (4) 2019. 3) Drincic A, Obesity (Silver Spring) 20:1444-8, 2012. 4) Tobias DK. JAMA Netw Open. 6:e2250681

### **CL30. Riesgo de Fractura en una cohorte de niños con diagnósticos de distrofia Muscular de Duchenne**

Abdala R, Maury MK, Della Pia B, Colombres JM, Rapelius S, Piamonte S, Brunetto O

<sup>1</sup>IDIM <sup>2-3</sup>Hospital Pediátrico Pedro Elizalde

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por distrofia muscular progresiva. Si bien, hay pocos trabajos en la literatura, el riesgo de fractura en esta población podría ser consecuencia de su inmovilización, IMC elevado y el uso de glucocorticoides. Resulta importante conocer mayores aspectos sobre el riesgo y la fisiopatogenia de las fracturas en esta población, para poder buscar medidas preventivas.

Objetivo: Describir la incidencia de fracturas en esta población, así como los factores que contribuyen a la primera fractura en niños con DMD.



**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva, ingresaron al estudio niños menores de 18 años con DX de DMD que se atendieron en un centro de referencia en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Todas las evaluaciones se realizaron siguiendo los principios éticos propuestos en la declaración de Helsinki. El reclutamiento comenzó en el año 2010, un total de 27 pacientes con DMD fueron derivados a nuestro servicio de endocrinología para su evaluación correspondiente. Las variables antropométricas fueron medidas al inicio del estudio y durante su seguimiento. Además, se realizó RX de columna vertebral anualmente y recogieron datos sobre el antecedente de fracturas en huesos largos vertebrales. Por otro lado, se registraron mediante cuestionarios el consumo de calcio diario y variables relacionadas a la movilidad. Las variables son expresadas como media y DS o mediana y RIQ de acuerdo a su distribución.

La edad media de diagnóstico fue de  $6.52 \pm 2.83$  años, y el tiempo medio de seguimiento fue de  $7.77 \pm 4.57$  años. La edad de inicio de GC fue  $8.12 \pm 2.45$  años con una dosis promedio de  $0.6 \pm 0.12$  mg/k/d. Durante este período, se observaron nuevas fracturas en 7 niños, la mediana de tiempo hasta la FX fue de 5.07 años (RIQ 3-6.66), con una incidencia acumulada de 0.26 o 26 %. Al caracterizar aquellos niños con fracturas, observamos un retraso en la edad del diagnóstico 8 vs 5.5 años y un mayor IMC  $p=0.001$ . No se observaron diferencias entre los fracturados vs no fracturados en los parámetros bioquímicos (Vitamina D, PTH calcio).

Observamos una incidencia elevada de fracturas en esta población, lo que resume la importancia de un enfoque multidisciplinario buscando estrategias para prevenirlas y mejorar la calidad de vida. La caracterización de esta población contribuye a crear estrategias de prevención primaria en estos pacientes.

### **CL31. Efectos de la vitamina D, función renal y edad sobre los niveles de hormona paratiroidea: establecimiento de intervalos locales de referencia**

Ramírez Stieben LA<sup>1,2</sup>, Feldman RN<sup>1</sup>, Bolzán D<sup>1</sup>, Pustilnik E<sup>1</sup>, Belardinelli MV<sup>1</sup>, Brun LR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tiroides y Paratiroides del Grupo Gamma (Rosario). <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas (UNR)

Una función fisiológica conocida de la 25(OH)D es inhibir la hormona paratiroides (PTH). Sin embargo, aún hay controversia respecto al umbral de 25(OH)D que define los niveles suficientes. Nuestro objetivo fue estimar la 25(OH)D y tasa de filtrado glomerular (TFG) que modifican la concentración de PTH y reportar el intervalo de referencia (IR) de la PTH para las personas con niveles suficientes de 25(OH)D.

Estudio retrospectivo de una base de datos electrónica de un centro de tercer nivel donde analizamos las determinaciones simultáneas de PTH, 25(OH)D, calcemia, fosfatemia y creatinemia, desde enero de 2019 hasta julio de 2022. Se registró sexo, estado de menopausia, edad y fecha de medición. Se incluyeron personas  $\geq 18$  años y excluimos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en terapia de reemplazo renal, hiperparatiroidismo primario, calcemia  $>10.5$  o  $\leq 8.4$  mg/dl y PTH  $\geq 190$  pg/ml. La TFG se calculó mediante la ecuación CKD-EPI. Se utilizó un gráfico de dispersión suavizado por regresión ponderada localmente (LOESS) para estimar la relación entre PTH~25(OH)D y PTH~TFG. Los valores exactos de los puntos de corte de 25(OH)D y TFG fueron determinados mediante regresión segmentada (RS). Se realizó una regresión lineal multivariada para evaluar las asociaciones entre la concentración de PTH y las variables explicativas. El IR de PTH se calculó a partir de los percentiles 2.5 y 97.5 de las concentraciones de PTH.

Se incluyeron 1258 personas (82.2% mujeres), con una mediana de edad de 61 años. Las características de la población y las concentraciones de PTH se describen en la Tabla 1. La 25(OH)D fue 34.4 ng/ml (26.6-44). Se observó una correlación negativa no lineal entre 25(OH)D y PTH, por lo que se adoptó el mé-

todo LOESS para ajustar la curva, que sugirió la presencia de un solo punto de inflexión en los niveles de 25(OH)D. Mediante una RS, se observó que la PTH aumentó a partir de un valor de 15.5 ng/ml de 25(OH)D. Se realizó una regresión lineal para las personas con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 ng/ml, siendo las variables predictivas el estado de menopausia, edad, TFG, 25(OH)D y estaciones del año. El modelo final solo incluyó a la edad, TFG y 25(OH)D ( $R^2=0.064$ ). Teniendo en cuenta la diferencia de PTH según los rangos etarios (Tabla 1) y la elevada correlación de la edad con la TFG ( $\rho=0.592$ ), se realizó un análisis de covarianza (PTH-rangos etarios) incluyendo como covariable a la TGF, constatándose una asociación significativa entre la covariable y la variable dependiente ( $p=0.0003$ ). Tanto los valores de PTH obtenidos según los estadios de ERC, como la gráfica PTH-TFG obtenida mediante LOESS, sugirieron un punto de inflexión a partir del cual la PTH se eleva. Mediante RS se obtuvo un punto de corte de 52.27 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Establecimos el IR de la PTH en pacientes con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 y TFG  $>$  52.27 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, el cual fue de 19 a 83 pg/ml.

A partir de umbral inferior de 25(OH)D de  $<$  15.5 ng/ml, la PTH comienza a aumentar. En el análisis multivariado, encontramos que la edad, la TFG y la 25(OH)D se asociaron de forma independiente con las concentraciones de PTH, observando un aumento en los niveles de PTH por debajo de un valor de TFG de 52.27 ml/min/m<sup>2</sup>. En personas con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 ng/ml y TFG  $\geq$ 52.27 ml/min/m<sup>2</sup>, el IR de PTH fue de 19 a 83 pg/ml, un 12.8% mayor respecto a las instrucciones del fabricante. Este hallazgo resulta trascendental para no arribar a diagnósticos erróneos.

Tabla 1.

Total	n (%) 1258 (100)	PTH (pg/ml) 45 (36-59)	p
Sexo			
Hombres	211 (16.77)	43 (32-57)	ns
Mujeres	1047 (83.23)	45 (36-59)	
Estado menopausia			
Pre-menopausia	215 (20.53)	41 (32-54)	<0.0001
Postmenopausia	832 (79.47)	37 (46-61)	
Edad			
18-39	130 (10.33)	39.5 (27-49)	<0.0001
40-59	472 (37.52)	44 (35-57)	
60-79	584 (46.42)	47 (37-61)	
>80	72 (5.72)	50.5 (33-80.5)	
Estación			
Verano	367 (29.17)	44 (34-58)	0.01
Otoño	389 (30.92)	44 (33-59)	
Invierno	255 (20.27)	48 (37-62)	
Primavera	247 (19.63)	46 (37-58)	
Estado 25(OH)D			
Deficiencia (<10 ng/ml)	14 (1.11)	76 (63-106.25)	<0.0001
Deficiencia (10-20 ng/ml)	120 (9.54)	47.5 (39-63.25)	
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	309 (24.56)	47 (36-61)	
Óptimo (>30 ng/ml)	815 (64.79)	44 (34-56)	
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
1 (>90)	373 (38.02)	43 (33-54)	<0.0001
2 (60-89)	505 (51.48)	46 (37-58)	
3a (45-59)	72 (7.34)	49 (36.5-73)	
3b (30-44)	21 (2.14)	62 (39-94)	
4+5 (<30)	10 (1.02)	116 (90-126.5)	



### CL32. Enfoque de captura-recaptura para estimar la precisión de los sistemas de identificación de pacientes hospitalizados con fractura de cadera

Pérez BM, Mateo O, Adra E, Huespe IA, Carabelli G, Albani Forneris A, Slullitel P, Terrasa S, González MV, Diehl M. Hospital Italiano de Buenos Aires

El primer paso de cualquier programa de prevención secundaria o registro de fracturas implica identificar a los pacientes que han experimentado fracturas por fragilidad. Asegurar una sensibilidad adecuada es crucial pero desafiante. El método de captura-recaptura incluye técnicas de muestreo y análisis estadístico que permiten inferir incidencias de eventos que solo pueden ser parcialmente detectados.

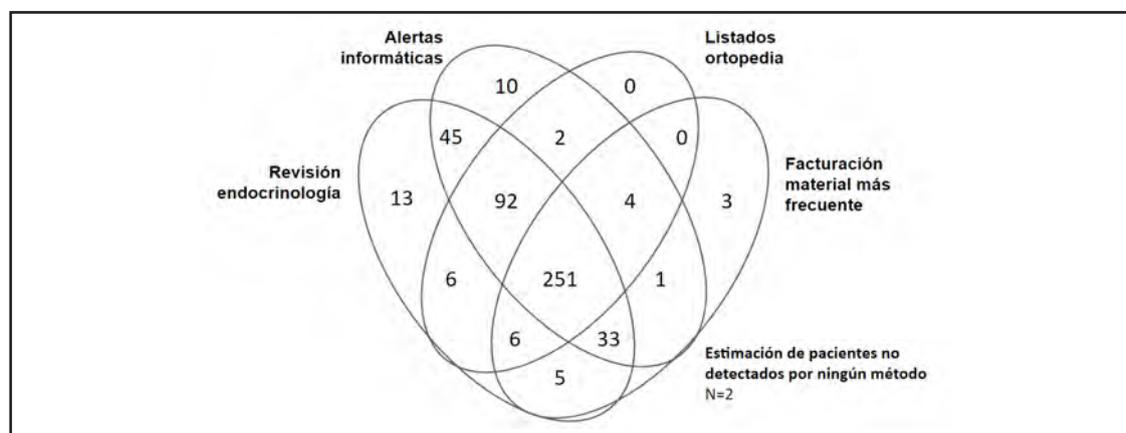
El objetivo principal de este estudio fue estimar la sensibilidad de la estrategia utilizada para la identificación de pacientes con fractura de cadera durante la hospitalización en un centro de atención terciaria.

Identificamos a los pacientes con fractura de cadera internados durante 2022, utilizando un sistema de alerta informático que detecta términos relacionados con la fractura de cadera en la “lista de problemas” de los registros electrónicos de pacientes hospitalizados mayores de 65 años. Posteriormente, comparamos la lista anterior con las listas de 1) pacientes identificados a través de la revisión de los datos de admisión realizada por endocrinólogos, 2) listados de cirugías de fractura de cadera de la División de Ortopedia y 3) facturación del material protésico más frecuentemente utilizado en la cirugía de fracturas de cadera. Realizamos regresiones de Poisson para estimar los pacientes no identificados por ninguno de los 4 métodos descritos y se seleccionó el modelo con el mejor ajuste mediante el criterio de información de Akaike.

Se registraron en total 471 fracturas de cadera con alguno de los 4 métodos (Figura 1): 251 fueron identificados por todos ellos, 135 fueron identificados por 3 métodos, 59 por 2 métodos y 26 sólo por 1. La regresión de Poisson estimó que 0,4% (IC95% 0,05-1,5%) de los fracturados de cadera no fueron identificados por ninguno de los cuatro métodos.

La sensibilidad estimada fue: sistema de alerta 92,6% (IC95% 89,9-94,8), revisión por endocrinólogos 95,3% (IC95 93,0-97,1%), registros del departamento de traumatología 76,3% (IC95 72,2-80,0%) y listas de facturación 64,1% (IC95% 59,5-68,4%). Las fracturas periprotésicas representaron el 67,6% de las fracturas no identificadas por el sistema de alerta.

El sistema de alerta mostró una alta sensibilidad para la identificación de fracturas de cadera. Las fortalezas de las otras estrategias de identificación pueden ayudar a mejorar nuestro sistema de alerta. Dada la falta de un “Gold standard” para la detección de fracturas, la estrategia captura-recaptura fue una herramienta valiosa para estimar la sensibilidad de diferentes herramientas de identificación de casos.



**Figura.** Diagrama de Venn de la distribución de las personas con fractura de cadera identificados durante la internación por cada método.

### **CL33. Influencia del peso sobre los trastornos metabólicos en individuos con diagnóstico de litiasis renal**

Abdala R<sup>1</sup>, Quinchuela J<sup>2</sup>, Zanchetta MB<sup>1</sup>, Spivacow R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas), <sup>2</sup>Fresenius Medical Care, Quito-Ecuador

La litiasis renal (LR) es una enfermedad multisistémica en la que pueden estar implicados factores intrínsecos como la genética, raza, edad y el sexo; y factores extrínsecos como geográficos, climáticos, alimentarios y los relacionados con actividad laboral. El peso corporal está inversamente relacionado con el pH urinario, y la obesidad suele ir acompañada de condiciones como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico que pueden afectar el equilibrio entre sustancias promotoras e inhibitorias de cálculos renales. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto del peso corporal sobre los diferentes trastornos metabólicos encontrados en pacientes con litiasis renal confirmada.

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron un total de 1311 individuos mayores de 18 años con diagnóstico de LR que consultaron a nuestra institución para su estudio metabólico. Todas las evaluaciones se realizaron siguiendo los principios de la declaración de Helsinki. Los datos antropométricos, peso y talla fueron obtenidos mediante una balanza mecánica con tallímetro incorporado (CAM, Arg). El IMC fue calculado utilizando el índice de quetelét (kg/t<sup>2</sup>). El estudio metabólico se realizó con un protocolo propio, que fue validado y publicado previamente. Se obtuvieron datos de metabolitos y pH en orina: ácido úrico (AU), Ca, P, Mg, oxalato (Ox), Na, K, citrato (Cit). En sangre: Ca, PTH, vit D, Cr, AU, urea. Para el análisis, se dividió a la muestra en hombres (H) y mujeres (H) y se analizaron los datos entre: normopeso (NP), sobrepeso (SP) y obesidad (OB) con el test de ANOVA. Se consideró una significancia estadística a un  $p < 0.05$ .

Se consideraron para el análisis 616 H y 695 M. La edad media fue de  $49.72 \pm 13.53$  en H y  $49.06 \pm 14.17$  en M. El 15 % de las M tenía un IMC  $> 29.9$  (OB). Las M con OB presentaron mayores niveles séricos de AU mg/dL en comparación con SP y NP (5.1 vs 4.5 vs 4.1;  $p < 0.001$ ) y menores niveles en VD ng/ml (27.2 vs 30 vs 31.6;  $p = 0.03$ ). En orina: las M con OB mostraron mayores niveles de Cr, P, AU, Na, todas estas diferencias con una  $p < 0.0001$ ; además de observarse un pH más ácido ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, en H con OB (23%) en comparación con SP y NP, se observaron mayores niveles de AU mg/dL (6.3 vs 5.9, vs 5.4;  $p < 0.0001$ ) y menores de VD ng/ml (22.9 vs 26.6, vs 26.7;  $p < 0.05$ ). En orina, encontramos que los H con OB tenían valores más elevados de Cr, Ca, P, AU, Na ( $p < 0.0001$ ) y Ox ( $p < 0.05$ ). Además, los H con LR presentaron una orina más ácida  $p < 0.0001$ . La prevalencia trastornos metabólicos múltiples (2 o más trastornos) fue mayor entre los OB vs NO OB 76% vs 57%;  $p < 0.05$ .

Estos datos muestran el impacto de la obesidad sobre los diferentes metabolitos que condicionan un ambiente propicio para el desarrollo de la litiasis renal. Es importante destacar que observamos trastornos metabólicos múltiples en esta población, con una mayor excreción de promotores de cálculos renales.

### **CL34. Fragilidad y fracturas óseas en una población de adultos mayores**

Rengifo B, Selvaggio L, Gutiérrez N, Ramos M, Mendieta M, Faingold MC, Mingote E, Sedlinsky C  
Unidad Asistencial Dr. César Milstein

La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por una disminución en la reserva fisiológica y función en múltiples órganos, que aumenta el riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y muerte asociada con la edad.<sup>1</sup> Una de las características principales de la fragilidad es la sarcopenia. El Grupo Europeo de trabajo sobre Sarcopenia en Adultos Mayores (EWGSOP2) recomienda el cuestionario SARC-F para identificarla. Recientemente se propuso que un valor  $\geq 2$  obtenido en el



cuestionario SARC-F es eficaz para detectar fragilidad con una alta sensibilidad y especificidad.<sup>2</sup> El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de fragilidad a través del cuestionario SARC-F en pacientes con una o más fracturas óseas.

Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes  $\geq 65$  años con fractura osteoporótica (FO), que fueron evaluados en el servicio de endocrinología de nuestra institución en el periodo 2018-2023.

Se evaluaron historias clínicas para la obtención de antecedentes de FO. Se utilizó el cuestionario SARC-F, los datos fueron cargados a una base de datos de Excel.

Se excluyeron pacientes con fracturas secundarias a traumatismos y metástasis y con datos faltantes en la historia clínica.

Para el análisis estadístico, se describen variables cuantitativas como media y desviación estándar; las cualitativas se expresaron con porcentajes. Para comparar grupos se utilizó la prueba de chi2 y se consideró un resultado significativo si  $p < 0,05$ .

Se incluyeron 109 pacientes con FO, el 92 % ( $n= 102$ ) eran mujeres, con una edad media de  $77.5 \pm 13.4$  años.

Del total de pacientes el 73 % ( $n=79$ ) presentó una FO y el 27 % ( $n=30$ ) más de una fractura.

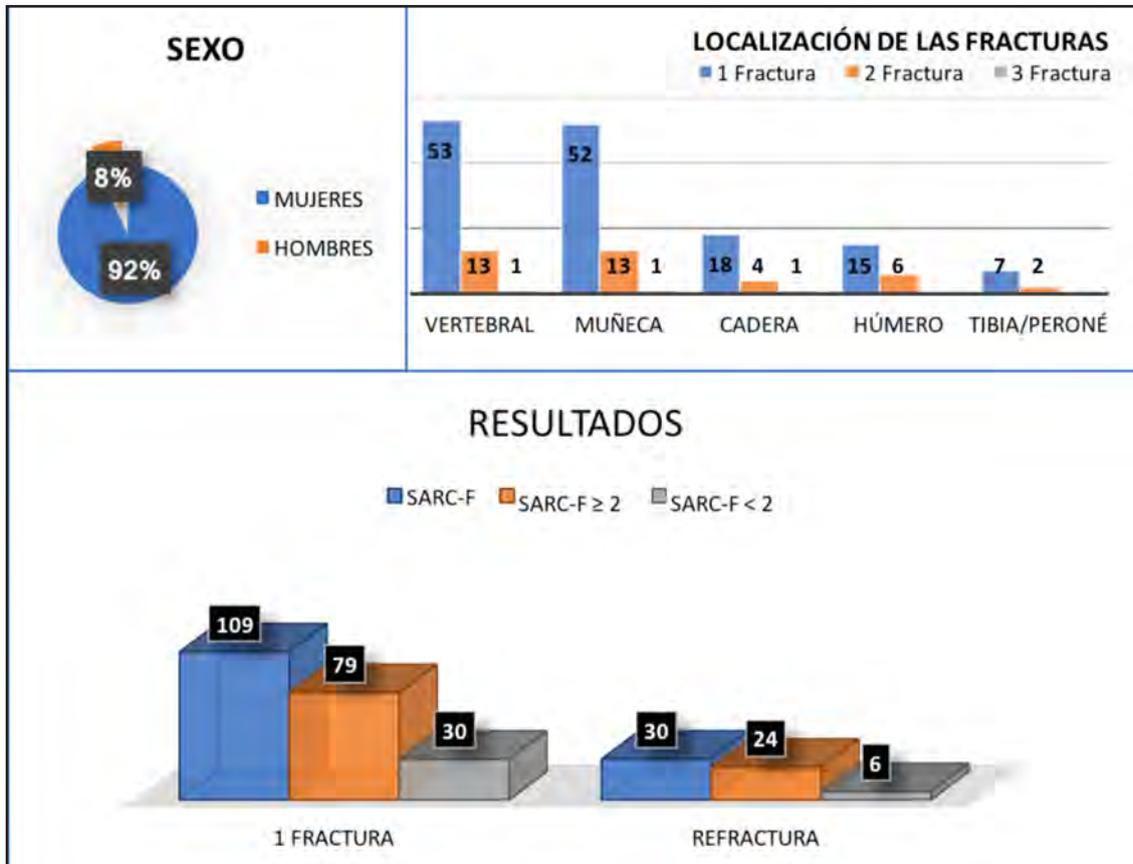
El 68 % ( $n=54$ ) de los pacientes con una FO y el 80 % de los pacientes con refractura ( $n=24$ ) presentaron un puntaje de SARC-F  $\geq 2$  ( $p= 0,00004$  y  $p=0,006$ , respectivamente).

Los sitios de fractura más frecuentemente observados fueron a nivel vertebral 32 % ( $n=53$ ), muñeca 31 % ( $n=52$ ), y cadera 10 % ( $n=18$ ) [Figura 1].

El fenotipo de la fragilidad, descrito por Fried y col, muestra muchos puntos de coincidencia con el de la sarcopenia. Diferentes estudios han observado una prevalencia de fragilidad en la población general que varía entre 9 y 13,6% usando diferentes métodos para determinarla.<sup>3</sup> En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con una FO y con refractura presentaron un puntaje de SARC-F  $\geq 2$ , punto de corte que permite observar la gran vulnerabilidad de estos pacientes fracturados y más aun de aquellos que presentan más de una fractura. Dado que los adultos mayores frágiles son más propensos a sufrir severas complicaciones de su salud incluyendo caídas, fracturas, institucionalización y muerte, la posibilidad de evaluar fragilidad por métodos simples podría ayudar a implementar estrategias terapéuticas globales adecuadas para esta población.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos destacar su carácter retrospectivo y su muestra pequeña.

Figura 1.



1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001;56A:M146–M156
2. Bahat G, Ozkok S, Kilic C, Karan MA. SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(4):448-453.
3. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-1492.

**CL35. Efectividad del tratamiento con ácido zoledrónico dentro de los 14 días posteriores a la cirugía de fractura de cadera**

Pérez BM, Kitaigrodsky A, Aliquo Maciel N, Ullmann T, Coli L, Greco R, Huespe I, Buttazzoni M, Diehl M Hospital Italiano de Buenos Aires

El tratamiento con ácido zoledrónico (ZA) dentro de los 90 días posteriores a la reparación quirúrgica de una fractura de cadera reduce la aparición de fracturas clínicas y la mortalidad. Sin embargo, hay datos limitados disponibles sobre la efectividad de usar ZA dentro de las primeras dos semanas. Debido a que el seguimiento se limitó durante la pandemia de Covid-19, se comenzó a indicar ZA durante la hospitalización, con una adecuada suplementación de calcio y vitamina D.

Objetivo: Evaluar la efectividad de administrar ZA dentro de los 14 días posteriores a la resolución quirúrgica de una fractura de cadera.

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes ≥65 años de un sistema de salud cerrado internados



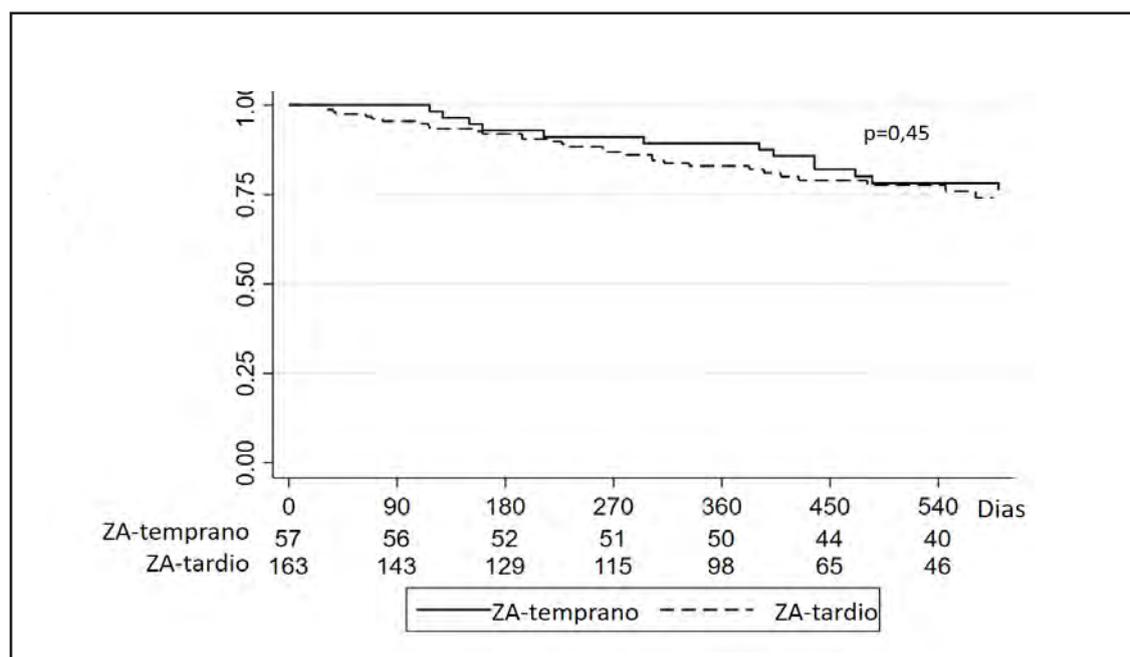
en un hospital de alta complejidad por una fractura de cadera por fragilidad entre 04/2018 y 04/2022. Se compararon pacientes que recibieron ZA dentro de los 14 días posteriores a la cirugía con aquellos tratados entre los días 15 y 90 después de la cirugía. El resultado principal evaluado fue el tiempo al evento combinado de muerte o refractura clínica, evaluado un máximo de 3 años luego de la administración del tratamiento.

El análisis se realizó con  $\chi^2$  o Fisher para variables cualitativas y Wilcoxon para variables cuantitativas. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresiones de Cox. Se ajustó el análisis de regresión considerando la edad, el índice de Charlson y la duración de la estadía hospitalaria inicial como posibles factores de confusión.

De los 848 pacientes con fractura de cadera, 220 recibieron ZA dentro de los 90 días: 163 (74%) dentro de los 14 días siguientes a la cirugía (ZA temprano) y 57 (26%) entre los días 15 y 90 (ZA tardío). La edad media de ZA temprano fue de 88 años (RIC 81-92) y ZA tardío fue de 85 años (RIC 80-88;  $p=0,054$ ); 14% hombres sin diferencias entre los grupos (15,3% vs 10,5%,  $p=0,36$ ). El índice de comorbilidad de Charlson medio fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron ZA temprano (mediana 5 RIC 4-5; vs ZA tardío 0 RIC 0-1;  $p < 0,0001$ ). La hospitalización media por fractura de cadera fue de 7 días (RIC 5-9) para ambos grupos ( $p=0,76$ ). Durante una mediana de seguimiento de 502 días, 35 pacientes murieron (16%) y 22 tuvieron nuevas fracturas (10%). En relación al resultado combinado (muerte o refractura), no se observaron diferencias significativas (Figura 1), con un HR crudo de 1,251 (IC del 95% 0,696-2,249) y un HR ajustado de 0,902 (IC95% 0,403-2,018).

La administración de ZA durante la estadía hospitalaria mejora el acceso al tratamiento para prevención secundaria de fracturas. No observamos diferencias en el resultado combinado de refractura o mortalidad entre el uso temprano y tardío de ácido zoledrónico después de una fractura de cadera en este estudio preliminar. Después de ajustar por variables de confusión, el HR cambió sustancialmente, lo que sugiere una mayor carga de comorbilidades en los pacientes tratados en las primeras 2 semanas. El uso de ZA en la internación favoreció el acceso al tratamiento oportuno incluso en pacientes con limitaciones para el seguimiento y comorbilidades.

**Figura.** Muerte o refractura: ácido zoledrónico (ZA) luego de una fractura de cadera: primeros 14 o 15-90 días.



**CL36. Análisis tomográfico de metacarpianos de entrenados en artes marciales como evidencia inédita de efectos del ejercicio sobre el diseño óseo, independientes de la rigidez del tejido cortical**

Bazán J, Pisani L, Cointry G, Lüscher S, Ferretti J, Capozza R

UDEBOM, Universidad del Gran Rosario; CEMFOC, Facultad de Medicina, UNR

Este estudio procuró recoger evidencia original en apoyo de la hipótesis general de que la actividad física mejora el diseño antes que la rigidez del tejido óseo cortical en huesos largos humanos, y que lo hace con una participación primordial del mecanostato óseo. Su objetivo específico fue evaluar el comportamiento de indicadores tomográficos por pQCT de la masa, la rigidez, y la eficiencia de distribución del tejido cortical de los metacarpianos 2 y 3 (de posición relativamente fija en la mano) y 4 y 5 (más libres de pivotar sobre el carpo) en 15 varones practicantes de artes marciales y en otros 15 no-entrenados.

Se efectuaron 10 cortes tomográficos por pQCT en los metacarpianos 2 a 5 de cada individuo. En cada sección cortical se determinaron: densidad volumétrica (vCtD, mg/cc, expresión de la rigidez intrínseca del tejido), área ósea cortical (CtA, mm<sup>2</sup>), contenido óseo cortical (CtC, g/cm), y momentos de inercia para flexión A-P (eje x, xMI) y lateral (eje y, yMI), mm<sup>4</sup>.

Se evaluaron, entre cortes y entre grupos, las diferencias de los indicadores por ANOVA y las de las correlaciones, indicadores de la aptitud del mecanostato para optimizar el diseño seccional MIs vs la rigidez tisular, por ANCOVA

1) El CtA y el CtC resultaron mayores en AM que en Ctrl en todos los cortes de los metacarpianos 2-5 (ANOVA,  $p < 0.05$ )

2) No se encontraron diferencias en la vCtD en ninguna instancia comparativa.

3) Se observaron mayores valores de ambos MIs en los cortes centro-proximales de AM respecto del Ctrl en los metacarpianos 4 y 5 ( $p < 0.05$ ), pero no en los 2 y 3 (ANOVA, p n.s.) en contraste con lo observado para la masa (CtA, CtC) que aumentó en todos los cortes.

3) Las curvas 'd/r' de las regiones proximales no difirieron para los metacarpianos 2 y 3; pero sus ordenadas fueron más altas en AM que en Ctrl (mayores MIs para una misma vCtD) para los metacarpianos 4 y 5 (ANCOVA,  $p < 0.05$ ).

Conclusiones: 1) Los AM desarrollaron mayor área y masa cortical que los controles sin predominio regional, seguramente por estímulo formativo en respuesta al stress inducido por la práctica.

2) La similitud de la vCtD entre grupos sugiere que la rigidez del material óseo no interfirió en los resultados.

3) Los mayores valores de MIs en las regiones proximales de los metacarpianos 4 y 5 verificada sólo en AM indica que la práctica mejoró la resistencia a la flexión A-P y lateral específicamente en esos sitios.

4) Las diferencias observadas en las curvas (d/r) entre los huesos 4 y 5 sugieren que la distribución del tejido óseo en estas regiones se alinea con la biomecánica específica del golpe de puño, independientemente de la rigidez intrínseca del tejido. En particular, los metacarpianos 2-3, que están más alineados con la dirección de la fuerza durante un golpe de puño, mostraron un comportamiento distinto a los metacarpianos 4-5, lo que implica que estos últimos pueden responder más al estrés de flexión que a la compresión. Esta diferencia sugiere que el mecanostato distribuye el material de manera más homogénea en los huesos 2-3 para resistir la compresión, mientras que en los huesos 4-5 lo hace distribuyendo el diseño seccional para resistir la flexión. Esta evidencia respalda la hipótesis de que la práctica de artes marciales mejora la eficiencia del mecanostato para adaptar el diseño del hueso a las exigencias del estrés físico.



**CL37. Caracterización de una cohorte de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana para la implementación de un programa de prevención primaria y secundaria**

Schwartz NC, Cacciari V, Acosta C, Grecco R, Choque M, Frigeri A

Centros de Especialidades Médicas Ambulatorias de Referencia 1 (CEMAR 1), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)

En Argentina son más de 140 mil las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (PcVIH)<sup>1</sup>. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral (TARV) la sobrevida ha cambiado de manera radical, evidenciándose en la actualidad un aumento del riesgo de padecer comorbilidades como la osteoporosis (OPO)<sup>2</sup>. El VIH tiene efectos caracterizados por anomalías en la formación y mineralización óseas y un aumento de la resorción ósea con el inicio de la TARV, especialmente con Tenofovir fumarato (TDF). En PcVIH el riesgo de fractura (Fx) por fragilidad es un 35 a 68% mayor<sup>3</sup>. Objetivo: Caracterizar una cohorte de PcVIH y analizar la presencia de factores de riesgo (FR) tradicionales para OPO y la derivación a especialistas para la evaluación del metabolismo mineral y óseo (MMyO). Estudio observacional analítico de corte transversal de una serie de PcVIH en un centro de segundo nivel de atención de la CABA, durante el periodo 2019, momento a partir del cual se instauró la historia clínica electrónica (HCE), a 2023. Criterios de inclusión: mayores de 18 años con VIH en seguimiento por infectología. Se registraron variables: 1) Sociodemográficas: edad, género. 2) Relacionadas con VIH: Años de diagnóstico, carga viral (CV), linfocitos CD4 (cel/mm<sup>3</sup>), TARV, coinfecciones con Hepatitis B y/o C. 3) Relacionadas con la masa ósea: estudio densitométrico (DMO), Vitamina D (25OHVD), presencia de Fx por fragilidad, última menstruación a una edad menor de 45 años (FUM <45), índice de masa corporal menor de 20, tratamiento con glucocorticoides, malabsorción, consumo problemático de alcohol y drogas, tabaquismo, antecedente familiar de Fx de cadera, actividad física insuficiente, ingesta de calcio escasa, hipogonadismo. Se realizaron estadísticas descriptivas, para las variables numéricas se describen medianas (Mdna) con RIC (rango intercuartílico), para las categóricas porcentajes. Se incluyeron 104 adultos, edad 39.6 años (30-50,3), varones cis 77% (n=80), mujeres cis 20% (n=21) y mujeres trans 3% (n=3). Años de VIH 7.9 (4.3-15), CD4 648 /mm<sup>3</sup> (501-908), CV indetectable en el 82% (n=86), bajo TARV el 100% de los cuales el 82% (n=85) con TDF con una duración del mismo de 3 años (2-4), el 1.9% presentaba coinfección con Hepatitis B (n=2). En relación a FR tradicionales para OPO se halló especificado en la HCE el antecedente de Fx por fragilidad en dos casos (vertebral, vertebrales múltiples y tobillo) e hipogonadismo también en dos. No se hallaron otros FR explicitados en la HCE. Respecto de la FUM se obtuvo el dato en el 100% de las mujeres cis de las cuales el 19% (n=4) presentó FUM<45 años. El 9,6% (n=10) contaba con una evaluación del MMyO por parte de especialistas, de estos 7 contaban con DMO (según OMS: normal: n=3; osteopenia: n=3; OPO: n=1). El 37,5% (n=39) contó con una determinación de 25OHVD, Mdna=23 ng/ml (17.5-32.5) y un valor menor de 30 ng/ml el 56,4% (n=22). La mayor expectativa de vida de las PcVIH los expone a comorbilidades como la OPO. Este estudio evidencia la necesidad de elaborar criterios específicos de derivación en relación a una serie de FR para ser evaluados en la anamnesis y de este modo implementar un circuito adecuado en el marco de un programa de salud tanto para pesquisar aquellas PcVIH con mayor riesgo de presentar OPO así como la realización de estudios complementarios y tratamientos adecuados con el objetivo de disminuir la morbimortalidad.

**Bibliografía**

- Ministerio de Salud de la Nación. Edición 2022 del Boletín sobre el VIH y las ITS.
- Ramirez Labonia MG, Balonga MC, Giacoia E. VIH y salud ósea. Actual. Osteol 2021; 17(3): 71-84.
- Biver. Calcified Tissue International (2022) 110:624-640

### **CL38. Efectos del hipertiroidismo sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral**

Cantó AC, Authier Cipolla EC, Cicarone MM, Schiró LM, Balonga MC, Mocchegiani MA, Moratto E, Giacoia E

Hospital Nacional Prof. A. Posadas

El exceso de hormonas tiroideas (HT) que sucede en el hipertiroidismo produce un aumento del remodelado óseo, cambios bioquímicos y disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

#### Objetivos

Primario: evaluar la DMO en pacientes con hipertiroidismo.

Secundario: analizar los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo-mineral y la presencia o ausencia de fracturas.

Método: Estudio observacional transversal. Se analizaron: Edad, género, TSH, T4L, T3, anticuerpo anti receptor de TSH (TRAB), anticuerpo antiperoxidasa (ATPO), Cross laps (CTX), fosfatasa alcalina ósea (FAO), calcemia, fosfatemia, magnesio, parathormona (PTH) y 25(OH) Vitamina D (25OHD). Definimos hipercalcemia >10.5 mg/dl, hiperfosfatemia > 4.5 mg/dl e hipomagnesemia <1.6 mg/dl. Respecto a 25OHD interpretamos deficiencia <20 ng/ml, insuficiencia 20- 29 ng/ml, valores óptimos  $\geq$  30 ng/ml. Se realizó densitometría de columna lumbar y cadera izquierda por equipo Lunar Prodigy Advance versión 15. Utilizamos la clasificación de la OMS: osteoporosis si T-score  $\leq$  - 2.5, osteopenia si T entre -1 y -2.4 y baja masa ósea en hombres menores de 50 años y premenopáusicas con Z-score. Screening de fractura vertebral con Vertebral Fracture Assessment (VFA), así como presencia o ausencia de fracturas por interrogatorio.

Se seleccionaron pacientes con hipertiroidismo, mayores de 18 años, con T4L y/o T3 elevadas y TSH inhibida. Se excluyeron pacientes con comorbilidades asociadas a pérdida de DMO, corticoterapia mayor a 5 mg de prednisona al día, embarazo, o falta de datos.

Se analizó la correlación entre las HT y las variables DMO, CTX y FAO con Test de Spearman.

De un total de 81 pacientes, fueron incluidos 46, 36 mujeres y 10 hombres, con una media de 36.43 años. 5 mujeres eran posmenopáusicas, mientras que todos los hombres eran menores de 50 años. 6/46 (13%) presentaron DMO alterada: 4 mujeres (2 con osteopenia, 1 baja masa ósea y 1 con osteoporosis) y 2 varones (baja masa ósea). No se registraron fracturas clínicas ni por VFA (36 pacientes analizados). Tres (3) pacientes presentaron hipercalcemia (7.3%), 4 hiperfosfatemia (9.75%) y 1 hipomagnesemia (2.43%); 36/39 (92.3%) pacientes presentaron alto remodelado óseo: 30/37 FAO elevada (81%) y 29/35 CTX elevados (83%). Respecto a 25OHD 22/34 (64.7%) tenían valores menores a 30 ng/ml: 10 deficiencia (30.3%) y 12 insuficiencia (36.3%). (Tabla 1).

Solo se pudo comprobar relación directa estadísticamente significativa entre T4L y Crosslaps.

En nuestra población analizada encontramos que un 13% presentaron alteraciones de la DMO, si bien no se registraron antecedentes de fracturas ni tampoco se hallaron por clínica o técnica VFA.

Siendo un n pequeño, hubo repercusiones en el metabolismo mineral óseo, donde detectamos pacientes con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipomagnesemia. En concordancia con la literatura, el alto remodelado óseo (también reflejado en este trabajo) explicaría los valores bioquímicos encontrados.

El 64.7% presentó niveles de 25OHD menores a 30 ng/ml.

Creemos necesaria la evaluación densitométrica y del metabolismo mineral de los pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, y esperamos en trabajos futuros poder evaluar el efecto del tratamiento antitiroideo en el metabolismo óseo.



Parámetro	Valor de referencia	N	Promedio	Mujeres	Hombres
TSH	0,49 - 4 (uUI/mL)	46	<0,01	<0,01	<0,01
T4L	0,65 - 2 (ng/dL)	46	3,39	3,44	3,20
T3	87 - 178 (ng/dL)	46	375,49	383,91	340,75
PTH	12 - 88 (pg/mL)	38	55,42	55,90	53,63
25OHD	30 - 60 (ng/mL)	34	26,33	25,68	29,57
CTX	0,14 - 0,69 (ng/mL)	35	1,308	1,187	1,714
FAO	8,6 - 20,1 (U/L)	37	51	48,97	58,34
Ca	8,6 -10,2 (mg/dL)	41	9,67	9,56	10,01
P	2,5 - 4,5 (mg/dL)	41	3,87	3,89	3,8
Mg	1,6 - 2,6 (mg/dL)	39	1,95	1,93	2
Albúmina	3,9 - 5,1 (g/dL)	41	4,43	4,37	4,61

### CL39. Recuperación diferencial del hueso alveolar por administración local de PTH 1-34 a bajas dosis en un modelo experimental de periodontitis

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

<sup>1</sup>Lab. Osteopatías Metabólicas, INIGEM. HC. UBA-CONICET; <sup>2</sup>Cát. Histología y Embriología, FOUBA; <sup>3</sup>Carrera Odontología, FNRN

Previamente, reportamos que PTH 1-34 administrada intermitentemente y a bajas dosis disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin efectos sistémicos. Sin embargo, luego de 3 semanas no se logró la recuperación completa. Los objetivos de este estudio fueron: 1) extender una semana el tratamiento y comparar la recuperación en los dos tiempos experimentales; 2) comparar la recuperación del volumen óseo perdido del hueso alveolar interradicular (HAI) superior e inferior.

Se indujo la periodontitis experimental mediante ligadura en 36 ratas Wistar hembras adultas que se dividieron en 6 grupos tratados con: G1 y G2 solución salina (SS); G3 y G4 0,2 PTH/Kg; G5 y G6 0,4 µg PTH/Kg. El tratamiento de G1, G3 y G5 fue de 21 días y el de G2, G4 y G6 fue de 28 días. Paralelamente, se ensayaron 2 controles (n=6 c/u), sin ligadura e inyectados con SS, a 21 días (C1) y 28 días (C2).

Al finalizar el estudio se extrajo suero para determinar PTH (ELISA). *Postmortem* se extrajeron tibias y hemimandíbulas (HM) para analizar por histomorfometría el volumen óseo porcentual total (BV/TV%) en tibia (T) y en el HAI y la altura del espacio periodontal (H.ep). Asimismo, se analizó BV/TV% en la parte superior e inferior de HAI. Resultados (media±DE, letras diferentes indican p<0,05, expresados en el siguiente orden: C1 G1 G3 G5 C2 G2 G4 G6):

PTH (pg/mL): 17,7±0,5 C1; 16,7±1,2 G1; 13,5±3,9 G3; 13,7±3,5 G5; 14,9±2,6 C2; 12,8±2,7 G2; 14,0±3,5 G4; 13,8±1,0 G6

Tibias: BV/TV% total 45,7±5,4 C1; 41,2±3,9 G1; 43,1±6,3 G3; 44,7±3,0 G5; 44,3±4,9 C2; 43,7±5,1 G2; 42,2±7,9 G4; 42,7±6,0 G6.

Hueso alveolar interradicular: BV/TV% total: 50,2±4,1<sup>c</sup> C1; 37,2±5,1<sup>a</sup> G1; 43,8±1,7<sup>b</sup> G3; 46,9±5,4<sup>c</sup> G5; 48,4±3,4<sup>c</sup> C2; 40,4±4,6<sup>a</sup> G2; 51,8±3,4<sup>c</sup> G4; 47,5±4,7<sup>c</sup> G6.

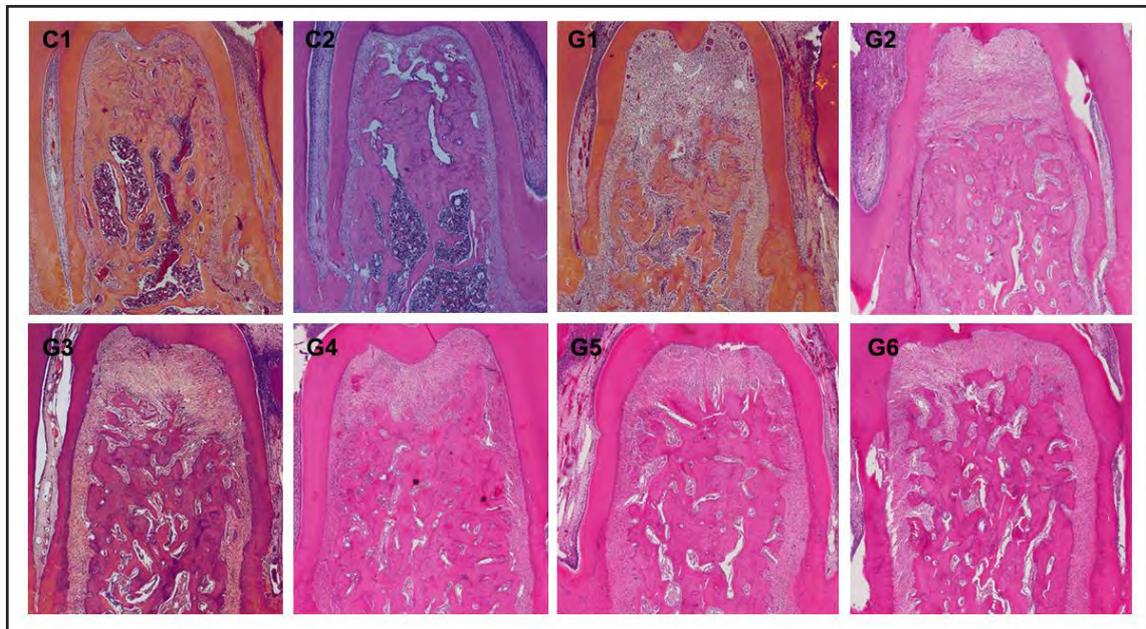
BV/TV% superior: 59,2±5,4<sup>c</sup> C1; 24,7±6,9<sup>a</sup> G1; 28,1±3,0<sup>a</sup> G3; 41,9±4,6<sup>b</sup> G5; 56,4±6,6<sup>c</sup> C2; 28,1±5,7<sup>a</sup> G2; 42,4±3,5<sup>b</sup> G4; 43,5±1,1<sup>b</sup> G6.

BV/TV% inferior: 48,8±1,9<sup>a</sup> C1; 48,0±3,2<sup>a</sup> G1; 57,1±2,1<sup>b</sup> G3; 53,6±4,4<sup>b</sup> G5; 47,8±4,6<sup>a</sup> C2; 53,1±3,4<sup>b</sup> G2; 54,0±6,7<sup>b</sup> G4; 54,1±7,1<sup>b</sup> G6.

H.ep ( $\mu\text{m}$ ): 209,3 $\pm$ 64,4<sup>a</sup> C1; 642,0 $\pm$ 183,0<sup>c</sup> G1; 686,6 $\pm$ 235,0<sup>c</sup> G3; 379,4 $\pm$ 642,2<sup>b</sup> G5; 216,4 $\pm$ 49,5<sup>a</sup> C2; 659,3 $\pm$ 178,5<sup>c</sup> G2; 410,2 $\pm$ 133,4<sup>b</sup> G4; 435,5 $\pm$ 194,1<sup>b</sup> G6.

PTH no se modificó por la periodontitis o el tratamiento farmacológico que, junto a la falta de cambios en BV/TV% T, descarta efectos sistémicos. Al día 21, 0,4  $\mu\text{g}$  PTH logró recuperar significativamente la H.ep, aunque sin alcanzar el valor del control; al día 28 la recuperación fue similar al día 21. La dosis de 0,2  $\mu\text{g}$  PTH no logró recuperación al día 21, pero al día 28 fue similar a la dosis mayor. Este patrón de cambios se repitió en el BV/TV% superior. Sorprendentemente, el BV/TV% inferior a las 2 dosis ensayadas fue mayor que C1 y C2.

El tiempo de recuperación fue dosis dependiente. Es importante investigar el porqué del mayor BV/TV% inferior del HAI. Especulamos que podría deberse a un mecanismo compensatorio a la pérdida vertical de HAI.



Microfotografías del área interradicular del primer molar inferior izquierdo en corte mesiodistal de los distintos grupos experimentales (HyE, 20X).

#### CL40. Prevalencia de deficiencia de vitamina d en pacientes infectados por COVID-19

Komornicki M, Buttazzoni M, Plantalech LC, Perez BM, Kozak A, Jiménez GB, Diehl M

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 implicó múltiples desafíos para la humanidad, entre ellos, encontrar factores predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas. Numerosos trabajos describieron el efecto protector de la vitamina D en las infecciones respiratorias. Estudios observacionales han demostrado una asociación independiente entre niveles bajos de 25(OH)D y la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas. La literatura es controvertida sobre el uso beneficioso de vitamina D (VD) en la evolución del COVID-19.

Objetivos: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D (DVD) en pacientes  $\geq 50$  años internados por COVID-19, y evaluar el nivel de VD como factor pronóstico en la evolución de estos pacientes.



**Metodología:** Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron 250 pacientes con edad  $\geq 50$  años de ambos sexos con diagnóstico de COVID-19, internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el período entre 01/09/2020 al 31/06/2021. Se midieron los niveles de 25(OH)D (ng/ml) a todos los participantes al ingreso hospitalario. Se evaluaron las comorbilidades e índice de Charlson, la gravedad de la enfermedad a través de la escala del Centers for Disease Control and Prevention, los parámetros bioquímicos de inflamación (PCR, leucocitos y dímero D), saturación de oxígeno, requerimiento de oxígeno suplementario, asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria e ingreso a unidad crítica.

Se definió DVD a un valor  $< 20$  ng/ml. Las variables categóricas se describieron acorde a la distribución. La prevalencia de DVD se reportó con porcentaje e IC 95%. Se evaluaron la asociación entre el valor de VD y muerte con un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno y deterioro del sensorio.

Se consideró estadísticamente significativo un p valor  $\leq 0.05$ . Se utilizó el software stata versión 13. Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del hospital.

La media de edad de la población fue de  $73,36 \pm 11$  años, y el 63,6% eran mayores de 70 años. El 49,2% eran hombres y la media de IMC era de  $29,04$  kg/m<sup>2</sup>. La mediana de VD fue  $20,2$  ng/mL (RIC 13-28). Los pacientes que recibían suplemento con colecalciferol (31%) tenían niveles mayores de 25(OH) D ( $33,3$  vs  $15,9$  ng/mL;  $p < 0,001$ ). La prevalencia de DVD fue de 49,2% (n 123; IC95 43-55,4%). La hipovitaminosis D ( $< 30$  ng/mL) se observó en el 77,2% de la población. El 90,8% presentaba al menos una comorbilidad, los pacientes con DVD presentaban un mayor índice de Charlson  $\geq 4$  ( $p = 0,02$ ).

No hubo asociación entre los niveles de VD con los parámetros bioquímicos de inflamación ni con la saturación de oxígeno al ingreso y durante la evolución de la enfermedad.

En relación a los eventos relacionados con la gravedad de COVID-19, no hubo diferencias significativas en pacientes con DVD (tabla).

En el análisis de regresión logística de mortalidad los niveles de VD no resultaron ser un factor pronóstico (OR ajustado 0,98 IC 0,95-1;  $p > 0,1$ ). No hubo factores vinculados con el COVID-19 asociados a deficiencia de vitamina D.

La prevalencia de DVD en nuestra población fue de 49,2%. No observamos que el nivel de VD sea un factor pronóstico de mortalidad. En nuestro trabajo, acorde con otros trabajos de la literatura, no advertimos la asociación entre los niveles de VD y los eventos relacionados a la gravedad de COVID-19.

**Tabla.** Parámetros de gravedad y mortalidad según estado nutricional de vitamina D en una población con COVID-19 (n = 250).

Eventos	Global	Sin Deficiencia	Deficiencia	p
		(25(OH)D $\geq 20$ ng/mL) n=127	(25(OH)D $\leq 19$ ng/mL) n=123	
Oxigenoterapia % (n)	78,8 (197)	80,3 (102)	77,2 (95)	0,55
ARM % (n)	21,6 (54)	19,7 (25)	23,6 (29)	0,45
Estadía hospitalaria total, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	9 (7-15)	11 (7-18)	0,25
Ingreso a UCI % (n)	28 (70)	26,8 (34)	29,2 (36)	0,66
Estadía en UCI, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	12,5 (6,75-28)	17 (10-24)	0,17
Días de ARM, días (mediana, RIC)	15,5 (9-28)	14 (8-30)	17 (10,5-27)	0,27
Días de O <sub>2</sub> , días (mediana, RIC)	7 (1-13)	7 (1-3)	7 (1-15)	0,92
Mortalidad intrahospitalaria % (n)	28 (70)	24,4 (31)	31,7 (39)	0,24

**CL41. El citrato de sildenafil incrementa la formación ósea y la neovascularización en un defecto de calota de rata: análisis histológico y molecular**

Brenna E<sup>\*1</sup>; Olmedo D<sup>2</sup>, Renou, S<sup>2</sup>, Rodríguez V<sup>3</sup>, Rizzi M<sup>3</sup>, Centeno V<sup>1</sup>, Fontanetti P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Bucal, FO-UNC. <sup>2</sup>Cátedra de Anatomía Patológica, FO-UBA. <sup>3</sup>Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM-UNC.

El objetivo de la regeneración ósea guiada (ROG) es promover la neoformación ósea, mediante la utilización de una membrana que limita el tejido blando circundante creando un microambiente apto para la regeneración tisular. Los mecanismos moleculares y celulares durante la formación ósea están íntimamente ligados con la angiogénesis que ocurre durante el crecimiento, la regeneración y el remodelado óseo. Diferentes factores como el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros, intervienen en el acoplamiento de tales procesos. El citrato de sildenafil (CS) es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 y por su acción vasodilatadora, demostró beneficios en la cicatrización en distintos modelos experimentales. En trabajos previos experimentales, demostramos que el CS estimuló la regeneración ósea en defectos óseos a los 28 días post-cirugía. El objetivo del trabajo fue evaluar en calota de rata la respuesta histológica y molecular ante la administración del CS durante una fase temprana del proceso reparativo (14 días) utilizando la técnica de ROG. Se utilizaron ratas Wistar macho (n=10) de 30 días de edad a las que se les practicó en calota un defecto óseo no crítico (5mm) cubierto con una membrana de colágeno (Tissum®). El día posterior a la cirugía los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Grupo Control (GC/n=5) al cual se administró solución fisiológica y Grupo Experimental (GCS/n=5) al que se le administró CS (10mg/kg de peso corporal), ambos por vía orogástrica durante 14 días. Previo a la eutanasia, se tomaron muestras de sangre para medir transaminasas hepáticas (GOT y GPT), fosfatemia y calcemia. Posteriormente se resecaron las calotas para el procesamiento histológico y molecular de la zona del defecto. Para los estudios histológicos se realizaron cortes seriados frontales de 6 $\mu$ m de espesor a nivel de la zona media del defecto que fueron coloreados con H&E y evaluados mediante microscopía óptica; asimismo se realizó el recuento de neocapilares, el número de osteoblastos [N.Ob/mm<sup>2</sup>] y el volumen óseo [BV/TV(%)] mediante el programa Image ProPlus. Los niveles de expresión génica de los biomarcadores óseos, RANKL, OPG y de pro-angiogénesis, HIF-1, se detectaron mediante RT-qPCR. Los resultados se analizaron estadísticamente usando el test *t* de Student, fijando un valor  $p < 0,05$  para diferencias significativas. No se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de GOT, GPT, fosfatemia y calcemia entre los grupos estudiados ( $p > 0,05$ ) sugiriendo que el tratamiento con CS no produjo alteraciones hepáticas ni del metabolismo mineral. A nivel histológico, los resultados revelaron que la administración crónica de CS incrementó el volumen de tejido óseo-BV/TV%(GCS:16,10 $\pm$ 7,03/GC:13,00 $\pm$ 5,21; $p < 0,0418$ ) y el N.Ob/mm<sup>2</sup> (GCS:356,6 $\pm$ 23,18/GC:232,8 $\pm$ 21,12; $p < 0,0003$ ). Asimismo, el recuento de neocapilares/mm<sup>2</sup> en la zona regenerada fue mayor en el GSC respecto del GC (GSC:18 $\pm$ 0,5/GC:14,60 $\pm$ 2,3; $p < 0,0009$ ). A nivel molecular, se evidenció una disminución en la relación RANKL/OPG ( $p < 0,05$ ) y un incremento de la expresión del factor HIF-1(GSC:1.759 $\pm$ 0,158/GC:1.001 $\pm$ 0.069; $p < 0,05$ ). Estos datos sugieren que la administración crónica de CS promovió la neovascularización y la neoformación ósea durante la fase temprana de reparación del defecto óseo.