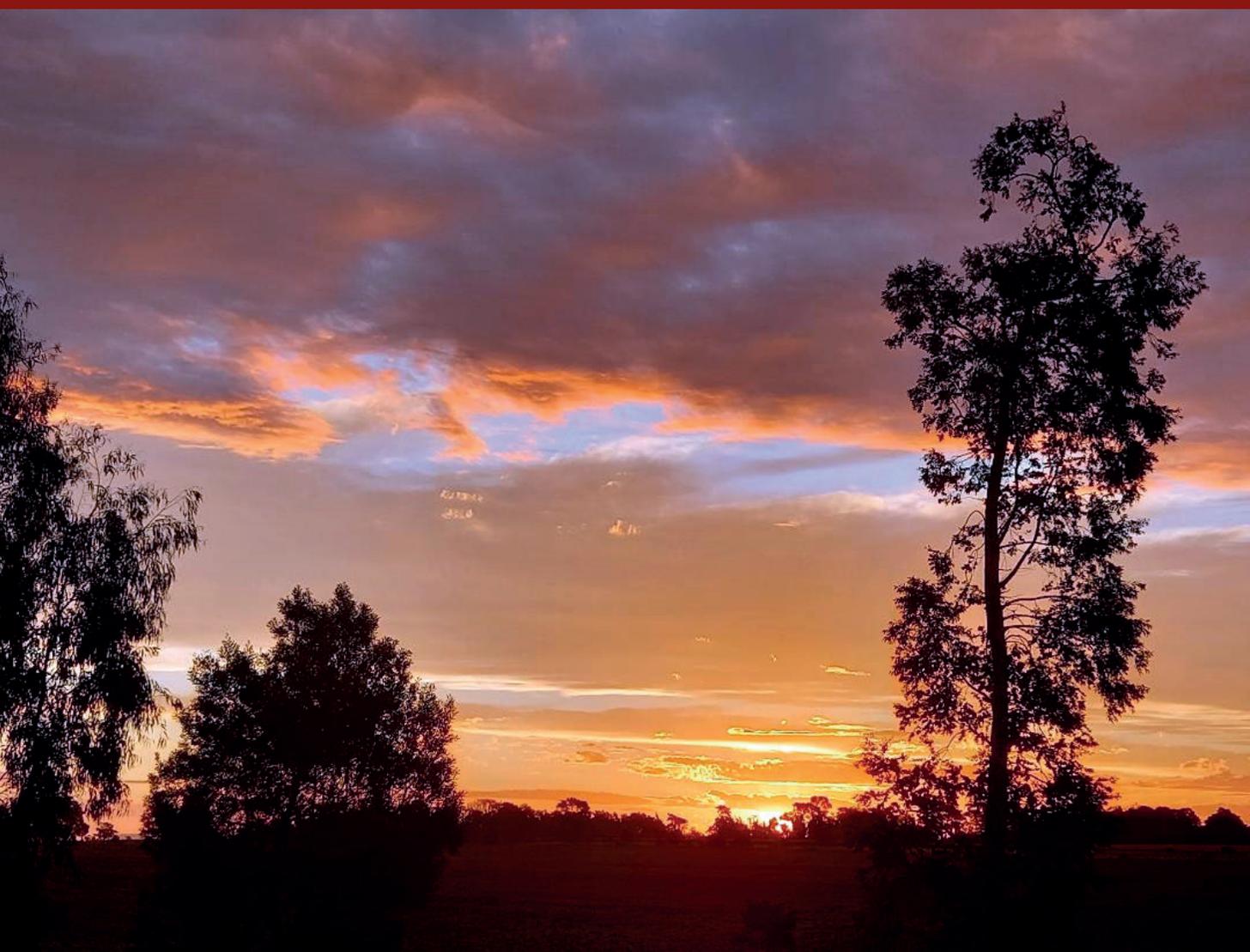


ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 19, N° 2 - Mayo/Agosto 2023

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (*Print*);

ISSN 1669-8983 (*Online*)

Revista Cuatrimestral

Rosario, Santa Fe, Argentina

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010>

[/index.php/osteologia/index](https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index)

Innovación y protección PARA COMENZAR Y CONTINUAR CON HUESOS MÁS FUERTES

Comenzá estratificando el riesgo del paciente

Para sus pacientes con fractura previa por fragilidad o un T-Score muy bajo (menor a -3.0), construya una base sólida con **EVENTITY®** y secuencie con **Prolia®**.^{1,2,3,4}

Para sus pacientes sin fractura previa por fragilidad o un T-Score bajo (menor o igual a -2.5), comience con **Prolia®**, ayudando a fortalecer sus huesos.^{2,4,5}



EVENTITY®
romosozumab

Comience con el efecto dual de **EVENTITY®** 1,6

prolia®
denosumab

Segundos de aplicación, 6 meses de protección



Estudios que demuestran eficacia y seguridad a 10 años.¹⁰



Reducción del riesgo de fractura en todos los sitios evaluados.⁸



Superioridad a bifosfonatos en aumento de la DMO.^{11,12}



Mayor adherencia en comparación a bifosfonatos.¹⁴



Seguro en pacientes con insuficiencia renal.¹³



De fácil aplicación.²

Comience con **EVENTITY®** y reduzca rápidamente el riesgo de nuevas fracturas⁵



Mecanismo de acción dual
Aumenta la formación del hueso y disminuye la pérdida ósea.^{1,7}



Más rápido
Construye rápidamente hueso en un tratamiento de 12 meses.^{17,8}



Reducción superior
Mayor reducción del riesgo de fractura comparado a alendronato.⁹

EVENTITY® OFRECE TODOS SUS BENEFICIOS CON SÓLO 1 DOSIS MENSUAL DURANTE 1 AÑO DE TRATAMIENTO¹⁶



1 DOSIS
(2 INYECCIONES)



1X POR MES



DURANTE 1 AÑO

Posteriormente considere la transición a un antirresortivo como **Prolia®**



Material exclusivo para profesionales facultados para prescribir y/o dispensar medicamentos

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L. Italia 415, 2° Piso, B1638BMC, Vicente López, Buenos Aires, Argentina
www.amgen.com.ar

La información de prescribir aprobada se encuentra disponible en vademécum ANMAT o en los siguientes códigos QRs.

El prospecto interno contenido en el envase incluye las instrucciones de uso. Para mayor información sobre el producto, contactar a: informad@amgen.com. El reporte de sospechas de reacciones adversas es de suma importancia, permite el seguimiento continuo de los beneficios y riesgos de los medicamentos. Notifique esta información al área de farmacovigilancia de Amgen® (farmacovigilancia.argentina@amgen.com) lo antes posible.

EVENTITY®



PROLIA®



Referencias



ARG-785-0123-80001

AMGEN



Oravil®

VITAMINA D3



LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

Oravil®

VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco ampolla
bebible por 2 ml.

Oravil® CB

VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS
100.000 UI



Presentación:
Envases
conteniendo
1 y 2 cápsulas
blandas.

Oravil®

GOTAS
VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco gotero
por 6 ml.



TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

**Craveri tiene el agrado de invitarlos a ver
2 videos de altísimo nivel Académico:**

**Simposio de Craveri en el Congreso de Medicina Interna, de la SAM:
"VITAMINA D - TRES MIRADAS"**

PRIMER BLOQUE

Dra. Alicia Bagur

TEMA:

**Usos clásicos
de la vitamina D**

SEGUNDO BLOQUE

Dra. Lorena Brance

TEMA:

**Últimas publicaciones
de Vitamina D y Diabetes**

TERCER BLOQUE

Dr. Walter Manucha

TEMA:

**¿Qué sabemos de la relación
entre COVID-19 y Vitamina D?**

Mirala a través del canal de Craveri en YouTube:
<https://www.youtube.com/user/CraveriSAIC>
Simposio Vitamina D - 3 Miradas
o Escaneando el siguiente código QR.



INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

**Descripción: La Dra. Diana González nos explica, mediante esquemas gráficos,
cuál es el potencial aporte en la prevención y terapéutica del COVID-19.**

Mirala a través del canal de Craveri en YouTube:
<https://www.youtube.com/user/CraveriSAIC>
Infografía Vitamina D - Dra. Diana González
o Escaneando el siguiente código QR.





LUNAR®

enCORE

Nueva Versión 18



3D-SHAPER

3 en 1
TBS **iNsight**®
Easy access to bone microarchitecture



0810-333-6978

WhatsApp: +54 9 11-4164-4482

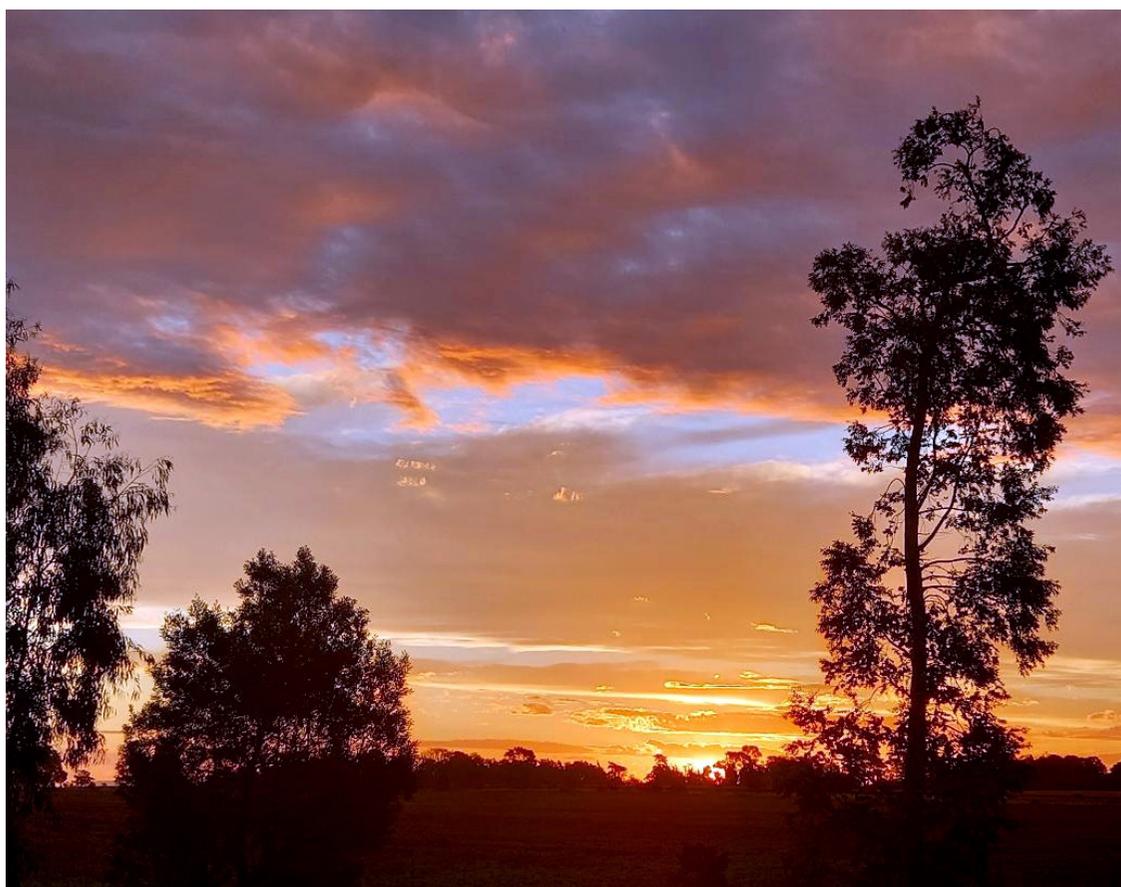
Web: www.osteomedical.com.ar

Mail: ventas@osteomedical.com.ar

 **osteomedical**
Densitometría Ósea

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



*Atardecer en Balcarce
Buenos Aires, Argentina
Autor: José Luis Mansur*

VOL. 19, Nº 2

mayo /agosto 2023

ISSN 1669-8975 (*Print*); ISSN 1669-8983 (*Online*)

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

Rosario, Santa Fe, Argentina

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 19, Nº 2

mayo / agosto 2023

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

Fernando Saravi: Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío demanuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Scope

Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.

The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source.

On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca. Argentina.

Fernando Saravi

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires. Argentina.

Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba. Argentina.

Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires. Argentina.

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battagliano

Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario. Argentina.

David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP. Brazil.

Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Sara Feldman

Directora Lab Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes. Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (CONICET-CIUNR), Rosario, Argentina.

José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEM-FoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.



Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

Luisa Carmen Plantalech

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

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Alfredo Rigalli

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

Emilio Roldán

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

Ana Russo de Boland

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

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

José R. Zanchetta

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

Susana Zeni

Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2022-2023**

Presidente

Dra. Gabriela Picotto

Vicepresidente

Dra. Lorena Brance

Secretaria

Dra. Valeria Rodriguez

Tesorera

Dra. María Angélica Rivoira

Vocales

Dra. Gabriela Díaz de Barboza

Dr. Antonio D. Mc Carthy

Dra. María Josefina Pozzo

Dra. María Diehl

Dra. Silvina Mastaglia

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dra. Vanesa Longobardi

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 19, Nº 2, mayo / agosto 2023

ÍNDICE

ARTÍCULO ORIGINAL / *Original*

Morbilidad de las fracturas vertebrales osteoporóticas durante el aislamiento social en la pandemia COVID-19.

Osteoporotic vertebral fractures morbidity during social isolation on COVID-19 pandemic

Nadia Schwartz y Guillermo Ricciardi

119

Estudio de biocompatibilidad de matrices poliméricas combinadas, responsivas al pH, con aplicación en Ingeniería de Tejido Óseo

Biocompatibility study of combined pH-responsive polymeric matrices with application in Bone Tissue Engineering

Ángel G. Hurtado Cuba, Mariana Borgeaud, María Soledad Belluzo, Tamara G. Oberti y Juan M. Fernández

128

ACTUALIZACIONES / *Review*

Bone effects of epidural and intra-articular glucocorticoids: a systematic literature review.

Efectos óseos de los glucocorticoides epidurales e intraarticulares: revisión sistemática de la literatura

María Lorena Brance, Luis Agustín Ramírez Stieben, Ignacio Chavero, María Cielo Maher, Rubén Abdala, Betiana Pérez, Alicia Bagur, María Diehl, Evangelina Giacoia, César Graf, María Silvia Larroudé, Fabio Massari, Ariel Sánchez, María De La Vega, José Luis Mansur y Lucas R. Brun

144

REPORTE DE CASO / *Chase Report*

Pancreatitis aguda en el escenario de hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario

Acute pancreatitis in the setting of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism

Oscar D. Lucero y Juan C. Salgado

160



CARTA AL EDITOR / Letter to editor

**Afecciones musculoesqueléticas por COVID largo:
Recomendaciones para programas de atención primaria
dirigidos al adulto mayor. Bustos Viviescas**

*Long COVID musculoskeletal conditions:
recommendations for primary care programs for the elderly*

**Brian Johan Bustos-Viviescas, Rafael Enrique Lozano Zapata y
Carlos Enrique García Yerena**

167

ARTÍCULO ORIGINAL / *Original*

MORBILIDAD DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES OSTEOPORÓTICAS DURANTE EL AISLAMIENTO SOCIAL EN LA PANDEMIA POR COVID-19

Nadia Schwartz, Guillermo Ricciardi

Unidad de Endocrinología y División Traumatología, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: la pandemia por COVID-19 afectó negativamente los sistemas de salud. Las fracturas vertebrales osteoporóticas y el aislamiento social se relacionan con mayor morbimortalidad. **Objetivos:** caracterizar la morbilidad de las fracturas vertebrales osteoporóticas y evaluar una posible relación entre morbilidad y nivel de aislamiento social secundario al estado de pandemia. **Material y métodos:** estudio observacional, analítico y transversal. **Resultados:** se incluyeron en el estudio 45 adultos. La fractura fue mayoritariamente lumbar con una evolución superior de 3 meses. El 35% presentaba seguimiento, el 48% había recibido tratamiento para osteoporosis y el 48% presentaba fracturas previas documentadas. El 46% refirió falta de accesibilidad al sistema. Se evaluó el aislamiento social con la escala sociofamiliar de Gijón, que evidenció una situación buena en

el 75% y un deterioro social intermedio/severo en el 24%. El Índice de Oswestry mostró una discapacidad mínima/moderada en el 66% y severa o mayor en el 33%. Se evaluó el dolor por la Escala análoga visual (VAS) y se obtuvo un VAS mayor de 5 en el 57%. Al comparar el grupo de situación sociofamiliar buena con el de deterioro social intermedio/severo se observó una diferencia en multiplicidad de fracturas (p 0,030), hipovitaminosis D (p 0,045) y falta de accesibilidad (p 0,029). En discapacidad y dolor no hubo diferencias. **Conclusión:** el grupo con mayor aislamiento presentó una enfermedad más severa en términos de multiplicidad de fracturas e hipovitaminosis D; esto podría indicar una asociación entre aislamiento social secundario al estado de pandemia y morbilidad por las fracturas vertebrales.

Palabras clave: fracturas vertebrales, osteoporosis, aislamiento social, COVID-19, pandemia.

*E-mail: nadiacschwartz@gmail.com



Abstract

Introduction: the COVID-19 pandemic had a negative impact on healthcare systems. Osteoporotic vertebral fractures and social isolation have a significant morbidity in our setting. **Objectives:** to characterize the morbidity of osteoporotic vertebral fractures and evaluate a potential relationship between morbidity and the level of social isolation secondary to the pandemic. **Material and methods:** observational, analytical and cross-sectional study. **Results:** forty-five adults were included. Fractures were mostly lumbar with a history of over 3 months. Thirty-five percent (35%) had been followed-up, 48% had been treated for osteoporosis and 48% had previous documented fractures. Forty-six percent (46%) reported lack of accessibility to healthcare. Social isolation was measured using Gijón's social-familial evaluation scale, which showed a good situation in 75% of cases and an intermediate/severe

social deterioration in 24%. According to the Oswestry index, disability was minimal/moderate in 66% of cases and severe or worse in 33%. Pain was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS), with a score greater than 5 recorded in 57% of patients. When comparing the group with a good social-familial situation vs. the group with intermediate/severe social deterioration, differences were found in multiplicity of fractures (p 0.030), hypovitaminosis D (p 0.045) and lack of accessibility (p 0.029). No differences were found in disability and pain. **Conclusion:** the group with higher levels of isolation exhibited more severe disease in terms of multiplicity of fractures and hypovitaminosis D, which might suggest an association between social isolation secondary to the pandemic and morbidity due to vertebral fractures.

Key words: vertebral fractures, osteoporosis, social isolation, COVID-19, pandemic.

Introducción

La osteoporosis es una patología esquelética sistémica caracterizada por el compromiso de la fortaleza ósea que predispone a un aumento del riesgo de fracturas denominadas osteoporóticas o por fragilidad ósea.^{1,2} Afecta a más de 200 millones de personas en el mundo y causa más de 8,9 millones de fracturas anuales.³⁻⁵ En el estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*), un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años o mayores, encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 16,2% en la Argentina.⁶ Las consecuencias adversas de las fracturas vertebrales incluyen dolor, disminución de talla, deformidad e inmovilidad, así como deterioro de la calidad de vida e impacto negativo significativo en las actividades de la vida diaria.⁷⁻⁹

El aislamiento social es la situación objetiva de tener mínimos contactos con otras personas. Se ha investigado su rol tanto en el aumento del riesgo de un amplio abanico de enfermedades crónicas, como en la predicción de mortalidad, con la misma consistencia que muchos factores de riesgo conocidos. Las personas aisladas tienen un mayor riesgo de caídas, más reingresos hospitalarios, más institucionalización así como mayor atención domiciliaria.^{10,11}

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) categorizó la infección por COVID-19 como una pandemia. Los abordajes a nivel de la salud pública incluyeron el distanciamiento social, medidas para el control de infecciones y la priorización de los servicios de urgencia. Todo esto causó una disrupción profunda en la capacidad de atención de los

sistemas de salud a nivel global y el tratamiento de muchas enfermedades crónicas como la osteoporosis.^{12,13}

Por lo antes mencionado, este estudio tiene como objetivos caracterizar la morbilidad de las fracturas vertebrales por osteoporosis y evaluar una posible relación entre morbilidad y nivel de aislamiento social secundario al estado de pandemia.

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional y transversal de una serie de pacientes con fracturas vertebrales por osteoporosis, que consultaron en el contexto de la pandemia por COVID-19, en un único hospital del sistema público la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, durante el período comprendido entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

Se seleccionó una muestra no probabilística de pacientes de acuerdo con los siguientes criterios de selección: se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, edad mayor de 50 años, con diagnóstico radiográfico de fractura vertebral por osteoporosis, que hubieran consultado a los equipos de Metabolismo mineral óseo (Unidad de Endocrinología) y/o Columna vertebral (Ortopedia y Traumatología) durante el período de estudio. Se excluyeron pacientes con las siguientes comorbilidades: enfermedad oncológica avanzada, artritis/colagenopatías, infecciones sistémicas, neuropatías, enfermedades neurodegenerativas u otras osteopatías metabólicas. Adicionalmente, fueron excluidos pacientes con dependencia funcional severa (postrados) y aquellos incapaces para la comprensión y respuesta de las escalas y cuestionarios (demencia, déficit cognitivo).

Se realizó el registro de las variables de estudio agrupadas en las siguientes categorías: 1) Sociodemográficas (edad, sexo, residencia, nivel de educación alcanzado); 2) Relacionadas con la fractura y su enfermedad (diagnóstico radiográfico de fractura por la clasificación de Genant,¹⁴ tiempo de evolución de la

fractura, estado neurológico, diagnóstico previo y tiempo de evolución de la osteoporosis, fracturas previas, tratamiento de la osteoporosis, densitometría-equipos Lunar Prodigy Advance® y Hologic®; categorías diagnósticas según la OMS: Normal: densitometría ósea (DMO) igual o superior a -1 DE en la escala T, Osteopenia: DMO se sitúa entre -1 y -2,5 DE en la escala T, Osteoporosis: DMO igual o inferior a -2,5 DE en la escala T,¹⁵ determinación de 25OHD niveles óptimos: mayores de 30 ng/mL; insuficiencia: 20-30 ng/mL; niveles de deficiencia: < 20 ng/mL; hipovitaminosis D definida por un valor menor de 30 ng/mL); 3) Acceso a la consulta (número de consultas previas y durante la pandemia; dificultades de accesibilidad); 4) Nivel de aislamiento social (escala de valoración sociofamiliar de Gijón) y 5) Morbilidad asociada al dolor (dolor según escala visual analógica -VAS por sus siglas en inglés *Visual Analog Scale*- y a discapacidad funcional, según Índice de Oswestry).

Para evaluar el nivel de aislamiento social se utilizó la escala de valoración sociofamiliar de Gijón (abreviada y modificada), que es un instrumento específico de medición de la situación social que consta de 3 ítems o variables: situación familiar, relaciones y contactos sociales, y apoyo y red social. Contempla 5 categorías posibles en cada una de ellas, estableciendo un gradiente desde la situación social ideal (ausencia de problemas) a la objetivación de alguna circunstancia o problema social, con una puntuación global.¹⁶

En la valoración de la morbilidad del dolor se incluyó el Índice de discapacidad de Oswestry, un cuestionario específico para dolor en columna que mide las limitaciones en las actividades cotidianas y consta de 10 preguntas con 6 posibles respuestas cada una.¹⁷

Se obtuvieron datos de las historias clínicas y el archivo de imágenes de nuestra institución. Adicionalmente, a través de entrevista personal y/o telefónica.

Se agruparon los pacientes según la escala de valoración sociofamiliar de Gijón en dos



grupos para la comparación de la morbilidad en función del aislamiento según el contexto sociofamiliar: situación sociofamiliar “buena” versus “deterioro intermedio/severo”.

Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje y se analizaron por el método de Chi cuadrado o test de Fisher. Las variables numéricas se describieron con la media y mediana, según su distribución y sus medidas de dispersión, desvío estándar (DE) e intervalo intercuartílico 25-75 (IIC). Para la comparación de variables continuas se utilizó el test T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución expresada.

Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el *software* SPSS Statistics 25®. La investigación se hizo siguiendo los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki para las investigaciones en seres humanos con uso de información identificable, asegurando el carácter anónimo y confidencial de los datos. Todos los pacientes otorgaron consentimiento para su participación.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 45 pacientes, predominantemente mujeres ($n=41$, 91,1%), con edad promedio de 72 años ($DE\pm 12$; rango=51-90). En la tabla 1 se resumen las características sociodemográficas de la muestra. El 48,9% ($n=22$) no estaba escolarizado o presentaba nivel primario y el 42,2% ($n=19$) vivía solo. La topografía más frecuente fue la columna lumbar ($n=18$, 40%), seguida por dorsal y lumbar asociadas ($n=12$, 26,7%). La mayoría, con un tiempo de evolución superior a 3 meses ($n=28$, 62,2%). El 35,6% ($n=16$) de los pacientes presentaba seguimiento previo en nuestra Institución y el 48,9% ($n=22$) el antecedente de fracturas previamente documentadas (Tabla 2).

La mayor parte de los pacientes presentaba registros de laboratorio ($n=37$, 82,2%)

y densitometría ($n=35$, 77,8%) previos a la consulta, con una mediana de T-Score en columna de -2,25 (Rango -6,6 a -1,0) y de 25OH Vitamina D de 29 ng/mL (Rango 7,3 a 55).

El 48,9% ($n=22$) había recibido previamente tratamiento para osteoporosis: $n=5$ solo calcio y vitamina D, $n=3$ bifosfonatos orales, $n=5$ bifosfonatos orales e intravenosos, $n=8$ bifosfonatos intravenosos, $n=2$ denosumab y $n=2$ teriparatida.

Las consultas se produjeron mayoritariamente durante las fases 4-5 del aislamiento social, de reapertura progresiva y de nueva normalidad, respectivamente ($n=34$ consultas durante la fases 4-5; 75,6%). El 46,7% ($n=21$) refirió falta de accesibilidad al sistema de salud durante la pandemia cuya causa más frecuente fue el temor al contagio (68,1%), seguida por la falta de turnos (27,3%) y permiso de circulación (4,5%).

La valoración del aislamiento social, según la escala de Gijón, evidenció una situación buena en el 75,6% ($n=34$) de los pacientes incluidos en nuestra muestra. En el otro extremo, el 24,4% ($n=11$) presentó un deterioro social intermedio/severo. La discapacidad evaluada por el Índice de discapacidad de Oswestry mostró una discapacidad mínima/moderada en el 66,7% ($n=30$) y severa o mayor en el 33,3% ($n=15$). En la valoración del dolor, el 57,8% ($n=26$) presentó un VAS superior a 5.

Al comparar las distintas variables según la situación sociofamiliar (“buena” versus “deterioro intermedio/severo”) se observó una diferencia estadísticamente significativa en detrimento de aquellos pacientes con deterioro social con respecto a la multiplicidad de fracturas ($p=0,030$) y la prevalencia de hipovitaminosis D ($p=0,045$). Contrariamente, un mayor número de pacientes con situación sociofamiliar buena refirió falta de accesibilidad a la consulta en comparación con aquellos más vulnerables ($p=0,029$) desde el punto de vista sociofamiliar. Si bien casi todos los pacientes con situación sociofamiliar

Tabla 1. Descripción de la muestra

Variables		Resultados n = 45	
Edad media , (DE; Rango)		72	(12; 51-90)
Sexo , n (%)	Femenino	41	(91,1)
	Masculino	4	(8,9)
Nivel de educación , n (%)	NE + Primario	22	(48,9)
	Secundario o superior	23	(51,1)
Domicilio , n (%)	Vive solo	19	(42,2)
	Tercer nivel	2	(4,4)
	Vive acompañado	23	(51,1)
	Otro	1	(2,2)
Topografía FV , n (%)	Torácica	15	(33,3)
	Lumbar	18	(40,0)
	Múltiple	12	(26,7)
Tiempo de evolución FV , n (%)	< 3 meses	17	(37,8)
	> 3 meses	28	(62,2)
Seguimiento previo , n (%)		16	(35,6)
Fracturas prevalentes , n (%)		22	(48,9)
Densitometría , n (%)		35	(77,8)
T-Score columna , Mediana (Rango)		-2,2	(-6,6 a -1,0)
Laboratorio , n (%)		37	(82,2)
Vitamina D , Mediana (Rango)		29	(7,3-55)
Tratamiento de osteoporosis , n (%)		22	(48,9)
Fases de pandemia , n (%)	Fases 1-3	11	(24,4)
	Fases 4-5	34	(75,6)
Falta de accesibilidad , n (%)		21	(46,7)
Situación sociofamiliar , n (%)	Buena	34	(75,6)
	Deterioro social intermedio/severo	11	(24,4)
Discapacidad (ODI) , n (%)	Mínima/Moderada	30	(66,7)
	Severa o mayor	15	(33,3)
Dolor (VAS) , n (%)	VAS < 5	19	(42,2)
	VAS > 5	26	(57,8)

Abreviaturas: DE = desvío estándar; NE = no escolarizado; ODI = *Oswestry Disability Index*; VAS = *Visual Analogue Scale*.

intermedia/severa presentaron VAS superior a 5 (n=9; 81,8%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa frente a los pacientes con situación buena (n=17; 50%; p=0,63) (Tabla 3). No hubo diferencias en función de la discapacidad según el Índice de Oswestry (p=0,806).

Tabla 2. Fracturas previas

Fracturas previas	Resultados n (%)
Columna	13 (29)
Radio distal	7 (16)
Cadera	4 (9)
Otras	10 (22)



Tabla 3. Comparación según situación sociofamiliar

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

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

Discusión

La pandemia por COVID-19 provocó cambios en los modelos asistenciales que afectaron la asistencia sanitaria de los pacientes con osteoporosis, lo que –en un escenario de habitual subdiagnóstico y tratamiento– enfatizó todavía más dichas dificultades. Asimismo, otras estrategias dirigidas a la protección contra el

contagio del virus como el distanciamiento social influyó fuertemente en las redes de contención. Las personas permanecieron aisladas y resguardadas en sus hogares, hecho que implicó un cambio drástico en las actividades y en los comportamientos en la vida cotidiana.^{18,19}

Es por ello que se decidió evaluar si el nivel de aislamiento social secundario al estado de

pandemia podría asociarse con una mayor morbilidad, partiendo de la base de que en un escenario “no pandémico” tanto las fracturas osteoporóticas como el aislamiento social repercuten de manera negativa en la salud de las personas.

Al comparar la morbilidad de los pacientes según el aislamiento social no hallamos diferencias en discapacidad y dolor. Interpretamos este hallazgo considerando que los pacientes que pudieron consultar, por un lado, presentaban una situación de discapacidad mínima/moderada en mayor proporción y, por otra parte, por el hecho de que la discapacidad no estaría únicamente influenciada por el nivel de aislamiento social sino por múltiples factores. Por ejemplo, en nuestra población de pacientes que se atienden en el sistema público de salud, la situación socioeconómica. A su vez, destacamos que en la muestra no fueron incluidos pacientes con enfermedad severa, ya que muchos de ellos fueron excluidos. Adicionalmente, estas variables pueden estar sesgadas por la subjetividad, su estimación indirecta con escalas y las limitaciones asociadas con el diseño retrospectivo de nuestra investigación.

Contrariamente, algunas variables objetivas de morbilidad y pasibles de ser evaluadas directamente en estudios complementarios como la multiplicidad de fracturas vertebrales y la presencia de hipovitaminosis D presentaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre grupos según aislamiento social y en detrimento de aquellos más vulnerables.^{20,21} Si bien a partir de esta investigación no se puede establecer una relación de causalidad, sí encontramos que el grupo con mayor aislamiento presentó una enfermedad más severa, hallazgo que podría implicar abordajes específicos en el futuro.

Secundariamente, evaluamos el acceso a la consulta y observamos que aquellos sujetos con una situación sociofamiliar buena refirieron mayor tasa de conflictos de accesibilidad. Este hallazgo contraintuitivo podría relacionarse con el subregistro de pacientes con extrema vulnerabilidad sociofamiliar y que por falta de acceso

no pudieron ser incluidos. De hecho, en nuestra muestra, los pacientes con una situación sociofamiliar “buena” según la escala de Gijón representaron una mayor proporción de los pacientes incluidos. Por otra parte, se reconoce que la presencia de apoyo social promueve conductas como la búsqueda de atención médica y puede haber permitido una mayor conciencia en la falta de acceso al sistema de salud en el contexto de la pandemia. Es necesario, para una mejor estimación de este aspecto, el desarrollo de futuras investigaciones con una muestra mayor.

El presente estudio tiene, como limitaciones, su diseño retrospectivo, un bajo n y, como se expresó previamente, el subregistro de aquellos pacientes con mayor vulnerabilidad sociofamiliar. A su vez, el escenario particular de la pandemia pudo haber desempeñado un rol en la percepción de las variables consultadas. No obstante, creemos que representa un registro que permite observar la situación de pacientes con fracturas vertebrales por osteoporosis en un contexto histórico sin precedentes en nuestra región, con hallazgos que podrían ser la base para el desarrollo de hipótesis de futuras investigaciones.

Conclusión

Los pacientes pertenecientes al grupo con mayor aislamiento presentaron una enfermedad más severa en términos de multiplicidad de fracturas e hipovitaminosis D. Esto podría indicar una asociación entre aislamiento social secundario al estado de pandemia y morbilidad por las fracturas vertebrales secundarias a osteoporosis.

Agradecimientos: a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral por el subsidio otorgado para proyectos de investigación destinados a investigadores noveles.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: abril 2023

Aceptado: julio 2023



Referencias

1. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(4):188-210.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
3. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A y cols. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. *Rev Arg Osteol* 2010; 9:4-44.
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-33.
5. Schurman L, Bagur A, Claus Hermsberg H y cols. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Actual Osteol* 2013;9(2):123-53.
6. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20(2):275-82.
7. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128(10):793-800.
8. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10(2):150-60.
9. Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *J Am Geriatr Soc* 2001 Jun;49(6):827-8.
10. Gené-Badia J, Ruiz-Sánchez M, Obiols-Masó N, Oliveras Puig L, Lagarda Jiménez E. Aislamiento social y soledad: ¿qué podemos hacer los equipos de atención primaria? *Aten Primaria* 2016;48(9):604-609.
11. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psychol* 2002;53:83-107.
12. Hampson G, Stone M, Lindsay JR, Crowley RK, Ralston SH. Diagnosis and Management of Osteoporosis During COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance. *Calcif Tissue Int* 2021;109(4):351-62..
13. Fuggle NR, Singer A, Gill C, et al. How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey. *Osteoporos Int* 2021;32(4):611-7.
14. Genant Hk, WuCY van Kkuijck C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
15. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, 1994. Geneva, Switzerland.
16. Miralles R, Sabartés O, Ferrer M, et al. Development and validation of an instrument to predict probability of home discharge from a Geriatric Convalescence Unit in Spain. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:252-7.
17. Selva-Sevilla C, Ferrara P, Gerónimo-Pardo M. Psychometric Properties Study of the Oswestry Disability Index in a Spanish Population with Previous Lumbar Disc Surgery: Homogeneity and Validity. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019;44(7):E430-E437.
18. Naves Díaz M, Peris Bernal P, Montoya García M y cols. Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con

- osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022; 14(2):69-73.
19. Sandín B, Valiente RM, García-Escalera J, Chorot P. Impacto psicológico de la pandemia de COVID-19: Efectos negativos y positivos en población española asociados al periodo de confinamiento nacional. *Rev Psicopatol Psicol Clin* 2020;25(1):1-22.
20. Che H, Breuil V, Cortet B. Vertebral fractures cascade: potential causes and risk factors. *Osteoporos Int* 2019;30:555-63.
21. Sánchez A y cols. Guía de la federación argentina de sociedades de endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* 2015;11(2):151-71.
-



ARTÍCULO ORIGINAL / *Original*

ESTUDIO DE BIOCOMPATIBILIDAD DE MATRICES POLIMÉRICAS COMBINADAS, RESPONSIVAS AL PH, CON POTENCIAL APLICACIÓN EN INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO

Ángel G. Hurtado Cuba¹, Mariana Borgeaud², María Soledad Belluzo², Tamara G. Oberti², Juan M. Fernández^{1*}

1. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP) - Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). 2. Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - CONICET CCT. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El presente trabajo muestra la obtención de un material a partir de un polímero sintético (TerP) y otro natural, mediante entrecruzamiento físico y su caracterización fisicoquímica y biológica, con el fin de emplearlos para regeneración de tejido óseo. Las membranas fueron obtenidas por la técnica de evaporación del solvente y caracterizadas por espectroscopia FTIR, ensayos de hinchamiento, medidas de ángulo de contacto y microscopía electrónica de barrido (SEM). Se encontró que la compatibilidad entre los polímeros que la constituyen es estable a pH fisiológico y que, al incorporar mayor cantidad del TerP a la matriz, esta se vuelve más hidrofóbica y porosa. Además, teniendo en cuenta la aplicación prevista para dichos materiales, se realizaron estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad con células progenitoras de médula ósea (CPMO) y células RAW264.7, respectivamente. Se evaluó la

proliferación celular, la producción y liberación de óxido nítrico (NO) al medio de cultivo durante 24 y 48 horas y la expresión de citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α de las células crecidas sobre los biomateriales variando la cantidad del polímero sintético. Se encontró mayor proliferación celular y menor producción de NO sobre las matrices que contienen menos proporción del TerP, además de poseer una mejor biocompatibilidad. Los resultados de este estudio muestran que el terpolímero obtenido y su combinación con un polímero natural es una estrategia muy interesante para obtener un biomaterial con posibles aplicaciones en medicina regenerativa y que podría extenderse a otros sistemas estructuralmente relacionados.

Palabras clave: biomateriales, quitosano, entrecruzamiento físico, ingeniería de tejidos, regeneración celular.

*E-mail: jmfernandez@biol.unlp.edu.ar

Abstract

In the present work, the preparation of a biomaterial from a synthetic terpolymer (TerP) and a natural polymer, physically crosslinked, is shown. In order to evaluate the new material for bone tissue regeneration, physicochemical and biological characterizations were performed. The membranes were obtained by solvent casting and characterized using FTIR spectroscopy, swelling tests, contact angle measurements, and scanning electron microscopy (SEM). It was found that the compatibility between the polymers is stable at physiological pH and the incorporation of a higher amount of TerP into the matrix increases hydrophobicity and porosity. Furthermore, considering the intended application of these materials, studies of biocompatibility and cytotoxicity were conducted with Bone Marrow Progenitor Cells (BMPCs) and RAW264.7 cells, respectively.

Cell proliferation, NO production and release into the culture medium for 24 and 48 hours, and proinflammatory cytokine expression of IL-1 β and TNF- α from cells grown on the biomaterials while varying the amount of the synthetic polymer were evaluated. Greater cell proliferation and lower NO production were found on matrices containing a lower proportion of TerP, in addition to better biocompatibility. The results of this study demonstrate that the obtained terpolymer and its combination with a natural polymer is a highly interesting strategy for biomaterial preparation with potential applications in regenerative medicine. This approach could be extended to other structurally related systems.

Key words: biomaterials, Chitosan, physically crosslinking, tissue engineering, cell regeneration.

Introducción

La destrucción del tejido óseo debida a enfermedades (osteonecrosis, tumores, osteoporosis) o cicatrización ineficiente posterior a lesión traumática es un problema que afecta a la población mundial. Actualmente se utilizan distintas terapias para las diversas lesiones óseas. Entre ellas se encuentra la utilización de materiales como prótesis, placas de osteosíntesis, clavos y tornillos e injertos que, según su procedencia, se clasifican en: autoinjerto, aloinjerto (homólogos), o xenoinjerto (heterólogo).^{1,2} El autoinjerto suele ser el más exitoso de los tres debido a que se realiza un trasplante desde otro sitio del mismo paciente; esto se considera como la técnica de oro. El segundo tipo es el aloinjerto, el cual se extrae de donantes cadavéricos, por lo que no requiere abordajes quirúrgicos extras al paciente, aunque conlleva el riesgo de transmisiones de enfermedades y el posible rechazo,

lo que ocurre en un 30-60% de los injertos implantados. Los xenogénicos son los injertos obtenidos a partir de hueso desproteinizado de otras especies, por lo cual no suelen generar reacción inflamatoria, pero carecen de propiedad osteogénica y osteoinductora. En cuanto a los tratamientos basados en metales, si bien son capaces de soportar cargas elevadas, pueden sufrir fatiga, desgastes, corrosión, y son necesarias cirugías posteriores para extraerlos del cuerpo. En el caso de las prótesis, una gran desventaja que presentan son los problemas de estabilidad en la superficie debida a la baja osteointegración, lo cual deriva en micromovimientos en la interfase hueso-implante que dañan al hueso fijado, así como también otros inconvenientes como fatiga, desgastes y corrosión.^{1,2}

El impacto de los tratamientos en los defectos óseos desde el punto de vista clínico y económico es sumamente grande.^{3,4}



A nivel mundial, en el año 2013 hubo más de 50 millones de fracturas con más de 8 millones de procedimientos quirúrgicos. En ese mismo año, se superaron los USD 2,5 mil millones asociados a gastos médicos utilizando distintos tipos de injertos en reparaciones óseas, alrededor del mundo y se prevé un crecimiento anual del 8%.⁴ En el año 2003, en Estados Unidos, se estimaron gastos médicos en más de 20.000.000 de dólares relacionados con la fractura, re inserción y el reemplazo de la articulación de caderas y rodillas, previéndose para el año 2015 más de 74.000.000 de dólares. En cuanto a fracturas traumáticas, en el año 2005 se realizaron 8.500.000 visitas médicas de las cuales se requirieron hospitalización en casi 1.000.000 de casos. A pesar de la falta de estadísticas, la Argentina no está exenta de estos problemas. Solo en la Clínica Güemes, Luján,⁵ se efectuaron entre los años 2005 y 2007 un total de 35 artroplastias cervicales en 27 pacientes, mientras que 35 pacientes recibieron artroplastia total de tobillo entre los años 2007 y 2014 en el Hospital Italiano de Buenos Aires.⁶ Por otro lado, Loures y cols. estimaron gastos médicos por USD 40.000.000 en el año 2015 en tratamientos de fractura femoral en Brasil.⁷

Una disminución en la calidad y/o densidad mineral ósea (DMO) puede incrementar la incidencia de fracturas óseas debido a la osteoporosis, la enfermedad ósea metabólica más frecuente.^{8,9} La osteoporosis puede ser clasificada como primaria, cuando se produce por falta de estrógenos, o secundaria, cuando se asocia a otras causas o enfermedades.¹⁰ La reparación de dichas fracturas puede verse comprometida cuando coexisten patologías que afectan el metabolismo óseo como la diabetes mellitus.¹¹⁻¹³ A nivel mundial, la osteoporosis afecta a más de 200.000.000 personas, estimándose que 30-50% de las mujeres posmenopáusicas la desarrollarán con un consecuente aumento en la incidencia de fracturas óseas. Si bien en nuestro país existen pocos estudios epidemiológicos, uno

de ellos se basó en estudios densitométricos sobre columna lumbar y cuello femoral, donde se encontró que en mujeres mayores de 50 años solo un 25% poseen DMO normal, mientras que un 50% presentan osteopenia y 25% osteoporosis, con una mortalidad intrahospitalaria en pacientes posfracturados de cadera entre 5-10% para varones y entre 7 a 33% en mujeres.^{13,14} Las fracturas osteoporóticas de mayor prevalencia son las fracturas de cadera, columna vertebral y radio distal. La incidencia se triplica cuando la edad es de 65 en lugar de 50 años, lo que llevaría a una elevación de los costos de tratamientos y gastos médicos. Varios trabajos en la bibliografía científica pronostican un aumento de casos de fractura ósea debido a osteoporosis; por ejemplo, se estima que la incidencia de fractura de cadera se incrementará en un 100% hacia el año 2050,¹³ mientras que Lu y cols. informan que el número de casos aumentaría 2,7 veces entre 2015 y 2035.¹⁵ Debido a la mayor expectativa de vida que existe en la actualidad y al crecimiento de la población global, es de esperar que los problemas que surgen por el deterioro de la calidad ósea se incrementen en los próximos años y con ellos los costos socioeconómicos de los tratamientos.

En vista de problemas como la falta de donantes homólogos, rechazo o transmisión de enfermedades virales y otras (en caso de aloinjerto y xenoinjerto), la necesidad de disminución de la morbilidad del sitio de extracción (en caso de autoinjertos) y la incapacidad de los metales para remodelarse, nace la Ingeniería de Tejido, la cual fue definida en 1993 como “un campo interdisciplinario de investigación que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida hacia la tarea de desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función del tejido”.¹⁶ La Ingeniería de Tejidos se basa en el uso de tres componentes: *matrices*, que sirvan como andamiaje (*scaffolds*) para guiar la regeneración del tejido; células, las cuales

producirán la regeneración del tejido y factores de crecimiento, los cuales funcionarán como quimioattractantes y mensajeros para modular la respuesta celular. Actualmente, se encuentra en estudio un gran número de materiales, que según su naturaleza se clasifican en tres grandes grupos: 1) polímeros naturales, 2) polímeros sintéticos y cerámicos, 3) biovidrios y materiales inorgánicos compuestos, para ser aplicados en Ingeniería de Tejidos.^{4,17-31} Los primeros se extraen de fuentes naturales (animales y vegetales), y como características más relevantes se pueden mencionar su alta biocompatibilidad, accesibilidad, estabilidad, biodegradabilidad y poca toxicidad, aunque suelen poseer propiedades mecánicas pobres. Los polímeros naturales más conocidos incluyen proteínas, polipéptidos y polisacáridos tales como el quitosano, el ácido hialurónico y el alginato. Por otro lado, los polímeros sintéticos tienen la capacidad de generar una amplia variedad de materiales gracias a sus propiedades químicas y a las diferentes formas en que pueden ser procesados. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos polímeros suelen tener una baja capacidad de biodegradación y, en ciertos casos, pueden resultar tóxicos para las células. Los más comúnmente utilizados son el poliláctico, poli(etilenglicol) y poli (ϵ -caprolactona), entre otros. Finalmente, el tercer grupo se trata de compuestos inorgánicos no metálicos los cuales se caracterizan por favorecer la mineralización de los tejidos y su buena resistencia a la compresión. Como desventaja se pueden mencionar su baja biodegradabilidad y fragilidad; dentro del presente grupo se encuentra la hidroxiapatita, la alúmina y el Bioglass® 45S5.

El objetivo principal es obtener materiales inteligentes, que puedan satisfacer de manera eficiente las necesidades del tejido afectado a partir de señales física y/o químicas con el fin de guiar la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Cabe señalar que, en nuestro país, los materiales (monómeros, polímeros)

que se utilizan para tales aplicaciones son normalmente importados, lo cual encarece la producción de los biomateriales. Por este motivo se propone el uso de quitosano (Q-polímero natural) y un polímero sintético utilizando los monómeros fumáricos de diisopropilo (FIP) (proveniente de la industria petrolera), benzoato de vinilo (BzV) y N, N-dimetilaminoetil metacrilato (DMAEMA), denominado TerP, con el fin de obtener biomateriales que puedan ser usados como *scaffolds* y, una vez implantado en el sitio dañado, promueva la reparación ósea.

Materiales y métodos

Síntesis de los biomateriales

Los polímeros y monómeros utilizados, quitosano de bajo peso molecular, BzV y DMAEMA fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. El monómero FIP fue obtenido según una técnica previamente descrita.³² En todos los casos, los monómeros fueron purificados empleando columnas de óxido de aluminio neutro para remover los inhibidores (Aldrich). El iniciador utilizado (2,2-Azobisisobutironitrilo-AIBN), adquirido de Merk (Alemania), fue recristalizado desde metanol a 40 °C antes de su uso. Finalmente, se utilizó ácido succínico como entrecruzante para las matrices (Anedra).

Sobre la base de conocimientos previos en nuestra línea de trabajo, se seleccionaron los monómeros para utilizar con el fin de obtener un terpolímero compatible con quitosano y cuyas propiedades (pesos moleculares, polidispersidad y conversión de reacción) fueran las adecuadas para tal fin. Para ello, se reemplazaron los monómeros acrílicos normalmente empleados por un monómero fumárico (FIP) proveniente de los desechos de la industria petrolera local, el cual tiene un menor costo de obtención. Sumado a esto, se seleccionó el BzV para facilitar la copolimerización de FIP;³³ mientras que DMAEMA fue seleccionado para contribuir con unidades catiónicas.

En cuanto a las condiciones de síntesis del terpolímero, se utilizó una relación de



monómeros 60:20:20 de FIP: BzV:DMAEMA.³² Brevemente, los monómeros se colocaron por pesada en el tubo de reacción (Schenk) junto con 40 mM de AIBN y 4 mL de tetrahidrofurano (THF). Esta solución se desgasificó y se hizo reaccionar durante 16 horas a 60 °C. Posteriormente se llevó a cabo la purificación del terpolímero obtenido mediante disolución/precipitación en THF/hexano, respectivamente. Por último, el producto obtenido se secó en vacío hasta peso constante.

Caracterización del terpolímero

A fin de conocer la estructura del terpolímero sintetizado, se llevó a cabo su caracterización mediante resonancia magnética nuclear (¹H RMN) y espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). El análisis por ¹H RMN se realizó con un equipo Bruker Avance Neo 500®, y la muestra se preparó disolviendo 10 mg de terpolímero en 1,5 mL CDCl₃, empleando tetrametilsilano como estándar interno. Esta técnica permitió identificar tanto la estructura del copolímero como la relación de comonómeros presentes en él. Por otro lado, se realizó un estudio mediante espectroscopia FTIR utilizando un equipo Nicolet iS50 FT-IR®, abarcando un rango de frecuencias desde 4000 hasta 400 cm⁻¹. Los espectros fueron analizados utilizando el *software* EZ-OMNIC 7.4.127® de Thermo Fisher Scientific Inc. (Madison, WI, USA), a fin de identificar los grupos funcionales presentes en el terpolímero.

Finalmente, se determinaron los pesos moleculares promedio en peso (\bar{M}_w) y en número (\bar{M}_n) del terpolímero, así como el índice de polidispersidad ($IP = \bar{M}_w/\bar{M}_n$), utilizando cromatografía de exclusión molecular. Para ello, se empleó un equipo Waters 600® con detector de índice de refracción y una columna HR4E (50-100,000). La fase móvil utilizada fue THF, y se emplearon estándares de poliestireno como calibradores.

Preparación de los biomateriales

Los biomateriales se obtuvieron a partir de

quitosano, un polímero natural que presenta grupos -NH₃⁺ a pH < 6,5,³⁴ y del terpolímero previamente sintetizado, el cual contiene grupos -NR₃H⁺ del DMAEMA a pH > 6,5-7.³⁵ La unión de estos polímeros se logró por entrecruzamiento físico utilizando ácido succínico, un ácido dicarboxílico que interactúa electrostáticamente con ambos polímeros (-OOC(CH₂)₂COO⁻, pKa = 4,2 y 5,6). La preparación de las matrices se llevó a cabo mediante la adición gota a gota de una solución del terpolímero preparado al 2% p/v en ácido acético, sobre una solución de quitosano al 1,5% p/v, disuelto en una solución 3% v/v de ácido acético. Tras homogeneizar los polímeros, se añadió el ácido succínico, previamente disuelto en agua, y se mantuvo la agitación durante 40 minutos hasta lograr una homogeneidad adecuada. Esta solución se vertió en moldes de teflón y se permitió su evaporación hasta alcanzar sequedad, empleando el método de *solvent casting*. De esta manera, se obtuvieron biomateriales en forma de membranas (o películas) con dos variantes en su composición: 2:1 y 1:1 de terpolímero (TerP)/quitosano (Q), respectivamente. En ambos casos, el porcentaje de entrecruzante utilizado fue del 2% de ácido succínico con respecto a la masa total de los polímeros.

Caracterización fisicoquímica de los biomateriales

Se realizaron medidas utilizando la técnica de FTIR, descrita en el inciso 2.1.1, a fin de caracterizar las interacciones intermoleculares entre los componentes en el biomaterial. Para comprender el proceso de absorción de agua en los biomateriales se llevaron a cabo estudios de hinchamiento. Para ello, una muestra de estos materiales se pesó (w_0) y se sumergió en un *buffer* fosfato a pH 7,4 a 37 °C durante distintos intervalos de tiempo. Este análisis permite estudiar la incorporación de agua de los materiales en condiciones que simulan un entorno de cultivo celular *in vitro*.³² Tras el período de incubación, las muestras se

retiraron, se pesaron nuevamente (w_t) y se calculó el porcentaje de hinchamiento para cada tiempo (ecuación 1). Este estudio se repitió para examinar el proceso de incorporación de agua a pH 5, con el propósito de comparar el comportamiento de los materiales en un entorno similar al de los lisosomas de degradación.

$$\text{Ecuación (1). } \%Sw = 100 (w_t - w_0) / w_0$$

Por otro lado, se midió el ángulo de contacto según descripción previa.³¹ Para cada muestra se realizaron cinco mediciones en diferentes puntos del material a fin de calcular el ángulo de contacto promedio. La superficie de los biomateriales fue recubierta por oro y se examinó su morfología mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) (Phillips 505®, Holanda), con un voltaje de aceleración de 20 kV. Las imágenes fueron analizadas por Soft Imaging System ADDAll® y mediante el software libre ImageJ®.

Caracterización biológica de los biomateriales Cultivo celular

Para los estudios de biocompatibilidad y citotoxicidad se utilizaron células progenitoras de médula ósea (CPMO) y células RAW264.7, respectivamente. Las CPMO fueron obtenidas a partir de aspirados de médula ósea (tibia y/o fémur) de ratas Sprague Dowley según la técnica descrita previamente.^{36,37} El protocolo de obtención de las CPMO a partir de las ratas se lleva a cabo de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio publicada por los Institutos Nacionales de Salud, y fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Protocolo CICUAL N.º 019-06-15) de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, Argentina. Las células fueron cultivadas en medio DMEM-10% FBS penicilina/estreptomina (medio basal) a 37 °C en una atmósfera de 5% CO₂, hasta alcanzar la confluencia (10 días de cultivo). Al cabo de este período,

fueron tripsinadas y sembradas sobre los biomateriales.

Estudios de diferenciación osteogénica

Debido a que el objetivo de estos biomateriales es ser aplicados en el futuro como implante en el sitio de fracturas óseas para que ayuden a la reparación del hueso, es importante conocer como las CPMO se diferencian a células del linaje osteoblástico sobre ellos. Para inducir la diferenciación a osteoblasto, las CPMO fueron cultivadas sobre los biomateriales en presencia de DMEM-10% FBS suplementado con ácido ascórbico y β-glicerolfosfato. Este medio osteogénico fue cambiado cada 3 días durante 14 días. Al final del cultivo, la diferenciación osteoblástica fue evaluada midiendo la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (FAL), la cual es un marcador del fenotipo osteoblástico asociado a la capacidad de formación ósea. Su actividad fue evaluada en extractos de las células crecidas sobre los diferentes biomateriales. Al final del período de cultivo, las células se lisaron con Triton X-100® (Sigma-Aldrich, Buenos Aires, Argentina) y, sobre este extracto, se midió la actividad enzimática de FAL y la concentración de proteínas totales mediante el método de Bradford.³¹ La actividad de FAL de los extractos se determinó utilizando p-nitrofenilfosfato de sodio (Sigma-Aldrich, Buenos Aires, Argentina) como sustrato en *buffer* glicina [pH 10,5] a 37 °C durante un período de tiempo adecuado, según la técnica previamente descrita.²⁴ Además, se evaluó la expresión génica de colágeno tipo 1, la enzima fosfatasa alcalina y el factor de transcripción osteogénico RUNX2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), utilizando β-actina como proteína constitutiva (*housekeeping*). En la tabla 1 se encuentran las secuencias de los *primers* utilizados.

Estudio de toxicidad

Los macrófagos fueron incubados durante 24 y 48 horas sobre los biomateriales y se evaluó la proliferación celular, la producción



de NO, y la expresión de expresión de las citoquinas IL-1 β y TNF- α . La proliferación celular se realizó mediante la técnica de MTT. Este en células viables, el MTT (bromuro de metiltiazolildifenil-tetrazolio) se reduce metabólicamente por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa a formazán azul-violeta insoluble. La actividad mitocondrial de las células tratadas se correlaciona con la intensidad de color determinada por mediciones espectrofotométricas después de disolver el formazán en dimetilsulfóxido (DMSO) y es directamente proporcional al número de células viables crecidas sobre los biomateriales.³⁰ Se utilizó el método de Griess¹⁹ para medir la liberación de NO en el medio de cultivo por parte de los macrófagos RAW-264.7. La evaluación de la expresión de TNF- α , IL-1 β , fue realizada mediante PCR. Se utilizó LPS (lipopolisacárido) agregado al medio de cultivo como control positivo de toxicidad. En la Tabla 1 se encuentran las secuencias de los *primers* utilizados.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados ha sido realizado mediante el t-test de Student para dos muestras asumiendo varianzas iguales, o mediante ensayos de ANOVA usando un único factor para comparar las muestras, según corresponda. Los datos se consideraron significativamente diferentes cuando la probabilidad (p) < 0,05.

Resultados y discusión

Caracterización fisicoquímica del terpolímero y de los biomateriales

Con el propósito de obtener un biomaterial que consista en la combinación de un polímero natural y otro sintético, se sintetizó un terpolímero mediante copolimerización de tres monómeros distintos. Este terpolímero presenta una carga positiva variable en su estructura (dependiente del pH), lo que da lugar a la formación de un policatión. Dado que el quitosano también se encuentra cargado positivamente al pH de trabajo, el entrecruzamiento entre

Tabla 1. Secuencia de *primers* de la expresión de genes evaluados.

Marcador fenotípico	Gene bank code	Tamaño de producto(bp)		Secuencia
Gen constitutivo				
β -actin	NM_031144.3	345	Fw	CCTTCAACACCCCAGCCAT
			rv	CATAGCTCTTCTCCAGGGA
Marcador del fenotipo osteoblástico				
ALP	J03572.1	737	Fw	GACAGCAAGCCCAAGAGA
			Rv	CAGTTCAGTGCGGTTCCA
Col1a1	NM_053304.1	651	Fw	GCATACACAATGGCCTAA
			Rv	CTGTTCCAGGCAATCCAC
RUNX2	XM_006244554.2	598/424	Fw	GCCGGGAATGATGAGAACTA
			Rv	TGAGAGAGGAAGGCCAGA
Marcadores de toxicidad				
TNF- α	NM_012675.3	298	Fw	CACGCTCTTCTGTCTACTG
			Rv	CTTGAAGAGAACCTGGGA
IL-1 β	NM_031512.2	264	Fw	AAGCTCTCCACCTCAATG
			Rv	CAGACTCAAACCTCCACTTT

ambos polímeros se logra mediante la interacción de los grupos positivos de ambos con las cargas negativas del ácido succínico, el que actúa como agente entrecruzante. El polímero obtenido en el laboratorio fue sintetizado, aislado y purificado tal como se describió en la parte experimental (2.1). Posteriormente se caracterizó tanto macromolecularmente (determinación del peso molecular y conversión de reacción) como espectroscópicamente. La conversión de reacción, que indica la cantidad de monómero que se convirtió en polímero, fue de 28%, mientras que el peso molecular promedio en peso y la polidispersidad fueron $\bar{M}_w = 7400$ g/mol e IP = 1,4, respectivamente. Finalmente se realizó la identificación y caracterización estructural, encontrando en $^1\text{H-RMN}$ las señales características para cada tipo de hidrógeno de las respectivas unidades repetitivas provenientes de los monómeros empleados. $^1\text{H-RMN}$ (ppm): H-aromáticos 7,3-8,1-CHO- (unidad repetitiva de VBz); 5,1-5,6-OCH- (unidad repetitiva de DIPF); 4,7-5,1-OCH₂- (unidad repetitiva de DMAEMA); 3,9-4,2-CH₂N-; 2, 4-2,7-NCH₃; 2,1-2,3-CH- y -CH₂- cadena principal; 1,7-2,1-CH₃ (unidad

repetitiva de DIPF); 1,0-1,3-CH₃ (unidad repetitiva de DMAEMA); 0,8-0,9.

A fin de evaluar el efecto del polímero sintético sobre las propiedades fisicoquímicas y cómo afecta a los procesos biológicos de las células crecidas sobre el material, se prepararon matrices utilizando ácido succínico como entrecruzante iónico, variando la cantidad de polímero sintético empleada en cada caso. Las interacciones de los componentes del material se analizaron mediante espectros de FTIR de cada componente por separado y de las matrices obtenidas (Figura 1).

En el espectro del polímero sintético (Azul) se observan las señales características (cm^{-1}): 2978-2769(C-H, alifático), 1720 (C=O), 1454 (N-C, deformación), 1143 (N-C, estiramiento), 1106 (CO-OR) y 710 (aromático monosustituido). Las señales encontradas coinciden con las reportadas en la bibliografía y confirman la estructura del copolímero.³⁰ En cuanto al espectro FTIR de las membranas, estas muestran algunos picos característicos tanto del polímero natural como del copolímero sintético. Por ejemplo, una banda ancha entre 3300-3500 cm^{-1} se corresponde con la presencia

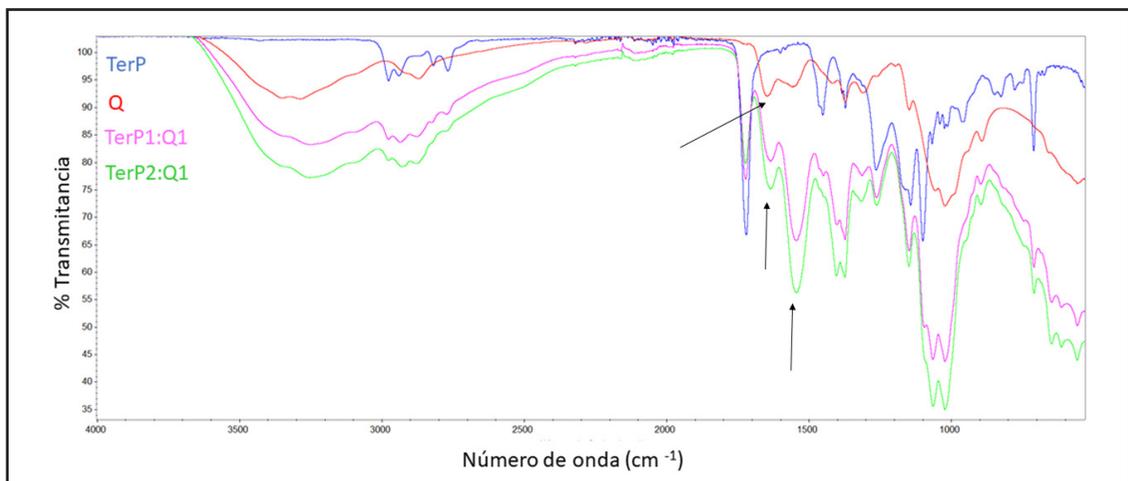


Figura 1. Espectros FTIR de: polímero sintético (Azul, TerP), polímero natural (Rojo, Q) y membranas con distinto contenido de TerP; menor cantidad (Rosa, TerP1:Q1), mayor cantidad (Verde, TerP2:Q1).



del grupo N-H y O-H del quitosano. De manera similar, la señal cercana a 1720 cm^{-1} corresponde al estiramiento C=O del copolímero TerP. Al analizar en detalle la zona del espectro entre 1700 y 1500 cm^{-1} , se encuentran las señales del Q denominadas amida I y amida II a 1640 y 1556 cm^{-1} , respectivamente.³¹ Es posible observar que, en el caso de las membranas (espectros Rosa y Verde), dichas señales presentan un corrimiento (indicado con flechas negras en la Figura 1), lo cual es un indicio de la interacción de los componentes.

Por otro lado, se llevaron a cabo los estudios de hinchamiento a $37\text{ }^\circ\text{C}$, tanto en *buffer* fosfato a pH 7.4 (simulando las condiciones del cultivo *in vitro*, óptimas para el crecimiento celular) como en *buffer* acético/acetato pH 5 (pH similar al medio lisosomal). Estos ensayos demostraron una cinética rápida de incorporación de agua, alcanzando los valores máximos de hinchamiento entre 10 y 15 minutos para ambas matrices. En cuanto a los porcentajes máximos de hinchamiento alcanzados ($S_{\text{max}}\%$), se encontró que, en medio ácido, estos valores fueron siempre superiores respecto del *buffer* pH 7.4, independientemente de la membrana ensayada (Tabla 2). Esto muestra que la red física formada entre el entrecruzante y los polímeros es más estable a pH fisiológico, lo cual concuerda con los pKa del ácido succínico (4,2 y 5,6). Por otro lado, el aumento en la relación del polímero sintético sobre el natural no produjo cambios en

el hinchamiento máximo alcanzado. Otra de las caracterizaciones realizadas a los materiales obtenidos fue mediante la determinación del ángulo de contacto de una gota de agua sobre su superficie para determinar su hidrofiliidad/hidrofobicidad. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 2 y se encontró un mayor ángulo para el caso del material con más contenido del polímero sintético, lo cual da cuenta de que dicho polímero disminuye la hidrofiliidad del material ya que posee en su estructura unidades repetitivas hidrofóbicas tales como fumarato de diisopropilo y benzoato de vinilo.

Además, en la Figura 2, se pueden observar las microscopías electrónicas de barrido de las membranas con diferente composición (TerP1:Q1 y TerP2:Q1). La Figura 2A y 2C corresponden a fotografías tomadas a aumento de $1500\times$ y $800\times$, respectivamente, de TerP1:Q1, mientras que las figuras 2B y 2D corresponden a fotografías tomadas con aumento de $1500\times$ y $800\times$, respectivamente, de TerP2:Q1. Se puede observar que ambos materiales presentan estructuras similares y con poros presentes en su superficie, aunque el mayor contenido de polímero sintético parecería favorecer la porosidad del material. A partir del análisis de las imágenes se evaluó el tamaño de poros promedio y el % de porosidad (véase Tabla 2). Se encontró que ambos parámetros son significativamente mayores en la superficie de TerP2:Q1, lo cual corrobora

Tabla 2.

	TerP1:Q1	TerP2:Q1
Ángulo de contacto	50 ± 8	$66 \pm 5 \#$
$S_{\text{ma}}\%$ pH 5	410 ± 34	305 ± 17
$S_{\text{max}}\%$ pH 7.4	$169 \pm 11\&$	$149 \pm 7\&$
Tamaño de poro (μm^2)	39.417 ± 8095	$107.865 \pm 27.216 \#$
% de porosidad	$0,40 \pm 0,04$	$1,45\% \pm 0,05 \#$

#: $p < 0,05$ vs. TerP1:Q1; &: $p < 0,05$ vs. $S_{\text{max}}\%$ a pH 5 para cada uno de los materiales

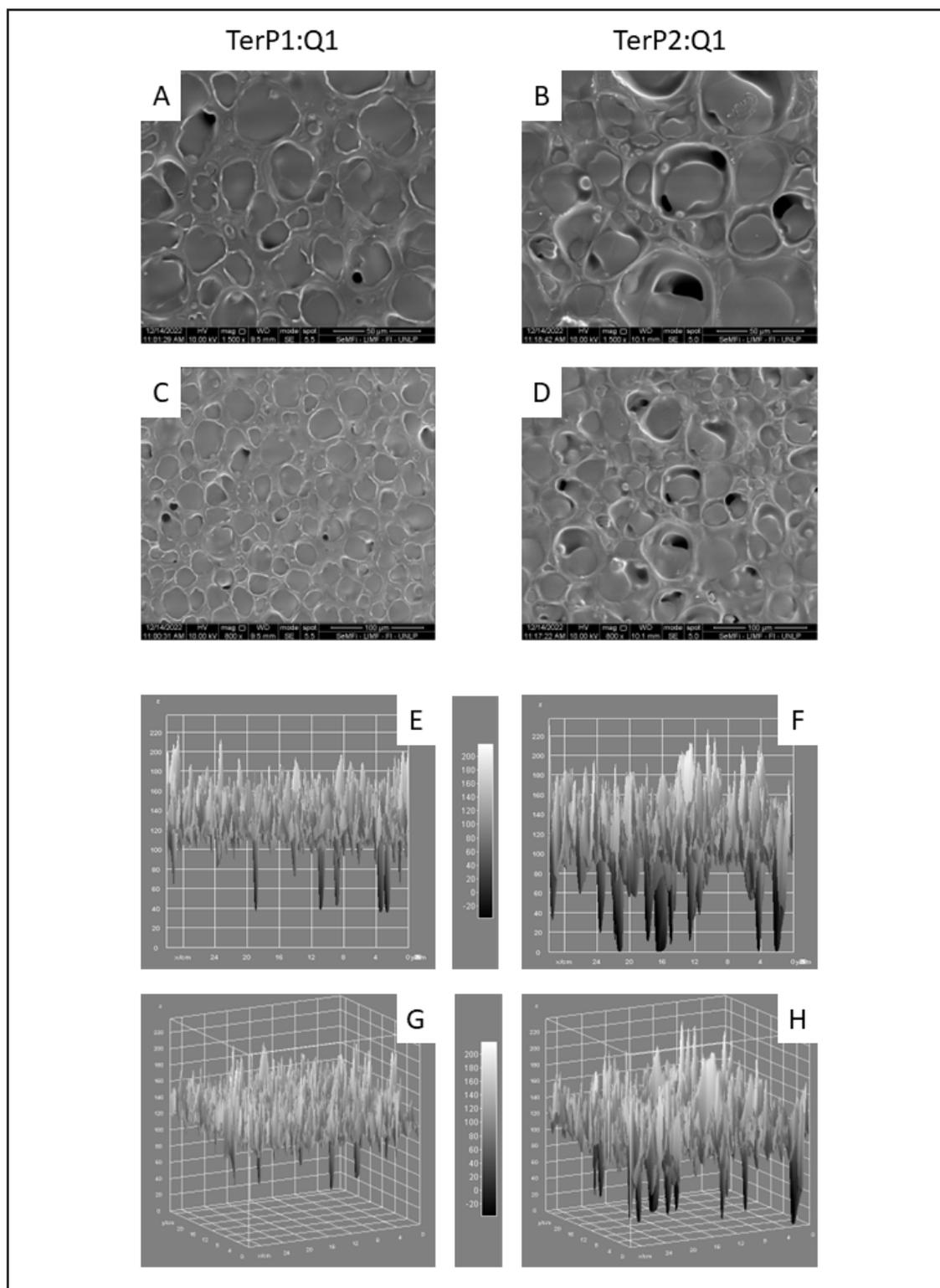


Figura 2. Fotografías representativas de microscopía electrónica de barrido de la superficie de los biomateriales TerP1:Q1 y TerP2:Q1 a (1500× A y B) y 800× (C y D). Las Figuras E y F corresponden a los gráficos de altura observados desde el eje Y de las imágenes C y D, mientras que las Figuras G y H son los gráficos de altura en perspectiva de las imágenes C y D.



cuantitativamente la primera observación cualitativa realizada. Para una mejor interpretación de las imágenes se utilizó el *plugin* "interactive 3D surfaceplot" del *software* ImageJ, el cual construye gráficos tridimensionales a partir de la luminancia de los distintos píxeles en comparación con los píxeles vecinos. En las Figuras 2E y 2G se pueden ver tanto los gráficos de altura desde el eje Y como en perspectiva, respectivamente, de la imagen 2C (TerP1:Q1, 800x), mientras que las Figuras 2F y 2H corresponden al análisis de la imagen 2D (TerP2:Q1, 800x). Los resultados encontrados mediante dicho análisis van en el sentido de lo interpretado hasta el momento: el aumento de la fracción TerPen; el biomaterial produjo un aumento en la rugosidad e irregularidades en la superficie de este, además de diferencias en la porosidad, ya que la variación de altura entre ambos sistemas es notable; estas varían entre 40 y 210 de la escala arbitraria para TerP1:Q1 y entre 0 y 220 de la escala arbitraria para TerP2:Q1. Estas observaciones concuerdan con el análisis superficial realizado anteriormente, es decir, la mayor hidrofobicidad que el polímero sintético le imprime al material podría inducir una mayor porosidad ya que "es menos afín" a las moléculas del solvente acuoso con que se prepararon las membranas.

Caracterización biológica de los biomateriales

Un requisito de gran importancia en el diseño de *scaffolds* o biomateriales es que estos no generen reacciones citotóxicas ni inmunológicas en el organismo una vez que sean implantados. Por ello, estudiamos la posible toxicidad que los *scaffolds* inducirían utilizando macrófagos RAW264.7. Estas células expresan distintos marcadores de actividad celular, tales como síntesis de interleuquinas, producción de óxido nítrico (NO), expresión de óxido nítrico sintasa (iNOS) frente a sustancias tóxicas.^{18,30} El estudio de estos marcadores constituye un excelente modelo para estudios

de citotoxicidad de distintas sustancias sobre sistemas biológicos. En este trabajo se evaluó la proliferación celular, la producción y liberación de NO al medio de cultivo durante 24 y 48 horas y la expresión de citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α de las células crecidas sobre ambos biomateriales. En la Figura 3 podemos observar la proliferación de las células (Figura 3A) expresadas en % con respecto al control a 24 horas y la producción de NO (Figura 3B) crecida sobre los biomateriales, siendo la condición control las células crecidas sobre el plato de cultivo sin biomaterial. Los resultados demuestran que las células proliferan de igual manera en el biomaterial con igual relación terpolímero y quitosano (TerP1:Q1) con respecto al control durante las primeras 24 horas, mientras estas proliferan menos que el control cuando se las cultiva sobre el biomaterial con doble composición del polímero sintético respecto del quitosano (TerP2:Q1). Luego de 48 horas, la proliferación de las células sobre ambos biomateriales fue significativamente menor con respecto al control, lo cual es esperable ya que las células tienden a proliferar menos sobre los nuevos biomateriales con respecto a los pocillos de los platos de cultivos celulares.²⁷ Además, la proliferación celular fue significativamente menor en TerP2:Q1 respecto de TerP1:Q1 para ambos tiempos de ensayo. En la Figura 3B se puede observar la concentración de NO en el medio de cultivo producido por las células. Encontramos que la producción de NO por parte de las células crecidas sobre TerP1:Q1 es similar al control para ambos tiempos, no así cuando se hicieron crecer sobre TerP2:Q1, donde la producción de NO fue mayor que el control tanto para 24 como para 48 horas. Además, a 48 horas, la producción de NO fue mayor en las células crecidas sobre TerP2:Q1 respecto de TerP1:Q1. En la Figura 3C y 3D se muestran los resultados de la expresión de IL-1 β y TNF- α de las células RAW264.7, respectivamente, ambos marcadores normalizados contra β -actina luego de 48 horas.

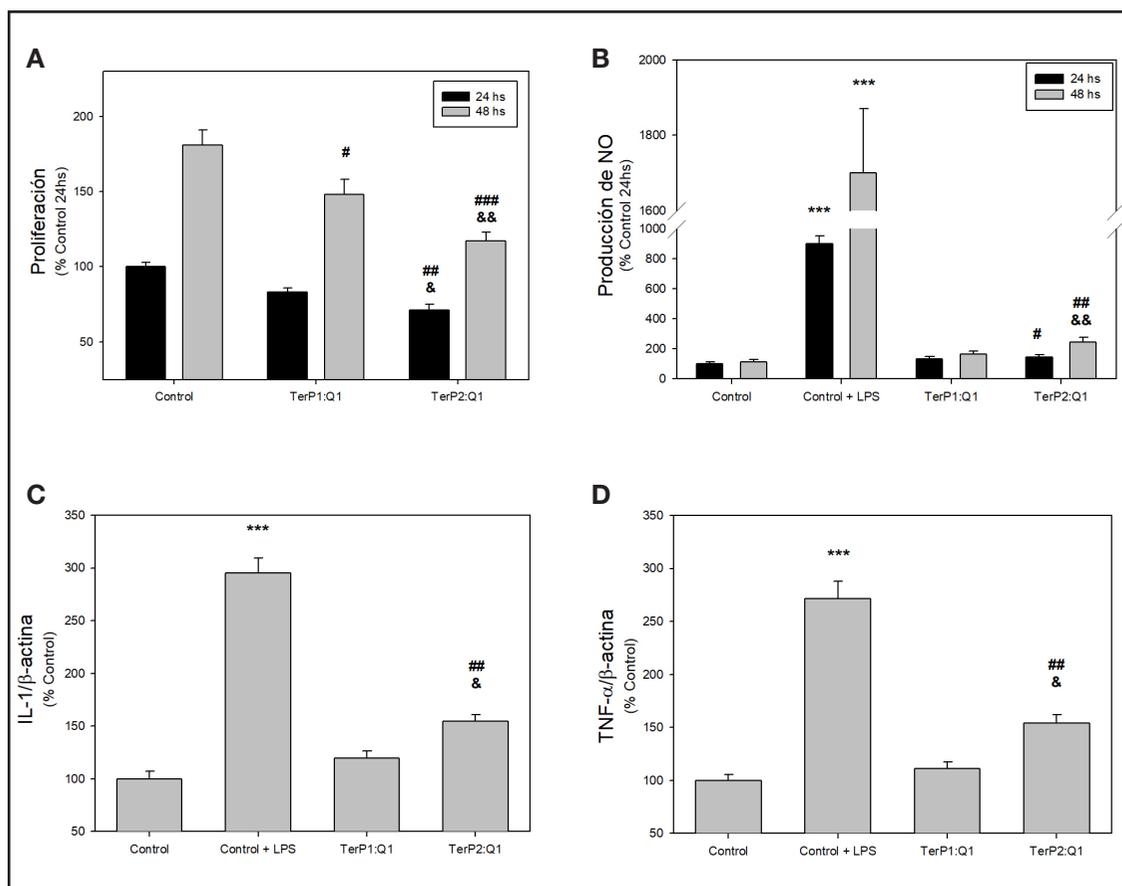


Figura 3. Evaluación de citotoxicidad de los biomateriales TerP1:Q1 y TerP2:Q1 utilizando células RAW264.7. **A**, proliferación celular. **B**, producción de NO. **C**, expresión de IL1β. **D**, expresión de TNFα. LPS: lipopolisacárido. #: p<0,05 vs. Control del mismo tiempo; ##: p<0,01 vs. Control del mismo tiempo; ###: p<0,001 vs. Control del mismo tiempo; &: p<0,05 vs. F1:Q1 del mismo tiempo; &&: p<0,01 vs. F1:Q1 del mismo tiempo; ***: p<0,001 vs. resto de condiciones del mismo tiempo.

Observamos que no hay diferencia significativa en la expresión de IL-1β de las células crecidas sobre el biomaterial con igual relación TerPy Q con respecto al control; en cambio, las células crecidas sobre TerP2:Q1 poseen una mayor expresión de esta citoquina tanto respecto del control como de TerP1:Q1. No obstante, a pesar de este incremento en la expresión, este es significativamente menor que el control positivo de citotoxicidad. Un efecto similar se encontró al evaluar la expresión de TNF-α. La menor proliferación celular y el aumento de la producción

de NO y de citoquinas no solo pudo estar influenciado por el aumento de la cantidad de TerP en el biomaterial; una proporción de dicho efecto sobre el comportamiento celular puede estar causado por los cambios topográficos en la superficie, pues se ha demostrado que dichos cambios pueden producir alteraciones en las células que podrían ser beneficiosos o perjudiciales para las células.^{18,38-40}

Otra característica importante es conocer la biocompatibilidad de los biomateriales. Para evaluar esta propiedad se utilizaron CPMO de



ratas, las cuales se hicieron crecer sobre los biomateriales y en medio osteogénico durante 14 días para conocer la capacidad de diferenciarse hacia un fenotipo osteoblástico. Luego de ese tiempo se evaluó la actividad de la enzima fosfatasa alcalina, la cual es un marcador de actividad osteoblástica. En la Figura 4A se observa la actividad de la enzima fosfatasa alcalina presente en los extractos de las células crecidas sobre los biomateriales expresados como nmol de pNF formado por minuto por mg de proteína del extracto. Encontramos que la actividad de la enzima se mantiene del extracto proveniente de las células crecidas sobre TerP1:Q1 con respecto

a control, pero no cuando crecen sobre TerP2:Q1, existiendo una menor actividad de esta. Tal efecto podría deberse a una disminución en la actividad de la enzima o a una disminución en la expresión génica de esta debida al material. A partir de estos resultados se analizó la expresión del gen de la fosfatasa alcalina (Figura 4B) y se encontró una disminución de este cuando las CPMO se cultivan y diferencian sobre el biomaterial con mayor composición de TerP. Para conocer si este efecto se produce en otros marcadores, se evaluó la expresión de colágeno tipo 1 (Figura 4C) y del factor de transcripción Runx-2 (Figura 4D) y se encontró

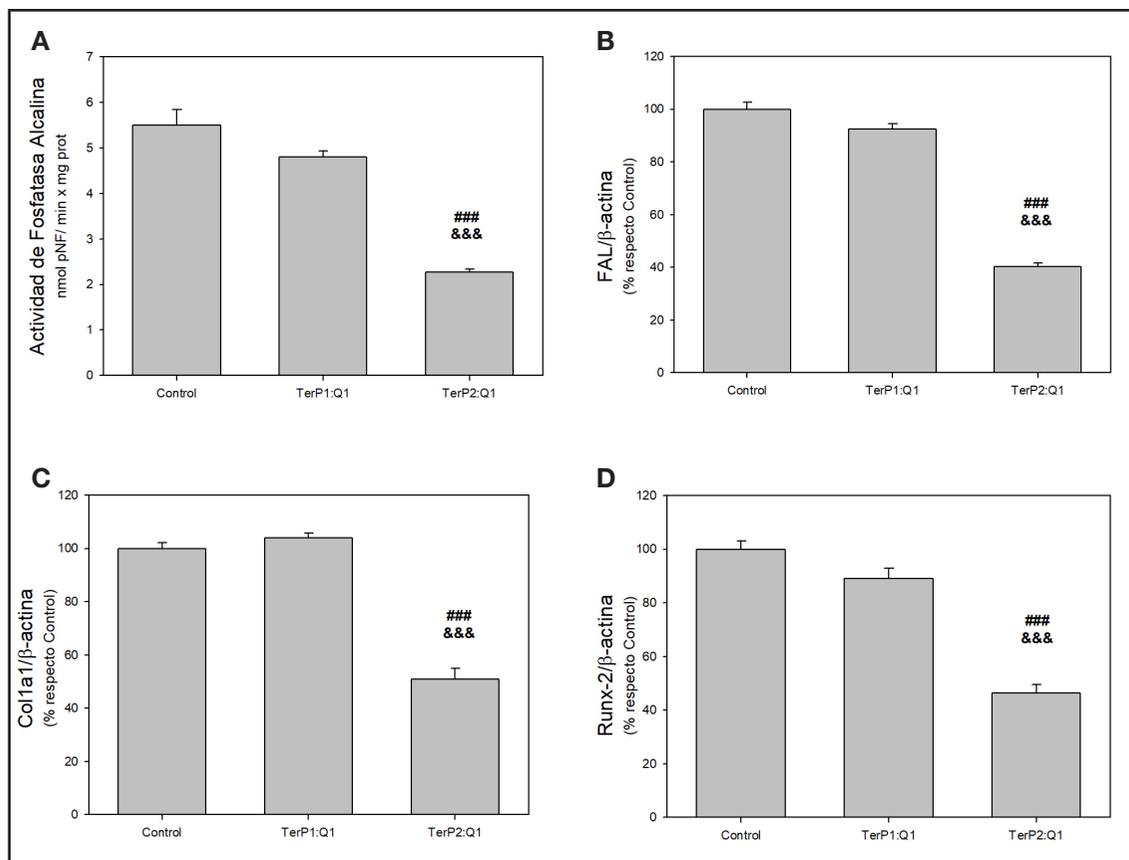


Figura 4. Evaluación de biocompatibilidad utilizando CPMO en medio osteogénico durante 14 días sobre los biomateriales TerP:1Q1 y TerP2:Q1. **A**, actividad de fosfatasa alcalina. **B**, expresión de fosfatasa alcalina. **C**, expresión de colágeno tipo 1. **D**, expresión de Runx-2. ###: $p < 0,001$ vs. Control. &&&: $p < 0,001$ vs. F1:Q1.

que ambos marcadores también se encuentran disminuidos en las células cuando se ensayan sobre la membrana con mayor contenido del polímero sintético. De esta manera, el aumento de la incorporación de TerP produce un entorno desfavorable para la diferenciación osteoblástica de las CPMO crecidas sobre el biomaterial y al igual que el comportamiento de las células RAW264.7. Este efecto podría deberse, en parte, a los cambios topográficos pues, como se ha demostrado en otros trabajos, se puede modular la actividad osteogénica de las CPMO a través de la rugosidad de la superficie.^{18, 38-42}

En conclusión, hemos sintetizado un material a base de un polímero sintético y otro natural con potencialidad para ser empleado en aplicaciones biomédicas. Se ha demostrado que el terpolímero sintetizado es adecuado para generar interacciones con el polímero natural, confiriendo a los materiales obtenidos un comportamiento pH responsivo. Particularmente, la matriz denominada TerP1:Q1 posee una excelente biocompatibilidad, demostrada en la evaluación del perfil osteogénico de las CPMO

cultivadas sobre él, pues tuvieron una nula toxicidad durante el período de tiempo estudiado, resultando un buen candidato para realizar estudios en animales. Contrariamente, el aumento de la incorporación del TerP a la mezcla produjo un material citotóxico y no biocompatible.

Agradecimientos: este trabajo fue subsidiado por Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, la ANPCyT (Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, PICT 2019-1007), por la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y por la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) de la Provincia de Buenos Aires. MSB, TGO y JMF son miembros de la Carrera de Investigador del CONICET; AGHC es alumno de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: agosto 2023
Aceptado: noviembre 2023

Referencias

1. Azi ML, Aprato A, Santi I, Kfuri M, Masse A, Joeris A. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2016;17:465.
2. Fernández JM. Importancia de la angiogénesis en el diseño de scaffolds para ingeniería de tejido óseo. *Actual Osteol* 2020;16:211-31.
3. Shichman I, Roof M, Askew N, et al. Projections and Epidemiology of Primary Hip and Knee Arthroplasty in Medicare Patients to 2040-2060. *JB JS Open Access* 2023;8:e22.00112.
4. Rather HA, Jhala D, Vasita R. Dual functional approaches for osteogenesis coupled angiogenesis in bone tissue engineering. *Material Sci Eng C* 2019;103:109761.
5. Prina R, Rubino P, Gutiérrez R, Cassini F. Resultados tempranos de la artroplastia cervical utilizando Prodisc-C. *Rev Argent Neurocir* 2009;23:59-64.
6. Villena DS, Sotelano P, Conti L y cols. Comparación de los resultados de la artroplastia total de tobillo en pacientes ≤55 y >55 años. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2020;85:305-16.
7. Loures FB, Chaoubah A, Oliveira VM de, Almeida AM, Campos EM de S, Paiva E P de. Economic analysis of surgical treatment



- of hip fracture in older adults. *Revista de Saúde Pública* 2015;49:12-9.
8. Sánchez A. El caballero y la dama con osteoporosis. *Actual Osteol* 2010;6:81-9.
 9. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33:2049-102.
 10. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. *Journal of Clinical Medical* 2022;11(9):2382.
 11. McCarthy AD, Molinuevo MS, Cortizo AM. AGEs and Bone ageing in Diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2013;4:276.
 12. Chen Y, Zhou Y, Lin J, Zhang S. Challenges to Improve Bone Healing Under Diabetic Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:861878.
 13. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermsberg H y cols. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Actual Osteol* 2013;9:123-53.
 14. Schurman L, Galich A, González C y cols. Guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Actual Osteol* 2017;13:136-56.
 15. Lu YC, Lin YC, Lin YK, et al. Prevalence of osteoporosis and low bone mass in older chinese population based on bone mineral density at multiple skeletal sites. *Scie Rep-UK* 2016;6:25206.
 16. Langer R, Vacanti JP. Tissue Engineering. *Science* 1993;260:920-6.
 17. Benmassaoud MM, Gultian KA, DiCerbo M, Vega SL. Hydrogel screening approaches for bone and cartilage tissue regeneration. *Ann NY Acad Sci* 2020;1460:25-42.
 18. Alfano AL, Fernández JM. Induction of Topographical Changes in Poly-ε-Caprolactone Scaffolds for Bone Tissue Engineering: Biocompatibility and Cytotoxicity Evaluations. *J Biomater Tissue Eng* 2015;5:142-9.
 19. Belluzo MS, Medina LF, Cortizo AM, Cortizo MS. Ultrasonic compatibilization of polyelectrolyte complex based on polysaccharides for biomedical applications. *Ultrason Sonochem* 2016;30:1-8.
 20. Belluzo MS, Medina LF, Molinuevo MS, Cortizo MS, Cortizo AM. Nanobiocomposite based on natural polyelectrolytes for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2020;108:1467-78.
 21. BraviCostantino ML, Oberti TG, Cortizo AM, Cortizo MS. Matrices based on lineal and star fumarate-metha/acrylate copolymers for bone tissue engineering: Characterization and biocompatibility studies. *J Biomed Mater Res Part A* 2019;107A:195-203.
 22. BraviCostantino ML, Cortizo MS, Cortizo AM, Oberti TG. Osteogenic scaffolds based on fumaric/N-isopropylacrylamide copolymers: Designed, properties and biocompatibility studies. *Eur Polym J.* 2020;122:109348.
 23. Cortizo MS, Molinuevo MS, Cortizo AM. Biocompatibility and biodegradation of polyester and polyfumarate based-scaffolds for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med* 2008;2:33-42.
 24. Fernández JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD, Cortizo MS. Characterization of poly(epsilon-caprolactone)/polyfumarate blends as scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomater Sci Polymer* 2010;21:1297-312.
 25. Fernández JM, Cortizo MS, Cortizo AM. Fumarate/Ceramic Composite Based Scaffolds for Tissue Engineering: Evaluation of Hydrophilicity, Degradability, Toxicity and Biocompatibility. *J Biomater Tissue Eng* 2014;4:227-34.
 26. Fernández JM, Oberti TG, Vikingsson L, Gómez Ribelles JL, Cortizo AM. Biodegradable polyester networks including hydrophilic groups favor BMSCs differentiation and can be eroded by macrophage action. *Polym Degrad Stabil* 2016; 130:38-46.
 27. Lastra ML, Molinuevo MS, Cortizo AM, Cortizo MS. Fumarate Copolymer-Chitosan Cross-Linked Scaffold Directed

- to Osteochondrogenic Tissue Engineering. *Macromol Biosci* 2017;17.
28. Lastra ML, Molinuevo MS, Blaszczyk-Lezak I, Mijangos C, Cortizo MS. Nanostructured fumarate copolymer-chitosan crosslinked scaffold: An in vitro osteochondrogenesis regeneration study. *J Biomed Mater Res A* 2018;106:570-9.
29. Lino AB, McCarthy AD, Fernández JM. Evaluation of Strontium-Containing PCL-PDIPF Scaffolds for Bone Tissue Engineering: In Vitro and In Vivo Studies. *Ann Biomed Eng* 2019;47:902-12.
30. Torres ML, Fernández JM, Dellatorre FG, Cortizo AM, Oberti TG. Purification of alginate improves its biocompatibility and eliminates cytotoxicity in matrix for bone tissue engineering. *Algal Res* 2019;40:101499.
31. Torres ML, Oberti TG, Fernández JM. HEMA and alginate-based chondrogenic semi-interpenetrated hydrogels: synthesis and biological characterization. *Biomater Sci Polym Ed* 2021;32:504-23.
32. BraviCostantino ML, Belluzo MS, Oberti TG, Cortizo AM, Cortizo MS. Terpolymer-Chitosan membranes as biomaterial. *J Biomed Mater Res Part A* 2022;110:2383-93.
33. Oberti TG, Cortizo MS, Alessandrini JL. Novel copolymer of diisopropyl fumarate and benzyl acrylate synthesized under microwave energy and quasielastic light scattering measurements. *J Macromol Sci: Part A* 2010;47:725- 31.
34. Demirci S, Alaslan A, Caykara T. Preparation, characterization and surface pKa values of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone)/chitosan blend films. *Appl Surf Sci* 2009;255:5979-83.
35. Bondaz L, Cousin F, Muller F, et al. pH sensitive behavior of the PS-b-PDMAEMA copolymer at the air-water interface. *Polymer* 2021;221:123619.
36. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 2010;25: 211-21.
37. Lino AB, Fernández JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD. Efectos in vivo del ranelato de estroncio sobre células progenitoras de médula ósea de ratas diabéticas. *Actual Osteol* 2016;12:78-86.
38. Cortizo AM, Ruderman G, Correa G, Mogilner IG, Tolosa EJ. Effect of Surface Topography of Collagen Scaffolds on Cytotoxicity and Osteoblast Differentiation. *J Biomater Tissue Eng.* 2012;2:125-32.
39. Nagud A, Alghfeli L, Elmasry M, El-Serafi I, El-Serafi A. Biomaterials as a Vital Frontier for Stem Cell-Based Tissue Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10: article 713934.
40. Zaveri TD, Dolgova NV, Chu BH, et al. Contributions of surface topography and cytotoxicity to the macrophage response to zinc oxide nanorods. *Biomaterials* 2010; 31:2999-3007.
41. Cun X, Hosta-Rigau L. Topography: A Biophysical Approach to Direct the Fate of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Engineering Applications. *Nanomaterials (Basel)* 2020;10:207.
42. Lastra ML, Molinuevo MS, Giussi JM, et al. Tautomerizable β -ketonitrile copolymers for bone tissue engineering: Studies of biocompatibility and cytotoxicity. *Mat Scie Eng C.* 2015;51:256-62.



ACTUALIZACIONES / Review

BONE EFFECTS OF EPIDURAL AND INTRA-ARTICULAR GLUCOCORTICOIDS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

María Lorena Brance*^{1,2,3}, Luis Agustín Ramírez Stieben^{1,4}, Ignacio Chavero⁵, María Cielo Maher⁶, Rubén Abdala⁷, Betiana Pérez⁸, Alicia Bagur⁹, María Diehl⁸, Evangelina Giacoia¹⁰, César Graf¹¹, María Silvia Larroudé¹², Fabio Massari⁷, Ariel Sánchez¹³, María De La Vega¹⁴, José Luis Mansur¹⁵ y Lucas R. Brun^{2,3}

1. Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario. Argentina 2. Bone Biology Laboratory. School of Medicine, Rosario National University, Argentina. 3. National Council of Scientific and Technical Research (CONICET), Argentina. 4. Hospital Privado de Rosario, Rosario. Argentina. 5. Grupo Oroño, Rosario. Argentina. 6. Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), Buenos Aires. Argentina. 7. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. Argentina. 8. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires. Argentina. 9. Mautalen Salud e Investigación, Buenos Aires. Argentina. 10. Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Buenos Aires. Argentina. 11. Instituto Medico MITRE, Entre Ríos. Argentina. 12. Centro Rossi, Buenos Aires. Argentina. 13. Centro de Endocrinología. Rosario. Argentina. 14. Ceim Investigaciones Médicas, Buenos Aires. Argentina. 15. Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata. Argentina.

Abstract

Osteoporosis and vertebral and non-vertebral fractures are common in glucocorticoids (GC) treated patients. Oral GC treatment leads to bone loss, particularly of trabecular bone. The benefits of GC used in rheumatological and traumatological disorders are known but they would have possible negative effects on bone. This systematic review aimed to evaluate the effects of epidural steroid injections (ESI), and intra-articular and intramuscular GC administration on bone mineral density (BMD) and fragility fractures. A systematic review of Medline/PubMed, Cochrane, and LILACS up to November 2020 was conducted. Meta-analyses, systematic reviews, randomized

and non-randomized controlled trials, and prospective and retrospective studies comparing the effect of ESI, intra-articular or intramuscular GC used compared to a control group or baseline measurements were included. Results: A total of 8272 individuals were included among the 13 selected articles (10 about ESI and 3 about intra-articular GC; no article was found evaluating intramuscular GC). Only a few studies showed a negative effect of ESI on bone in the qualitative analysis considering osteopenia and osteoporosis in lumbar spine, femoral neck and total hip and BMD as surrogate outcomes. On the other hand, the qualitative analysis showed that most studies found an increased risk of

*E-mail: lorenabrance@gmail.com

fragility fracture. However, only two studies could be included in the quantitative analysis, in which there were no differences between patients exposed to ESI versus controls in all evaluated regions. In conclusion, there was insufficient evidence to suggest that ESI and intra-articular GC, unlike oral GC, negatively

affect bone mass. Longitudinal studies are needed to obtain more knowledge regarding the effect of ESI or intra-articular GC on BMD and fragility fractures.

Keywords: glucocorticoids, steroids, osteoporosis, fractures, systematic review.

Resumen

La osteoporosis y las fracturas vertebrales y no vertebrales son comunes en pacientes tratados con glucocorticoides (GC). El tratamiento oral con GC conduce a la pérdida ósea, particularmente del hueso trabecular. Los beneficios de los GC utilizados en patologías reumatológicas y traumatológicas son conocidos, pero tendrían posibles efectos negativos sobre el hueso. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar los efectos de las inyecciones epidurales de esteroides (ESI), GC intraarticulares e intramusculares sobre la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas por fragilidad. Se realizó una revisión sistemática de Medline/PubMed, Cochrane y LILACS hasta noviembre de 2020. Se incluyeron metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos que compararon el efecto de ESI, GC intraarticular o intramuscular utilizado en comparación con un grupo de control o mediciones iniciales. Resultados: Se incluyeron un total de 8272 individuos entre los 13 artículos selecciona-

dos (10 sobre ESI y 3 sobre GC intraarticular; no se encontró ningún artículo que evaluara GC intramuscular). Solo unos pocos estudios mostraron un efecto negativo del ESI sobre el hueso en el análisis cualitativo considerando la osteopenia y la osteoporosis en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total y la DMO como un resultado indirecto. Por otro lado, el análisis cualitativo mostró que la mayoría de los estudios encontraron un mayor riesgo de fractura por fragilidad. Sin embargo, solo dos estudios pudieron incluirse en el análisis cuantitativo, en los que no hubo diferencias entre los pacientes expuestos a ESI versus los controles en todas las regiones evaluadas. En conclusión, no hallamos datos suficientes para sugerir que la ESI y los GC intraarticulares, a diferencia de los GC orales, afectan negativamente a la pérdida ósea. Se necesitan estudios longitudinales para obtener más conocimiento sobre el efecto de ESI o GC intraarticular en la DMO y las fracturas por fragilidad.

Palabras clave: glucocorticoides, esteroides, osteoporosis, fracturas, revisión sistemática.



Introduction

Glucocorticoid (GC) therapy is associated with local and systemic GC adverse effects (AE). Local AE include joint infection, intra-articular and periarticular calcifications, cutaneous depigmentation, cutaneous atrophy, avascular necrosis, tendinopathy, and Charcot's arthropathy, among others.¹

On bone tissue, low doses of oral GC therapy can impair bone decreasing bone mineral density (BMD) and bone quality and increasing the prevalence of fragility fractures. Further, glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is considered the most frequent cause of secondary osteoporosis. GC induce a decrease in bone mass due to multiple mechanism: decreased calcium intestinal absorption and increased renal excretion of calcium enhanced PTH secretion, attenuation of sex steroids and growth hormone, decreased muscle strength, and by modifying local bone factors that alter the activity and differentiation of bone cells.²⁻⁴

The intra-articular GC injections are frequently used to pain and inflammation relief. Intra-articular GC injections are used as a treatment for refractory synovitis in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, osteoarthritis, and other inflammatory arthropathies when conventional therapy is insufficient. Also, in knee osteoarthritis GC injections may relieve inflammation, and reduce pain and disability. The most common preparations are triamcinolone acetonide, triamcinolone hexacetonide, and methylprednisolone acetate but other preparations are also available (betamethasone acetate, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone). However, the clinical benefits of long use of intra-articular GC remain unclear because of the overall quality of the evidence and evidence of small-study effects.⁵⁻⁷ Moreover, the epidural steroid injections (ESI) are often used to treat patients with lumbar radiculopathy or stenosis when conservative options such as

non-steroidal anti-inflammatory drugs, topical modalities, and physical therapy failed, and patients are not candidates for immediate surgical intervention.⁸

Although it has also been demonstrated that intra-articular GC are absorbed more slowly from the joint compared to oral therapy, they can lead to hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression for several weeks after administration.⁹ The degree of systemic absorption after ESI and intra-articular therapy depends on the preparation used, the dose, and frequency.

Considering the benefits of GC used in rheumatological and traumatological disorders and their adverse effects on the bone tissue previously described, this systematic review aimed to evaluate the effects of ESI, intra-articular and intramuscular GC on BMD and fragility fractures.

Methods

As a guideline to prepare this systematic review and meta-analyses PRISMA-P was used.¹⁰

Search of the literature. We conducted a systematic search for published meta-analyses, systematic reviews, randomized and non-randomized controlled trials, prospective and retrospective studies. The evidence was searched in MEDLINE/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), the Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), including Cochrane Database of Systematic Reviews and LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/es/>) from the beginning of each database up to November 30, 2020. Acetonide triamcinolone, disodium phosphate betamethasone, dipropionate betamethasone, osteoporosis, osteopenia, fracture, bone, bone mineral density, bone markers were used as key terms. The search was carried out combining MeSH (Medical Subject Headings) Terms and Entry Terms combined with Boolean operators (OR,

AND, NOT) and some terms were truncated in their root to obtain the greatest number of studies. These terms were searched in Title/Abstract to increase the specificity of the search. The search strategy was carried out according to the clinical questions PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcome).

Eligibility Criteria. Studies with inclusion criteria for this systematic review were those in adults (≥ 18 years) in which reported the effect of ESI, intra-articular or intramuscular GC used compared with a control group or baseline measurements were reported. BMD, changes in BMD, osteopenia, osteoporosis, fragility fractures, and bone marker levels were considered as outcomes. Additionally, observational studies were included due to a low number of articles found. Only articles in English, Portuguese, or Spanish were included. As exclusion criteria were considered: case reports, review, letters to the editor, animal studies, editorials, commentaries, other languages than the described previously, studies with participants < 18 years, and if identical data were re-analyzed.

Study Selection. Rayyan software (<https://rayyan-prod.qcri.org/welcome>) was used to screen the literature search results. We performed duplicate screening of each title and abstract using two independent reviewers and a third reviewer in case of conflicts. Eligible articles underwent full-text screening by two independent reviewers.

Data extraction and processing. The following methodological information was obtained by two authors independently using a standardized data extraction form developed specifically for this review: study design, place/country, participants, groups, age of participants, type of GC, cumulative dose, outcomes, and results. For dichotomous

variables, the numbers of events in both groups were registered as the total number of participants. With these data, the absolute risk (AR), the relative risk (RR) and the relative risk reduction (RRR) were calculated. In the case of continuous variables, the mean difference of each group was registered as well as the p-value.¹¹

Pooling of the data, when possible, was done using Review Manager (RevMan) software V.5.4.1 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration) for statistical analysis of the data.

In the meta-analysis, RR was calculated using a fixed-effects model to derive pooled estimates of effect size. A p-values < 0.05 were considered significant. Statistical heterogeneity was planned to be assessed using the I^2 statistic, with the degree of heterogeneity graded as follows: $< 25\%$ no heterogeneity, 25-49% low heterogeneity, 50-74% moderate heterogeneity, $> 75\%$ high heterogeneity.¹²

Assessment of study quality and publication bias. Quality assessment of the included studies was done independently by two reviewers and confirmed by a third reviewer in case of conflicts, by using the Newcastle-Ottawa scale for non-randomized controlled trials.¹³ The maximum possible score was 9 stars, and the minimum was zero. A funnel plot was used to assess the risk of publication bias.¹⁴

Results

Qualitative Synthesis

Description of studies

The total number of studies identified after searching is shown in Figure 1. After screening, 13 articles were selected for their qualitative analysis. Only observational studies were found in this systematic review. Only two studies were included in the quantitative analysis.

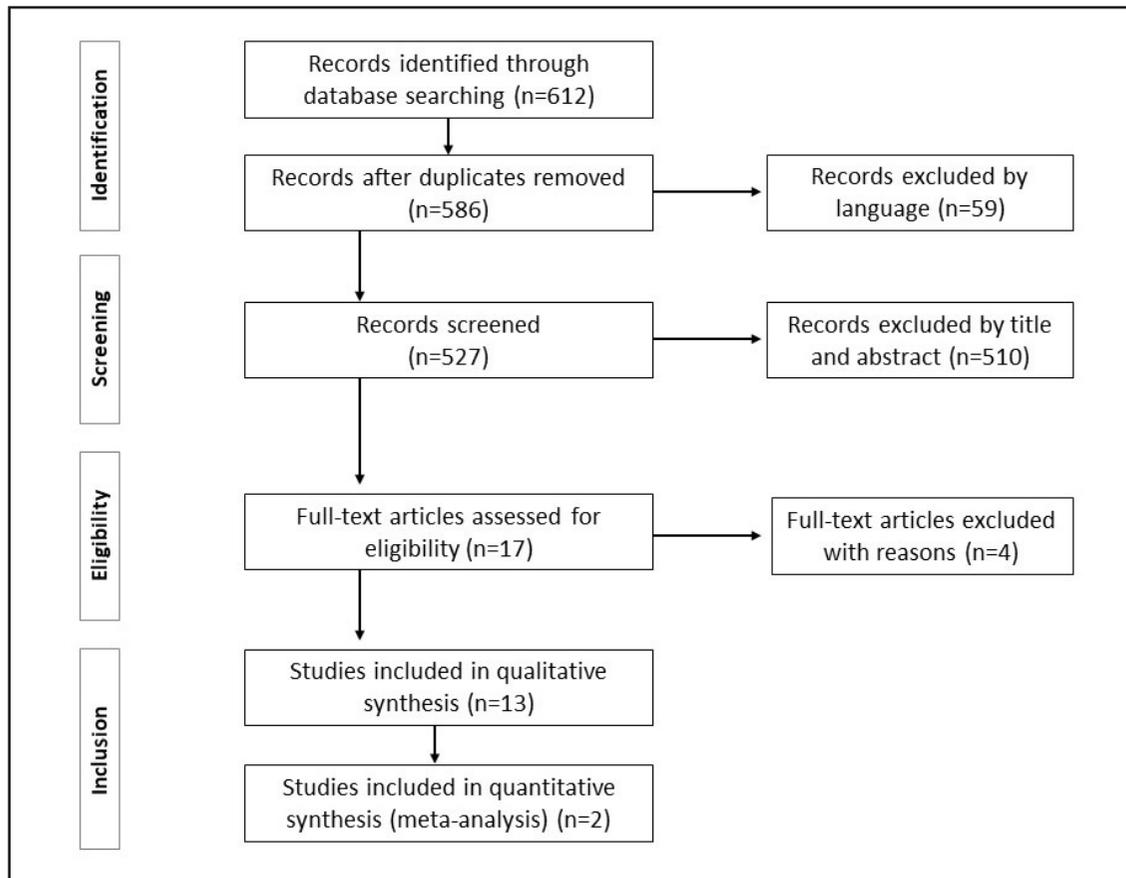


Figure 1. Flow chart of the systematic literature review.

The summary of the study characteristics is shown in Table 1 (see Appendix A). A total of 8272 individuals were included among the 13 selected articles (9 retrospective studies, 3 prospective studies and 1 cross-sectional study). Ten studies^{8,15-23} described ESI and three²⁴⁻²⁶ intra-articular GC. No article was found evaluating intramuscular GC and the outcomes described previously.

Osteopenia and osteoporosis in lumbar spine (LS), femoral neck (FN), and total hip (TH).

Five retrospective studies and one prospective study evaluated osteopenia and osteoporosis as outcomes. The summaries of findings are shown in Table 2 and Table 3 respectively (see Appendix

B). Regarding osteopenia in LS spine, only one study (1/6) showed 39% higher risk than in those with ESI vs control; in FN an increase among 14% to 41% was shown in three studies (3/6) and in TH an increase between 12 and 17% was observed in three studies (3/6). Regarding osteoporosis in LS spine, three studies (3/5) showed an increase between 77 and 120% in patients with ESI vs control; in FN an increase was shown in two studies (2/5) and in TH an increase was observed in three studies (3/5).

BMD in LS, FN and TH.

Eight studies evaluated the changes in LS BMD (seven by DXA and one by QCT). Seven studies evaluated FN BMD and 6 in TH BMD.

Most studies evaluated ESI except Jensen et al²⁵ and Florence et al²⁶ who analyzed intra-articular GC (Table 4, see Appendix B). One study about ESI and another for intra-articular GC found a significant difference between those who received GC versus control. Regarding FN BMD, 3/7 studies found lower BMD in patients under GC treatment versus controls.^{15,20,25} In one of them, both groups received ESI as treatment and compared those treated and non-treated with antiosteoporotic medication. Those without antiosteoporotic medication showed significantly lower BMD versus those who received antiosteoporotic medication.²⁰ For TH 2/6 studies found lower BMD between groups.^{15,20} Dubois EF, et al.¹⁵ reported lower BMD in TH in women compared to men, and Kin Y²⁰ in those with ESI and antiosteoporotic medication versus ESI without anti-osteoporotic medication.

Osteoporotic fractures

Four retrospective studies that evaluated fragility fractures were included (Table 5, see Appendix B). Except for one study, an increased risk of fragility fractures from 9% to 100% was found.^{18,22,23}

Bone Markers

Only two studies evaluated changes in bone markers. Al-Shola A (2012) included 28 patients who were evaluated at 3- and 6-months post-ESI.⁸ Carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX) and bone specific-alkaline phosphatase (BSAP), were assessed across the 6 months. Only BSAP showed a significant increase from 3 to 6 months ($p=0.012$) and the increase in BSAP and CTX from baseline to 6 months was not significant. On the other hand, Nah SY (2018) included postmenopausal women receiving at least one anti-osteoporotic medication with or without ESI.²² The levels of CTX and osteocalcin increased at the 1-year follow-up and decreased at the 2-year follow-up in the group with ESI. At baseline, there were no significant differences between the two groups. The corresponding trend was reversed in the group without ESI.

There were no significant changes in the bone markers between baseline and follow-up period in both groups.

Quantitative Synthesis (Meta-analysis)

Due to the wide variation in selected outcomes, participants, comparators and interventions, we can meta-analyze only two studies (Kang 2012, Kim 2014)^{16,19} which evaluated osteopenia and osteoporosis in patients with or without ESI as treatment without other confounder factors (fracture, anti-osteoporotic medication, sex).

Osteopenia

Both studies showed a wide 95%CI at the LS and no heterogeneity (I^2 : 0%). When combined the RR for osteopenia was 1.13 [0.76-1.68] (Figure 2A).

At the FN again both studies showed wide 95%CI, and no heterogeneity (I^2 : 0%). When combined the RR for osteopenia was 1.24 [0.93-1.65] (Figure 2B).

At the TH moderate heterogeneity was found (I^2 : 66%) with wide 95%CI. For combined results, the RR was 0.87 [0.65-1.17] (Figure 2C).

In all regions, 95%CI crossed the null effect and there were no significant differences among patients exposed to ESI versus control for the outcome osteopenia.

Osteoporosis

At the LS both studies showed wide 95%CI, and there was low heterogeneity (I^2 : 29%). The RR was 1.23 [0.75-2.00] when results were combined (Figure 3A).

At the FN there was no heterogeneity (I^2 : 0%) and both studies showed wide 95%CI. The RR for osteoporosis after combined results was 1.58 [0.84-2.95] (Figure 3B).

At the TH the heterogeneity was moderate (I^2 : 66%) and wide 95%CI and the combined results showed a RR 0.87 [0.65-1.17] (Figure 3C).

Overall, 95%CI crossed the null effect and there was no difference between patients exposed to ESI versus control in outcome osteoporosis in all regions.

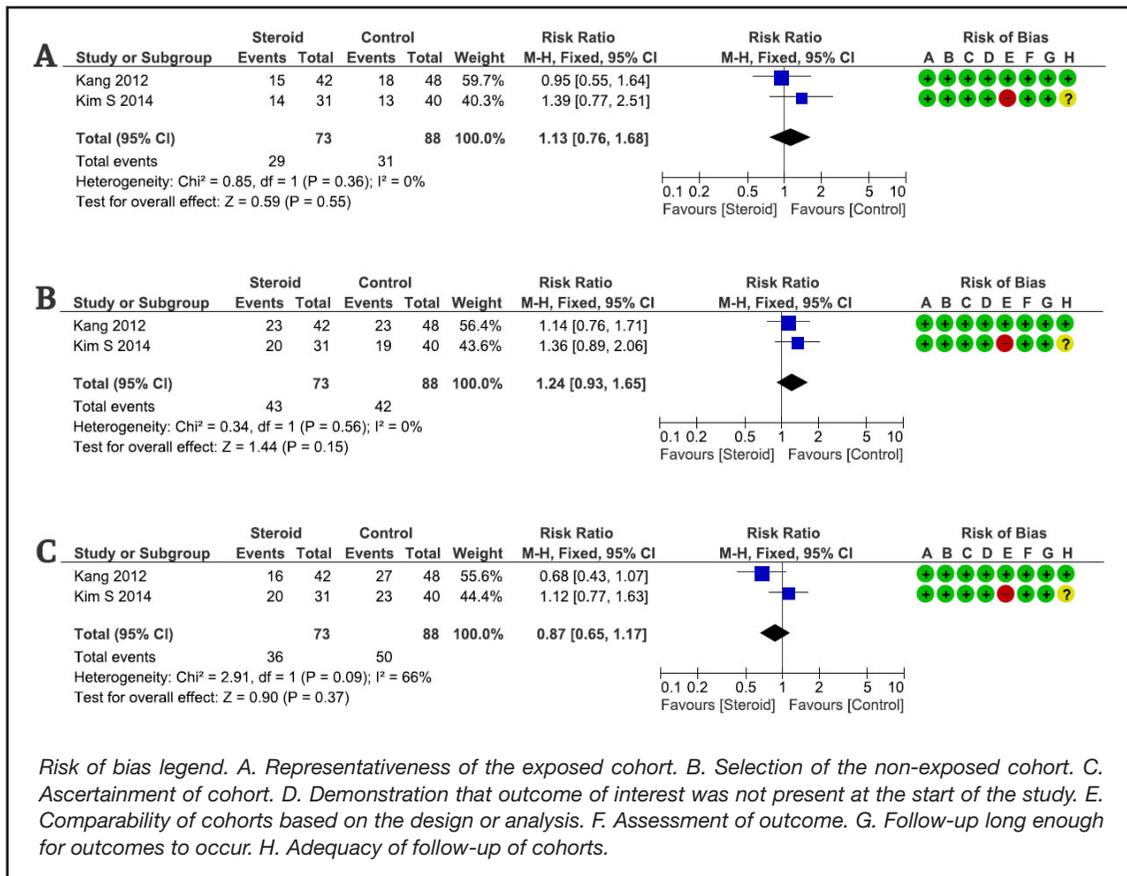


Figure 2. Forest plot of comparison. Osteopenia in lumbar spine (panel 2A), femoral neck (panel 2B) and total hip (panel 2C) in patients with low back pain treated or not with ESI.

Risk of Bias in included studies

Two studies (Al-Shoha 2012 and Dubois 2003) showed inadequate follow-up long enough for outcomes to occur and inadequate follow-up of cohorts.^{8,15} Kim S and Kim Y had inadequate comparability of cohorts because of design or analysis,^{19,20} and Mandell 2013 because there was no demonstration that outcome of interest was not present at the start of the study.¹⁸ (Figure 4).

Discussion

Considering the common use of GC in rheumatological and traumatological disorders and their potential adverse effects on the bone, we aimed to evaluate the effects of non-oral

administration of GC (ESI, intra-articular and intramuscular) on BMD and fragility fractures. In this systematic review showed a low number of studies (n=13) about ESI or intra-articular GC that evaluated BMD or fragility fractures as outcomes; no article was found evaluating intramuscular GC.

Dubois EF (2003)¹⁵ found no significant relationship in patients treated with ESI between the cumulative methylprednisolone dose and the LS, FN and TH BMD. Kang S (2012)¹⁶ described a trend in decreased BMD in the ESI-treated patients but there was no significant difference in mean percentage change from baseline BMD among the groups in all evaluated sites. However, it was reported a significant decrease

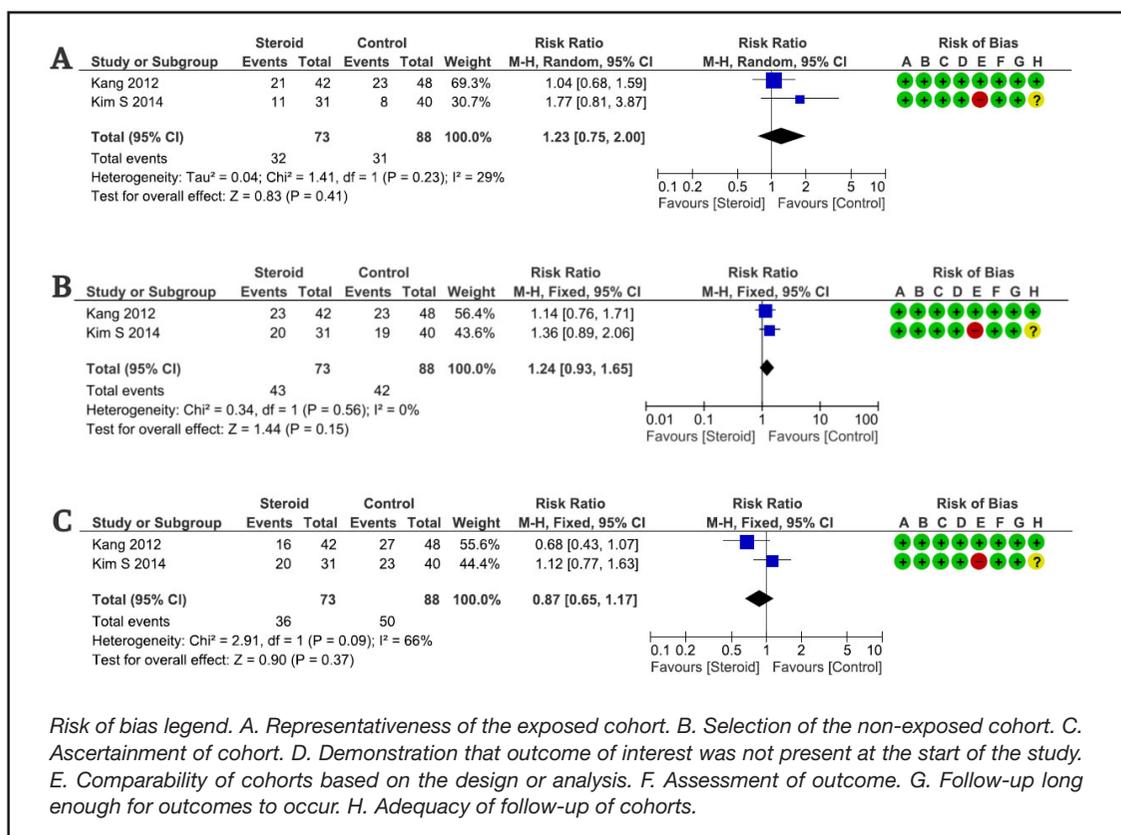


Figure 3. Forest plot of comparison. Osteoporosis in lumbar spine (panel 3A), femoral neck (panel 3B) and total hip (panel 3C) in patients with low back pain treated or not with ESI.

from baseline in TH BMD, without differences in LS and FN BMD, after 6 months of ESI.⁸ Further, significantly changes in the BMD from baseline were observed in the FN and TH, but not in the LS after ESI.²⁰ A significant decrease in LS BMD was described at 2-year follow-up after multiple ESI (~14 injections with a cumulative triamcinolone at dose of 400 mg).²² In addition, Kim M (2019) found that ESI causes BMD impairment in postmenopausal women without concomitant use of anti-osteoporotic medication.²³ Finally, ESI was associated with an increased likelihood of fracture.^{18,22,23}

Regarding intra-articular GC injections Jensen, et al (2014) showed a significant decrease in LS BMD in patients who do not take a bisphosphonate.²⁵ At lumbar spine, there was no significant difference in trabecular

density in BMD by QCT in subjects who had received triamcinolone or methylprednisolone intraarticular injections.²⁶

In summary, only a few studies showed a negative effect of ESI on bone in the qualitative analysis considering osteopenia and osteoporosis in LS, FN and TH or BMD as a surrogate outcome. On the other hand, the qualitative analysis showed that most studies found an increased risk of fragility fracture. However, only two studies could be included in the quantitative analysis due to the wide variation in selected outcomes, participants, comparators, and interventions, in which there were no differences between patients exposed to ESI versus controls in all evaluated regions.

Therefore, in this systematic review, there was insufficient evidence to suggest that ESI

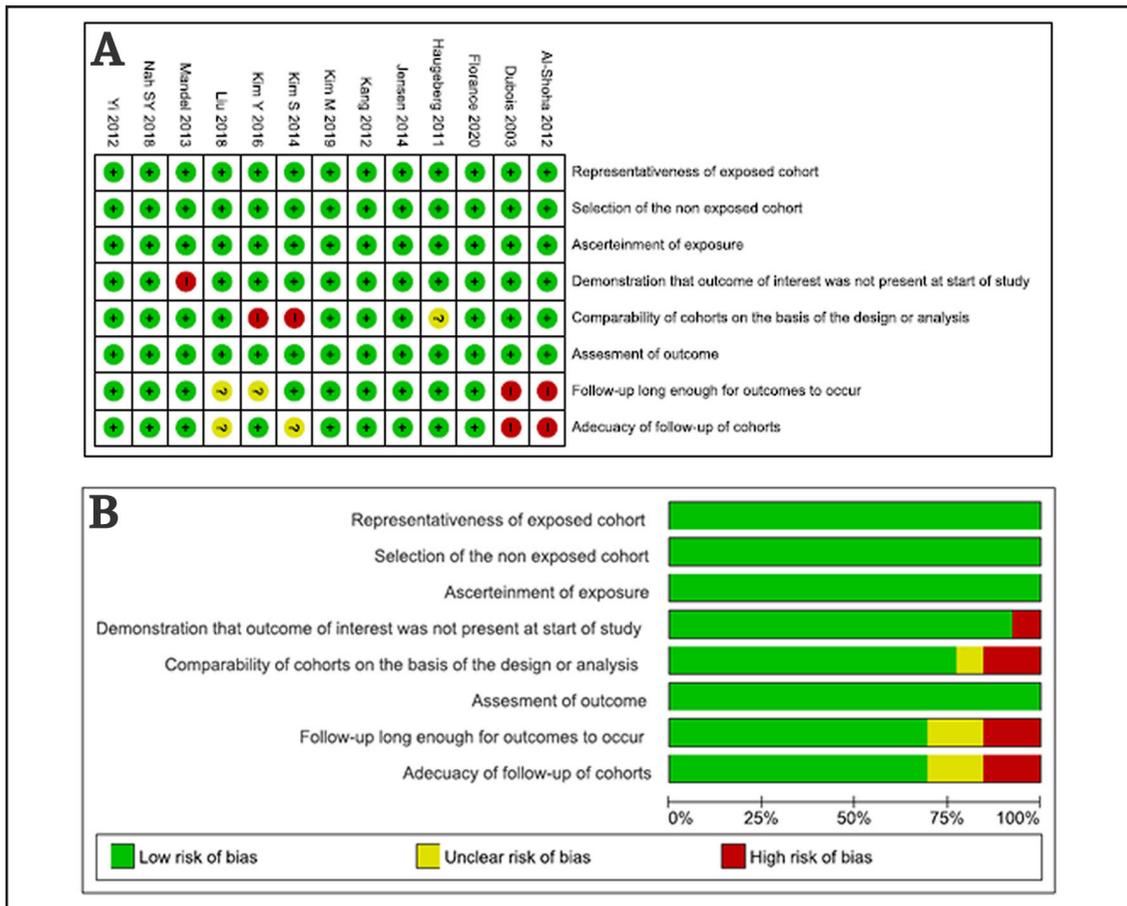


Figure 4. Quality assessment tool for cohort study's (Newcastle-Ottawa scale). **A. Risk of bias summary:** Reviewers' judgements about each risk of bias item for each included study. **B. Risk of bias graph:** Reviewers' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies. Green: Low risk of bias >7/9. Yellow: Unclear risk of bias <4/9. Red: High risk of bias <4/9.

and intra-articular GC, unlike oral GC, negatively affect bone loss or bone quality. However, these results should be interpreted with caution because only two studies could be meta-analyzed because of wide variation in selected outcomes, participants, comparators, and interventions among them. Longitudinal studies are needed to obtain more knowledge regarding the effect of ESI or intra-articular GC treatment on BMD and fragility fractures.

Author contributions: All authors have made substantial contributions to this work. MLB,

AB, MD, EG, CG, MSL, FB, and AS designed the study; MLB, LARS, IC, MCM, RA, and BP participated in the acquisition and analysis of the data, and all authors interpreted the resultant data. MLB and LRB drafted the manuscript, and all authors participated in the critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Declaration of interest: All authors have no conflicts of interest.

Received: May 2023
Accepted: September 2023

Appendix A

Table 1. Summary of findings of qualitative review.

Reference and Place	Study Design	Epidural Steroid Injection				Outcomes	Results
		Groups		Type of steroid Cumulative Dose (mg). Mean±SD	Age, years Mean±SD		
		Cases	Control				
Dubois EF, et al. 2003 Netherlands	Cross-sectional study. PM women and men with low back pain treated with ESI (MP minimal cumulative dose of 3 g).	Control: 14 men Case: 14 PM women, previously treated with multiple epidural MP deposits. The minimal cumulative MP dose received by all 28 subjects was 3 g.	68±9	54±9	MP Men: 7.76±4.23 Women: 8.50±3.13	Changes in BMD measured by DXA after ESI treatment in the LS (L2-L4), FN and TH.	No significant relationship were found in either the men or the women between the cumulative MP dose and the BMD of the LS, FN and TH.
Al-Shoiba A, et al. 2012. Detroit	Prospective observational study. PM women treated with ESI.	Control: 28 PM women pre ESI. Case: 28 post ESI PM women. Evaluated at 3 and 6 months post ESI.	>65 years Mean±SD not specified	>65 years Mean±SD not specified	Triamcinolone 80 mg/ml	Changes in BMD measured by DXA after ESI treatment in LS, FN, and TH. Changes in BSAP and serum CTX.	A single ESI adversely affects BMD of the hip. BSAP increased significantly from 3 to 6 months. The rise of CTX was not significant.
Kang SS, et al. 2012 South Korea	Retrospective study. PM women with low back pain treated with or without ESI. From July 2005 to June 2011.	Control: 48 patients who received non steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant without ESI. Case: 42 patients who received ESI more than 4 times, with a cumulative administered dose of triamcinolone > 120 mg.	63±1.2	62±1.8	Triamcinolone 212±32	Changes in BMD measured by DXA from baseline to one year after ESI treatment in the LS, FN and TH.	No difference in mean percentage change from baseline BMD between or within the groups treated with and without ESI.
Yi Y, et al. 2012 South Korea	Retrospective study. PM women with low back pain treated with ESI. From January 2009 to December 2011.	Control: 218 patients without VF. Case: 134 with VF.	74±5.2	65±7.3	Triamcinolone With VF: 178±169 Without VF: 158 ±124	Changes in BMD measured by DXA in the LS, FN, and TH according osteoporotic fractures and ESI.	No correlation between BMD and the mean number of ESIs, mean total dose of glucocorticoids, or mean duration of ESIs.
Mandel S, et al. 2013 Detroit.	Retrospective study. Patients older than 50 years with at least one lumbar ESI.	Control: 3000 matched patients without lumbar ESI with similar metabolic conditions. Case: 3415 patients with at least one lumbar ESI.	66.4±10.5	66.5±10.6		Vertebral Fractures	Increased risk of VF after increasing number of injections.
Kim S, et al. 2014. South Korea	Retrospective study. PM women with lower back pain treated with or without ESI. From July 2009 to December 2012.	Control: 40 patients who had received non-ESI medications. Case: 31 patients who had received >10 ESIs, with a cumulative triamcinolone dose >200 mg.	69±8.5	70±6.8	Triamcinolone 394±81	Changes in BMD measured by DXA after ESI treatment in the LS (L2-L4), FN, and TH.	Cases showed lower BMD in the FN and TH. The prevalence of osteoporosis and osteopenia were significantly higher in cases.
Kim YU, et al. 2016 Korea	Retrospective study. PM women with lower back pain treated with ESI and with or without AOM. From March 2010 to December 2015.	Control: 52 patients with ESI without any AOM. Case: 74 patients with ESI using while AOM.	69.51 ±5.98	67.38 ±6.25	Dexamethasone 9.73±6.35 (ESI + AOM) 8.94±4.78 (ESI only)	Changes in BMD measured by DXA after ESI treatment in the LS, FN, femoral trochanter, and TH.	There were no significant differences between baseline and post-treatment BMD absolute values in case group. In controls significant changes in the post-treatment BMD were observed in the FN and TH, but not in the LS.
Liu Y, et al. 2018 New York	Retrospective study. Patients with lumbar CT scan in the 5 years prior and ESI (at least three injections). From January 2011 to December 2016.	Control: 121 patients without ESI. Case: 121 patients who received three or more ESIs in the 5 years prior to their CT scans. (49% women)	66±14	65±14	Triamcinolone 340 mg (150-1400 mg) [median and range] Others: Betamethasone Dexamethasone	vBMD measured by QCT from T12 level through L5. Vertebral fracture	Higher cumulative dose was associated with lower vBMD at T12 to L5.



Nah SY, et al. 2018 Korea	Retrospective study. PM patients with at least one of the AOM. From January 2012 to December 2016.	Control: 294 patients. Case: 73 patients	71.84±6.6	70.46±7.7	Triamcinolone 78.3 SD Not specified	Changes of BMD and the effect of AOM after ESI.	ESI adversely affects BMD in PM women, and increase with the dose of steroids.
Kim M, et al. 2019 Korea	Retrospective study. PM women with osteoporosis who had received either ESI or medication for low back pain. From January 2006 to December 2012.	Control: 86 patients with medications for low back pain. Case: 86 patients with ESI. The treatments of osteoporosis in all the participants included bisphosphonates, calcium, and hormone replacement therapy.	67.4±8.0	67.8±8.1	Dexamethasone 31±9.4	Osteoporotic fractures in a 5-year period.	There were no significant differences in the prevalence of osteoporotic fracture between the 2 groups for any follow-up periods.
Intra-articular Steroid Injections							
Haugeberg G, et al. 2011 UK	Prospective study. RA patients with clinically active arthritis with 12 months of evaluation. Compare MTX alone or MTX and intra-articular MP into all joints	40 patients with RA with disease duration <12 months, with symmetrical polyarthritis affecting the metacarpophalangeal joints. In the first 3-month period the patients were randomized to receive either MTX alone or MTX and intra-articular MP into all joints with clinically active arthritis (defined as both tender and swollen). From 3 to 12 months, both groups received the same standard treatment with MTX and IAGC.	55.2±15.5 (MTX + IAGC)	53.3±15.7 (MTX)	Intra-articular MP Not described dose.	Changes in BMD measured by DXA in hands in early RA. Changes in LS and FN at 12 months.	IAGC given over 3 months protects against periaricular bone loss in inflamed finger joints in RA. A statistically significant loss in BMD was seen at the hand at 3, 6 and 12 months and at spine L2-4 and FN at 12 months.
Jensen TW, et al. 2014 Copenhagen	Prospective study. 160 patients with early, active RA, received MTX and ciclosporin or MTX alone. Both intra-articular betamethasone. ** In this study the data of the two arms of RA treatment were pooled and analyzed together.	According Z-score the population was divided in two groups: Case: 66 RA patients treatment with calcium, vitamin D and alendronate (when Z-score ≤0 in the FN or LS). Control: 71 RA patients with treatment with calcium and vitamin D but not alendronate.	57 (27-75) Median (range)	52 (20-74) Median (range)	Betamethasone Median (range) Case: 77 (14-357) Control: 70 (7-308)	Investigate the influence of alendronate and intra-articular betamethasone treatment on BMD, measured by DXA, changes in hand, LS and FN during 1 year. (CIMESTRA study).	During 1 year, bone changes in the LS and FN, though a trend in the hand, were negatively correlated to the cumulated intra-articular betamethasone doses only in the alendronate group patients.
Florence J, et al. 2019 Boston	Retrospective study. Patients undergone at least three medium or large joint (shoulder, hip or ankle) corticosteroid injections followed by a non-contrast abdominal CT from 2008 to 2018.	Case: 50 patients with IAGC: (15 patients underwent glenohumeral injections, 24 in hip, 10 in ankle, 1 patient in hip and glenohumeral). All of them had a CT within 5 years of the first injection. Control: 126 without corticosteroid injections and a CT.	69±14	69±13	Triamcinolone acetate MP acetate	Changes in trabecular density measured by QCT after repeated IAGC injections versus controls: 40-80 mg of triamcinolone or 40-80 mg of MP acetate.	No difference in trabecular density of L1 to L4 between cases and controls was found.

PM: Postmenopausal; ESI: Epidural Steroid Injection; MP: methylprednisolone; BMD: Bone Mineral Density; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; LS: Lumbar Spine; FN: Femoral Neck; TH: Total Hip; BSAP: bone specific-alkaline phosphatase; C-telopeptide of collagen I (CTX); VF: Vertebral Fracture; ESI: Epidural Steroid Injection; AOM: Anti-Osteoporotic Medication; CT: Computed tomography; vBMD: volumetric BMD; QCT: quantitative computed tomography; MTX: methotrexate; RA: rheumatoid arthritis (RA); IAGC: intra-articular glucocorticoid. **Jensen CIMESTRA study. ∞: non-ESI medications; (ie, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants). * AOM [bisphosphonates, calcium and vitamin D supplementation, selective estrogen receptor modulators (raloxifene, tamoxifen), hormone therapy].

Appendix B

Summary of findings outcomes osteopenia, osteoporosis, BMD, and fragility fractures.

Table 2. Summary of Findings: Outcome Osteopenia.

Reference	Number of participants. Comparison	Events in Case Group	Events in Control Group	Absolute Risk (%)		Relative Risk	RRR
				Risk in Cases	Risk in Controls		
Outcome: Osteopenia in Lumbar Spine							
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	6/14	6/14	42.9	42.9	1	0
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	15/42	18/48	35.7	37.5	0.95	0.05
Yi Y, et al.	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	38/134	92/218	28.4	42.2	0.67	0.33
Kim S, et al.	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	14/31	13/40	45.5	32.5	1.39	-0.39
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	40/74	29/52	54.1	55.8	0.97	0.03
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	26/73	105/294	35.6	35.7	1	0
Outcome: Osteopenia in Femoral Neck							
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	4/14	11/14	28.6	78.6	0.36	0.64
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	23/42	23/42	54.8	47.9	1.14	-0.14
Yi Y, et al.	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	51/134	133/218	38.1	61	0.62	0.38
Kim S, et al.	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	20/31	19/40	64.5	47.5	1.36	-0.36
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	42/74	21/52	56.8	40.4	1.41	-0.41
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	44/73	165/294	60.3	56.1	1.07	-0.07
Outcome: Osteopenia in Total Hip							
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	6/14	7/14	42.9	50	0.86	0.14
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	16/42	27/48	38.1	56.3	0.68	0.32
Yi Y, et al.	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	60/134	87/218	44.8	39.9	1.12	-0.12
Kim S, et al.	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	20/31	23/40	64.5	57.5	1.12	-0.12
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	39/74	27/52	52.7	51.9	1.02	-0.02
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	49/73	169/294	67.1	57.5	1.17	-0.17



Table 3. Summary of Findings: Outcome Osteoporosis.

Reference	Number of participants. Type of Study	Events in Case Group	Events in Control Group	Absolute Risk (%)		Relative Risk	RRR
				Risk in Cases	Risk in Controls		
Outcome: Osteoporosis in Lumbar Spine							
Dubois EF, et al	Case: 14 women Control: 14 men	5/14	0/14	35.7	0	-	-
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	21/42	23/48	50	47.9	1.04	-0.04
Yi Y, et al. *	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	91/134	82/218	67.9	37.6	1.81	0.81
Kim S, et al. **	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	11/31	8/40	35.5	20	1.77	-0.77
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	25/74	8/52	33.8	15.4	2.2	-1.2
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	39/73	180/294	53.4	61.2	0.87	0.13
Outcome: Osteoporosis in Femoral Neck							
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	6/14	0/14	42.9	0	-	-
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	9/42	11/48	21.4	22.9	0.94	0.06
Yi Y, et al.	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	64/134	17/134	47.2	7.8	6.12	-5.12
Kim S, et al. ***	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	9/31	4/40	29	10	2.90	-1.90
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	23/74	17/52	31.1	32.7	0.95	0.05
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	24/73	111/294	32.9	37.8	0.87	0.13
Outcome: Osteoporosis in Total Hip							
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	5/14	0/14	35.7	0	-	-
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	18/42	11/48	42.9	22.9	1.87	-0.87
Yi Y, et al. ****	Case (with fracture): 134 patients Control (without fracture): 218 patients	55/134	23/218	41	10.6	3.89	-2.89
Kim S, et al.	Case (ESI): 31 patients Control (No ESI): 40 patients	5/31	7/40	16.1	17.5	0.92	0.08
Kim Y, et al.	Case (ESI +AOM): 74 patients. Control (ESI only): 52 patients	19/74	10*52	25.7	19.2	1.34	-0.34
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	20/73	94/294	27.4	32	0.86	0.14

Table 4. Summary of Findings: Outcome Bone Mineral Density.

Reference	Groups and number of participants	Control Group Mean ±SD	Cases Group Mean ±SD	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	
Outcome: BMD in Lumbar Spine					
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	1.23±0.20 (g/cm ²)	1.00±0.19 (g/cm ²)	-0.23 [-0.37, -0.09]	0.002
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	0.772±0.221 (g/cm ²)	0.781± 0.260 (g/cm ²)	0.01 [-0.09, 0.11]	ns
Al-Shoha A, et al.	Control: 28 PM women pre ESI Case: 28 women post ESI Evaluation at pre ESI and at 6 months post ESI	1.082,0±0,155 (g/cm ²)	1.071,0±0,163 (g/cm ²)	-0.01 [-0.09, 0.07]	ns
Kim Y, et al.	Control: 52 patients with ESI but without AOM. Case: 74 patients with ESI and AOM.	0.69±6.94 % change	1.25±6.01 % change	0.56 [-1.77, 2.89]	ns
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients Both with anti-osteoporotic drugs At 2 years follow-up.	0.827 ± 0.101 (g/cm ²)	0.852 ± 0.118 (g/cm ²)	0.03 [-0.00, 0.05]	ns
Kim M, et al	Control (No ESI): 86 patients Case (ESI): 86 patients	0.806±0.12 (g/cm ²)	0.799±0.12 (g/cm ²)	-0.01 [-0.04, 0.03]	ns
Jensen TW, et al	Control: 71 patients without alendronate Case: 66 patients with alendronate	-1.8 % change	1.8 % change	Not estimated	p<0.01
Outcome: BMD in Femoral Neck					
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control (male): 14 men	0.92±0.12 (g/cm ²)	0.74±0.14 (g/cm ²)	-0.18 [-0.28, -0.08]	p<0.01
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	0.752±0.184 (g/cm ²)	0.749±0.205 (g/cm ²)	-0.00 [-0.08, 0.08]	ns
Al-shoha	Control: 28 PM women pre ESI Case: 28 women post ESI Evaluation at pre ESI and at 6 months post ESI	0,785±0,091 (g/cm ²)	0,774±0,094 (g/cm ²)	-0.01 [-0.06, 0.04]	ns
Kim Y, et al.	Control: 52 patients with ESI but without AOM. Case: 74 patients with ESI and AOM.	-1.48±3.84 % change	0.45±4.05 % change	1.93 [0.54, 3.32]	0.007
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients Both with anti-osteoporotic drugs At 2 years follow-up.	0.677 ± 0.093 (g/cm ²)	0.694 ± 0.105 (g/cm ²)	0.02 [-0.01, 0.04]	ns
Kim M, et al	Control (No ESI): 86 patients Case (ESI): 86 patients	0.615±0.10 (g/cm ²)	0.606±0.09 (g/cm ²)	-0.01 [-0.04, 0.02]	ns
Jensen TW, et al	Control: 71 patients without alendronate Case: 66 patients with alendronate	-2.2 % change	0.8 % change	Not estimated	p=0.02
Outcome: BMD in Total Hip					
Dubois EF, et al.	Case: 14 women Control: 14 men	0.98±0.12 (g/cm ²)	0.79±0.14 (g/cm ²)	-0.19 [-0.29, -0.09]	p<0.001
Kang SS, et al.	Case (ESI): 42 patients Control (No ESI): 48 patients	0.692±0.215 (g/cm ²)	0.686±0.235 (g/cm ²)	-0.01 [-0.10, 0.09]	ns
Al-shoha	Control: 28 PM women pre ESI Case: 28 women post ESI Evaluation at pre ESI and at 6 months post ESI	0,979±0,116 (g/cm ²)	0,961±0,112 (g/cm ²)	-0.02 [-0.08, 0.04]	ns
Kim Y, et al.	Control: 52 patients with ESI but without AOM. Case: 74 patients with ESI and AOM.	-2.23±4.52 % change	0.21±3.64 % change	2.44 [0.96, 3.92]	0.001
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients Both with anti-osteoporotic drugs At 2 years follow-up.	0.727 ± 0.103 (g/cm ²)	0.736 ± 0.093 (g/cm ²)	0.01 [-0.02, 0.03]	ns
Kim M, et al	Control: 71 patients without alendronate Case: 66 patients with alendronate	0.691±0.12 (g/cm ²)	0.673±0.14 (g/cm ²)	-0.02 [-0.06, 0.02]	ns



Table 5. Summary of Findings: Outcome Fragility Fractures.

Outcome: Osteoporotic Fractures							
Reference	Number of participants. Type of Study	Events in Case Group	Events in Control Group	Absolute Risk (%)		Relative Risk	RRR
				Risk in Cases	Risk in Controls		
Mandel S, et al.	Control: 3000 patients Cases: 3415 patients	Not described	Not described	-	-	1.21 (95% CI 1.08-1.30)	
Liu Y, et al.	Case (ESI): 121 patients Controls (No ESI): 121 patients	10/121	11/121	8.3	9.1	0.91	0.09
Nah SY, et al	Case (ESI +AOM): 73 patients Control (No ESI. Only AOM): 294 patients	20/72	74/294	27.4	25.2	1.09	-0.09
Kim M, et al	Control (No ESI): 86 patients Case (ESI): 86 patients	19 (vertebral) 2 (hip)	21 (vertebral) 4 (hip)	24.4 4.7	22.1 2.3	1.11 2	-0.11 -1

References

- Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2010;29(4):347-56.
- Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;61(1):7-16.
- Gado M, Baschant U, Hofbauer LC, Henneicke H. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:835720.
- Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture Risk in Oral Glucocorticoid Users: A Bayesian Meta-Regression Leveraging Control Arms of Osteoporosis Clinical Trials. *Osteoporosis Int* 2016;27:1709-18.
- Weitof T, Rönnelid J, Knight A, Lysholm J, Saxne T, Larsson A. Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(3):R129.
- Jüni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD005328.
- Johnston PC, Lansang MC, Chatterjee S, Kennedy L. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. *Endocrine* 2014;48(2):410-6.
- Al-Shoha A, Rao DS, Schilling J, Peterson E, Mandel S. Effect of epidural steroid injection on bone mineral density and markers of bone turnover in postmenopausal women. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(25):E1567-71.
- Stout A, Friedly J, Standaert CJ. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM R* 2019;11(4):409-19.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(1):1.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13.

12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;27(7414):557-60.
13. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-5.
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
15. Dubois EF, Wagemans MF, Verdouw BC, et al. Lack of relationships between cumulative methylprednisolone dose and bone mineral density in healthy men and PM women with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):12-7.
16. Kang SS, Hwang BM, Son H, Cheong IY, Lee SJ, Chung TY. Changes in bone mineral density in PM women treated with epidural steroid injections for lower back pain. *Pain Physician* 2012;15(3):229-36.
17. Yi Y, Hwang B, Son H, Cheong I. Low bone mineral density, but not epidural steroid injection, is associated with fracture in PM women with low back pain. *Pain Physician* 2012;15(6):441-9.
18. Mandel S, Schilling J, Peterson E, Rao DS, Sanders W. A retrospective analysis of vertebral body fractures following epidural steroid injections. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(11):961-4.
19. Kim S, Hwang B. Relationship between bone mineral density and the frequent administration of epidural steroid injections in PM women with low back pain. *Pain Res Manag* 2014;19(1):30-4.
20. Kim YU, Karm MH, Cheong Y, et al. Effect of Epidural Steroid Injection on Bone Mineral Density in PM Women According to Antiosteoporotic Medication Use. *Pain Physician* 2016;19(6):389-96.
21. Liu Y, Carrino JA, Dash AS, et al. Lower Spine Volumetric Bone Density in Patients with a History of Epidural Steroid Injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3405-10.
22. Nah SY, Lee JH, Lee JH. Effects of Epidural Steroid Injections on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Patients Taking Anti-Osteoporotic Medications. *Pain Physician* 2018;21(4):E435-E447.
23. Kim M, Yang YH, Son HJ, et al. Effect of medications and epidural steroid injections on fractures in PM women with osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16080.
24. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):184-7.
25. Jensen TW, Hansen MS, Hørslev-Petersen K, et al; Cimestra study group. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1123-9.
26. Florance J, Hemke R, Chang CY, Torriani M, Bredella MA. Effects of intra-articular corticosteroid injections on lumbar trabecular density. *Skeletal Radiol* 2020;49(5):787-93.



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

PANCREATITIS AGUDA EN EL ESCENARIO DE HIPERCALCEMIA POR HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Oscar D. Lucero* y Juan C. Salgado

Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: describir el caso de un paciente con pancreatitis aguda secundaria a hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario. Esta es una causa poco frecuente de pancreatitis, asociada a morbimortalidad significativa en caso de no ser diagnosticada oportunamente

Caso clínico: un hombre de 44 años, con antecedente de pancreatitis de presunto origen biliar que había requerido previamente colecistectomía, consultó por dolor abdominal y náuseas. Los estudios complementarios fueron compatibles con un nuevo episodio de pancreatitis aguda. Presentaba hipercalcemia y hormona paratiroidea (PTH) elevada, configurando hiperparatiroidismo primario. La gammagrafía informó hallazgos compatibles

con adenoma paratiroideo. Se inició tratamiento con reanimación hídrica y analgesia con adecuada disminución de calcio sérico y resolución de dolor abdominal. Después de la paratiroidectomía se logró normalizar los niveles de calcio y PTH.

Discusión: la pancreatitis aguda es una condición potencialmente fatal, por lo que la sospecha de causas poco frecuentes como la hipercalcemia debe tenerse en cuenta. El tratamiento de la hipercalcemia por adenoma paratiroideo se basa en reanimación hídrica adecuada y manejo quirúrgico del adenoma, con el fin de evitar recurrencia de pancreatitis y mortalidad.

Palabras clave: pancreatitis, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, Tc-99m sestamibi, reporte de caso.

*E-mail: oscardavidlucero21@gmail.com

Abstract

Introduction: we describe the case of a patient with acute pancreatitis secondary to hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. This is a rare cause of pancreatitis associated with significant morbidity and mortality if not diagnosed in time.

Clinical case: a 44-year-old man with a history of pancreatitis of presumed biliary origin, which had previously required cholecystectomy, consulted for abdominal pain and nausea. The laboratory findings were compatible with a new episode of acute pancreatitis. He presented hypercalcemia and an elevated parathyroid hormone (PTH), configuring primary hyperparathyroidism. Scintigraphy was performed, yielding findings compatible

with parathyroid adenoma. Treatment with fluid resuscitation and analgesia was started, resulting in an adequate decrease in serum calcium and resolution of abdominal pain. After parathyroidectomy, calcium and PTH levels were normalized.

Discussion: acute pancreatitis is a potentially fatal condition; therefore the suspicion of rare causes, such as hypercalcemia, should be considered. The treatment of hypercalcemia due to parathyroid adenoma is based on adequate fluid resuscitation and surgical management of the adenoma, to avoid recurrence of pancreatitis and death.

Keywords: pancreatitis, hypercalcemia, hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, tc-99m sestamibi, case report.

Introducción

La pancreatitis es una afección inflamatoria del páncreas potencialmente fatal, con una mortalidad general hasta del 20%.¹ La incidencia mundial de pancreatitis aguda oscila entre 5 y 80 por 100.000 habitantes.² Los cálculos biliares (40%) y el consumo crónico de alcohol (30%) son responsables de la mayoría de los casos. Otras causas menos frecuentes de pancreatitis aguda se enumeran

en la Tabla 1. La hipercalcemia debe incluirse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal recurrente por pancreatitis (menos del 1%).³

La asociación entre hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario requiere un abordaje clínico-serológico con perfil fosfocálcico e imagenológico para identificar la etiología y definir un manejo quirúrgico que prevenga la recurrencia de pancreatitis.

Tabla 1. Causas de pancreatitis.

Obstructiva (cálculos biliares, obstrucción extrínseca por masas, ganglios)
Alcohólica
Idiopática
Hereditaria/genética (genes de susceptibilidad como PRSS1, SPNIK1, CTSC y CFTR)
Inducida por fármacos (hidroclorotiazida, azatioprina, sulfonamidas, sulfasalazina, 6-mercaptopurina, ácido valproico)
Iatrogénica (post-CPRE, poscirugía abdominal/cardíaca, posbiopsia hepática)
Infecciosa (virus Coxsackie, echovirus, parotiditis, hepatitis, áscaris, malaria, <i>Leptospira</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Mycoplasma</i>)
Hipertrigliceridemia/hipercalcemia
Autoinmune
Otros: traumatismo, embarazo, isquemia CPRE colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Fuente: Adaptada de Leppäniemi A. y cols., 2019²



Caso clínico

Hombre de 44 años, con antecedente de pancreatitis de presunto origen biliar con requerimiento previo de colecistectomía, consultó por cuadro de 1 día de dolor abdominal de tipo cólico, de intensidad 7/10 en la escala análoga del dolor, irradiado a hipocondrio derecho y región lumbar y asociado con náuseas, sin emesis. Al examen físico estaba taquicárdico (FC 120 latidos/minuto), afebril, normotenso, sin ictericia y con dolor en hipocondrio derecho. Por sospecha de coledocolitiasis residual se tomó ecografía hepatobiliar que evidenció una vía biliar de tamaño normal con un diámetro de 6 mm, y estudios de función hepática con transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina normales, pero con presencia de amilasa y lipasa aumentadas de 2923,6 U/l (valor de referencia hasta 300 U/l) y 921,3 U/l (valor de referencia hasta 300 U/l), respectivamente, configurando un nuevo episodio de pancreatitis aguda. Con el fin de descartar complicaciones locales y daño orgánico multisistémico se indicaron exámenes de función renal, lactato y gases arteriales, los cuales fueron normales. Por lo tanto, se consideró que el paciente cursaba con pancreatitis aguda leve, según el puntaje de Marshall modificado.⁴

Se ampliaron estudios para discernir la causa de la pancreatitis con triglicéridos normales, pero con un calcio inicial de 12,8 mg/dL (valor de referencia 8,2-10,1 mg/dL). El resto de perfil fosfocálcico era compatible con un hiperparatiroidismo primario, dada la presencia de hormona paratiroidea (PTH) elevada de 448,3 pg/mL (valor de referencia 15,0-68,3 pg/mL) e hipofosfatemia con un fósforo de 2,1 mg/dL (2,5- 4,5 mg/dL).

Se inició tratamiento con hidratación intravenosa con solución salina al 0,9%, evitando sobrecarga hídrica y edema pulmonar, y manejo analgésico con hidromorfona intravenosa logrando resolución de la deshidratación y el dolor. A las 48 horas se inició hidratación por vía oral de manera progresiva, con buena tolerancia.

Se realizó un estudio de gammagrafía de paratiroides con administración de 10 millicurios (mCi) de sestamibi-tecnecio 99 (Tc-99) (Figura 1) que mostró un foco de intensa hipercaptación, situado adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, que presentaba un lavado más lento que el resto del parénquima tiroideo en la imagen tardía, compatible con adenoma de paratiroides.

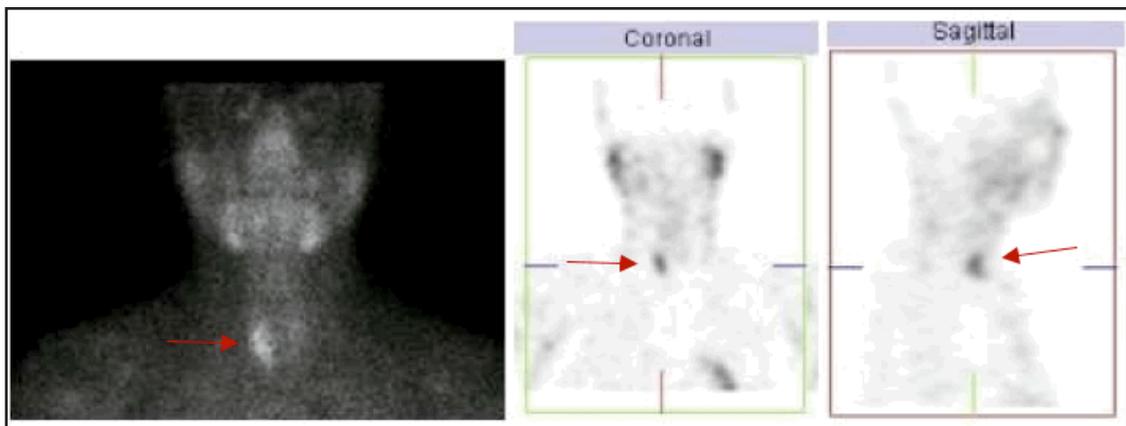


Figura 1. Gammagrafía de paratiroides con tecnecio (Tc-99m). Presencia de concentración progresiva del material con una mayor captación del trazador, en una lesión de tejido blando que se proyecta adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho. Hallazgo compatible con adenoma paratiroideo inferior derecho (flechas).

La ecografía de cuello (Figura 2) encontró una lesión heterogénea de predominio hipoeoico, con zonas de degeneración quística, bordes bien definidos, adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho de 29 × 13 mm, compatible con adenoma paratiroideo en el polo inferior derecho.

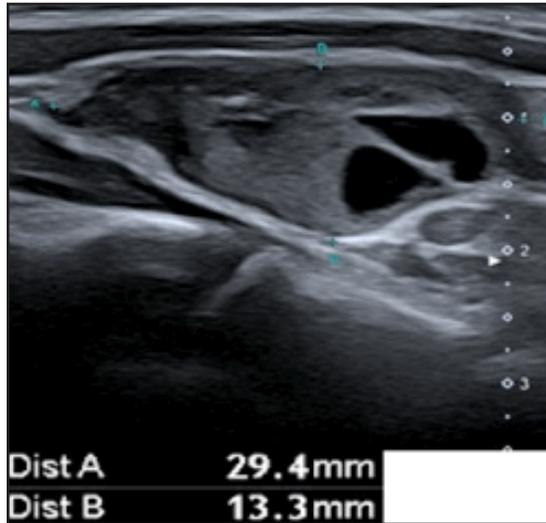


Figura 2. Ecografía de cuello: lesión heterogénea con zonas de degeneración quística adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho de 29 × 13 mm.

La evolución fue satisfactoria, con resolución de la pancreatitis y descenso de los niveles de calcio sérico con la reanimación hídrica. Posteriormente se llevó a cabo paratiroidectomía derecha con anatomía patológica

compatible con adenoma paratiroideo. Los niveles de calcio y PTH se normalizaron después de la cirugía (Tabla 2).

Discusión

La pancreatitis aguda debida a hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario (HPP) es infrecuente. La pancreatitis aguda se informa en el 3-15% de los pacientes con HPP,⁵ y se cree que es causada por el aumento de la conversión intrapancreática de tripsinógeno a tripsina inducida por la hipercalcemia, lo que lleva a daño pancreático.⁶ También se sugiere como mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis aguda en HPP el depósito de calcio en el conducto pancreático, seguido de obstrucción y activación enzimática intraductal.⁷ El calcio es un segundo mensajero intracelular importante en las células acinares, que inicia la liberación de enzimas a través de cascadas de fosforilación. Los niveles elevados de calcio extracelular debidos al HPP pueden aumentar la señalización del calcio intracelular y activar las proteínas dependientes del calcio, como la calcineurina, así como las proteasas pancreáticas (especialmente la tripsina) que lleva al inicio de la cascada inflamatoria pancreática.⁸

La presencia de hipercalcemia junto con niveles elevados o inapropiadamente altos de PTH es la clave para el diagnóstico de HPP.⁹ En el 90% de los casos, la causa más común de HPP es la presencia de un adenoma único (80-85% de los casos) o, menos frecuentemente, por múltiples adenomas (4%

Tabla 2. Calcio y PTH antes y después de paratiroidectomía

Paraclínico	Ingreso en urgencias	Luego de reanimación hídrica	Posterior a paratiroidectomía derecha
Calcio en suero (mg/dL)	12,8	11,9	9,4
Hormona paratiroidea (pg/mL)	448,3	440,2	45,2



de los casos). La hiperplasia multiglandular se presenta en el 10-15% y el carcinoma de paratiroides en menos del 1% de los casos.¹⁰ Aunque la mayoría de HPP es esporádica, es esencial estar alerta a la historia familiar y a signos asociados a endocrinopatías como feocromocitoma, tumores hipofisarios o carcinoma medular de tiroides, vistos en la neoplasia endocrina múltiple.¹¹

Algunos pacientes sufren dos o más ataques de pancreatitis antes de que se haga un diagnóstico de HPP. Los pacientes con hipercalcemia por HPP pueden presentar un cuadro clínico descrito como “cálculos, huesos y gemidos” haciendo referencia a cálculos renales, síntomas musculoesqueléticos, un estado de ánimo deprimido y dolor abdominal. El aumento de los niveles de calcio puede conducir a complicaciones graves, que varían desde intervalo QT acortado hasta fibrilación ventricular y coma.¹²

Una vez hecho el diagnóstico serológico de HPP se debe complementar con los estudios por imágenes, como el ultrasonido y la gammagrafía de paratiroides con tecnecio (Tc-99m). La ecografía de paratiroides puede detectar un adenoma con facilidad, cuando es mayor de 1 cm, como una masa bien circunscripta hipoecogénica y homogénea a la glándula tiroides circundante, con vascularización periférica. Estas lesiones pueden presentarse como nódulos ovalados, poligonales o triangulares, bien definidos y situados posteriormente al polo superior o inferior de ambos lóbulos tiroideos, aunque los adenomas de mayor tamaño pueden ser multilobulados, presentar calcificaciones o mostrar degeneración quística. La sensibilidad de la ecografía varía del 70 al 81%.¹³ La gammagrafía Tc-99m es una técnica de imagen de medicina nuclear que se basa en diferente tasa de lavado de sestamibi de la tiroides en comparación con el lavado más lento en el tejido paratiroideo hiperactivo.¹⁴ El Tc-99m marcado con sestamibi tiene una alta afinidad por las mitocondrias de la paratiroides y, por lo tanto,

tiene una absorción prolongada y ávida en adenomas. Aunque no puede diferenciar las lesiones benignas de las malignas, ayuda a identificar la presencia de paratiroides ectópicas, recurrencia local o metástasis a distancia en casos de carcinoma paratiroideo.¹⁴). La imagen típica del adenoma de paratiroides consiste en hipercaptación focal en la imagen temprana con lavado lento del radiotrazador en la imagen tardía.¹⁴

En caso de pancreatitis leve, la gran mayoría de los pacientes se recupera con medidas conservadoras. Se recomienda no administrar nada por vía oral durante al menos 24 horas y adecuado control analgésico donde se prefiere el uso de medicamentos opioides intravenosos como morfina, fentanilo e hidromorfona, los cuales son eficaces y seguros. Dado que el tercer espacio conduce a hipovolemia, la piedra angular del tratamiento para preservar el volumen intravascular es la reanimación con líquidos intravenosos. La reanimación con Ringer-lactato está contraindicada porque contiene calcio.¹⁵

La presencia de HPP no altera el tratamiento agudo de los episodios de pancreatitis. Una vez resuelto, los pacientes deben someterse a una paratiroidectomía electiva para tratar definitivamente el HPP. La mayoría de los informes publicados tienen un seguimiento aproximado de solo dos años. A pesar de este corto período, hubo una reducción del 42 al 100% en las tasas de recurrencia de la pancreatitis.¹⁶

Los puntos de aprendizaje de este caso incluyen: los niveles séricos de calcio deben estimarse como parte del estudio de rutina de la pancreatitis aguda; en pacientes con pancreatitis aguda se deben explorar causas raras, cuando se ha descartado origen biliar o alcoholismo; el tratamiento médico y quirúrgico combinado sigue siendo la piedra angular en el tratamiento del hiperparatiroidismo asociado a pancreatitis aguda. El diagnóstico y tratamiento temprano pueden prevenir la recurrencia y las complicaciones adicionales de la pancreatitis.

Conclusión

Presentamos un caso raro de adenoma paratiroideo, que presentó pancreatitis aguda como su manifestación inicial. La reanimación y estabilización con medidas antihipercalcémicas, incluida la hidratación y la calciuresis forzada, seguidas de cirugía, constituyen el pilar del tratamiento en pacientes con hiperparatiroidismo primario. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la afección subyacente pueden prevenir la recurrencia de la pancreatitis.

Agradecimientos: al Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio.

Financiamiento: la presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consentimiento informado: se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este artículo.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: septiembre 2023

Referencias

1. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, et al. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. *J Med Life* 2016;9(4):413. PMID: 27928447.
2. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;14(1):1-20. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
3. Misgar RA, Bhat MH, Rather TA, et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest* 2020;43(10):1493-8. doi: 10.1007/s40618-020-01233-5. PMID: 32253728.
4. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007. PMID: 7587228.
5. Desmedt V, Desmedt S, D'heygere E, et al. Hypercalcemia induced pancreatitis as a rare presentation of primary hyperparathyroidism. *Acta Gastroenterol Belg* 2021;84(2):367-70. doi: 10.51821/84.2.367. PMID: 34217190.
6. Arora S, Singh P, Verma R, et al. Primary Hyperparathyroidism Masquerading as Acute Pancreatitis. *Horm Metab Res* 2021;53(6):377-81. doi: 10.1055/a-1495-5573. PMID: 34154028.
7. Arya AK, Bhadada SK, Mukherjee S, et al. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res* 2018;148(6):721-7. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_353_16. PMID: 30778006.
8. Rashmi KG, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis: An institutional experience with review of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2022;13(4):47-56. doi: 10.4292/wjgpt.v13.i4.47. PMID: 36051178.
9. Turner JJO. Hypercalcaemia presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17(3):270-3. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-270. PMID: 28572230.
10. Lala M. Management of Primary Hyperparathyroidism. *Indian J Surg Oncol* 2022;13(1):143-51. doi: 10.1007/s13193-021-01319-3. PMID: 35462664.
11. Abdullah M. Pancreatitis in primary



- hyperparathyroidism. *Med J Malaysia* 2003;58(4):600-3. PMID: 15190638.
12. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018;379(11):1050-9. doi: 10.1056/NEJMcp1714213. PMID: 30207907.
 13. Tiwari AK, Kumar V, Yadav DP, et al. Hypercalcemia an enigmatic cause of acute pancreatitis. *J Clin Transl Res* 2022;8(3):176-80. PMID: 35813897.
 14. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007;48(7):1084-9. doi: 10.2967/jnumed.107.040428.
 15. Sudharshan M, Kumaran R, Sundaramurthi S, et al. Acute Pancreatitis as the Index Manifestation of Parathyroid Adenoma. *Cureus* 2021;13(8):e16948. doi: 10.7759/cureus.16948. PMID: 34513516
 16. Bai HX, Giefer M, Patel M, et al. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(8):656-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
-

CARTA AL EDITOR / Letter to Editor

AFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS POR COVID-19 LARGO: RECOMENDACIONES PARA PROGRAMAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DIRIGIDOS AL ADULTO MAYOR

Brian Johan Bustos-Viviescas¹, Rafael Enrique Lozano Zapata², Carlos Enrique García Yerena³

¹Centro de Comercio y Servicios, SENA Regional Risaralda. Pereira, Colombia.

²Universidad de Pamplona. Cúcuta, Colombia.

³Corporación Universitaria de la Costa. Barranquilla, Colombia.

Estimado editor:

A pesar de que ya han pasado algunos años del inicio de la pandemia por COVID-19, los diferentes estudios sugieren en forma no concluyente, que la afección muscular de los pacientes que han superado la enfermedad, al igual que las secuelas a largo plazo,¹ afectan en especial a los adultos mayores y generan mayor sintomatología musculoesquelética de forma prolongada.²

Es difícil conocer la incidencia del COVID-19 en los adultos mayores y más aún cuando se da en los sujetos de forma prolongada. En el ámbito clínico se considera una enfermedad nueva; en muchos casos –a través de otras afecciones como pueden ser las virales o bacterianas– se sabe que generan consecuencias en el organismo a largo plazo.³ Asimismo, las afecciones en estos pacientes y en especial esta enfermedad dan lugar a complicaciones reumáticas, debido a que en el sistema inmunitario del organismo se producen diferentes alteraciones, lo cual conlleva daños o secuelas en otras partes del organismo.⁴ Por lo cual, aquellos adultos mayores con complicaciones reumáticas previas al COVID-19 pueden presentar una alta prevalencia de complicaciones musculoesqueléticas.

Teniendo en cuenta las diferentes fuentes que se conocen por medio de la literatura y

los organismos internacionales, encontramos que el síndrome pos-COVID-19 en adultos mayores se manifiesta de forma prolongada en un 9,3% de los casos;⁵ de igual manera se han encontrado sintomatologías persistentes en adultos,⁶ que influyen especialmente en las mujeres y de edad avanzada.⁷ Una muestra de la problemática actual a nivel de salud pública se encuentra en los programas de atención primaria para adultos mayores con casos de COVID largo.

Debido a lo incierto de la enfermedad por COVID-19 y más aún cuando es prolongado, al observar las diferentes repercusiones que tiene sobre la población, en especial los adultos mayores, los cuales quedan expuestos debido a sus diferentes enfermedades de base, se deben generar recomendaciones de atención primaria e inmediata, para poder prevenir y reducir los riesgos de la enfermedad, y así establecer políticas en la salud pública de forma oportuna.⁸

De esta manera, la atención a estos pacientes debe ser prioritaria. En muchos centros de salud recurren a estrategias para reducir la complejidad de la enfermedad, que resultan eficaces cuando llegan a los pacientes de forma remota o virtual, tanto atendiendo directamente en sus hogares, como también distribuyendo los medicamentos. Así logran



minimizar los riesgos por la enfermedad, siendo de esta forma accesibles en diferentes sitios, para la atención de la población en general.⁹

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, esta enfermedad denominada COVID-19 prolongado, debe diagnosticarse de forma prioritaria en la población del adulto mayor, para minimizar la sintomatología persistente, con la participación de un grupo multidisciplinario, para adoptar las medidas oportunas y un adecuado tratamiento,¹⁰ y lograr así una atención individualizada con una serie de pautas que generen impacto positivo sobre el paciente. Se deben tener en cuenta su nutrición, actividad física y estimulación cognitiva; de esta manera se interviene de forma oportuna por medio de estos programas de atención prioritaria hacia el adulto mayor, el cual tiene la complejidad de exponerse a la sintomatología grave y prolongada del COVID-19. Contar con medios remotos permite apoyar al paciente en estos casos¹¹ de una manera eficiente al atenderlos no solamente para diagnosticar, sino también para tratar la enfermedad, aliviando las diferentes sintomatologías musculoesqueléticas, neurológicas y de dolor, esto con un grupo multidisciplinario que brinda una atención más oportuna.¹²

El sistema de salud en varios países de

América Latina no ha podido satisfacer completamente la demanda de los pacientes generados por el COVID-19, y son los adultos mayores los sujetos más vulnerables de la población, debido a que muchos presentan enfermedades de base que terminan complicando de manera significativa su calidad de vida y que pueden ser observadas en la obtención de síntomas como intenso dolor, disminución de la locomoción, dolores musculares, complicaciones cardiorrespiratorias, metabólicas y/o reumatológicas, entre otros. Por lo anterior, se recomienda la oportuna intervención de cada uno de estos sujetos, de manera integral, interdisciplinaria y eficaz, generando programas de acompañamiento continuo y sistemático que permitan no solo la consulta personal, sino también virtual, gracias a los cuales los adultos mayores puedan tener acceso a profesionales de salud cualificados y además a medicamentos adecuados que contribuyan en la mejora de su control, a la mejora y mantenimiento de la salud.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: septiembre 2023

Referencias

1. Ali AM, Kunugi H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(4):372. DOI: 10.3390/medicina57040372
2. Montes-Ibarra M, Oliveira CLP, Orsso CE, Landi F, Marzetti E, Prado CM. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. *Clin Geriatr Med* 2022;38(3):545-57. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.004
3. Fung KW, Baye F, Baik SH, Zheng Z, McDonald CJ. Prevalence and characteristics of long COVID in elderly patients: An observational cohort study of over 2 million adults in the US. *PLoS Med* 2023;20(4):e1004194. DOI:10.1371/journal.pmed.1004194
4. Fedorchenko Y, Zimba O. Long COVID in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol*

- Int* 2023;43(7):1197-207. DOI: 10.1007/s00296-023-05319-0
5. Sathyamurthy P, Madhavan S, Viswanathan P. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus* 2021;13(8):e17189. doi:10.7759/cureus.17189
 6. Daitch V, Yelin D, Awwad M, Guaraldi G, Milić J, Mussini C, et al. Characteristics of long-COVID among older adults: a cross-sectional study. *Int J Infect Dis* 2022;125:287-93. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.09.035
 7. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open* 2022;5(10):e2238804. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38804
 8. Salci MA, Carreira L, Baccon WC, et al. Perceived quality of life and associated factors in long COVID syndrome among older Brazilians: A cross-sectional study [published online ahead of print, 2023 Jan 21]. *J Clin Nurs* 2023;10.1111/jocn.16618. DOI: 10.1111/jocn.16618.
 9. Zhu Y, Liu Y, Jiang H. Geriatric Health Care During the COVID-19 Pandemic: Managing the Health Crisis. *Clin Interv Aging* 2022;17:1365-78. DOI: 10.2147/CIA.S376519
 10. Mansell V, Hall Dykgraaf S, Kidd M, Goodyear-Smith F. Long COVID and older people. *Lancet Healthy Longev* 2022;3(12):e849-e854. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00245-8
 11. Rodríguez-Sánchez I, Rodríguez-Mañas L, Laosa O. Long COVID-19: The Need for an Interdisciplinary Approach. *Clin Geriatr Med* 2022;38(3):533-44. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.005
 12. Goldman JG, Merkitich D, Brewington D, Peirce H, Rho M, Jayabalan P, et al. Patient experiences receiving rehabilitation care via telehealth: Identifying opportunities for remote care. *Front Rehabil Sci* 2023;4. DOI: 10.3389/fresc.2023.1049554
-



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)