

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 16, Nº 1 - enero / abril 2020

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
www.osteologia.org.ar



NUESTRA MISIÓN *es servir a los pacientes*

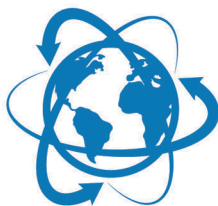
A lo largo de más de 40 años lideramos el potencial de la biotecnología a través de la investigación, el desarrollo, la producción y la distribución de terapias biológicas innovadoras.

Pioneros en biotecnología

Corporativo Global
Thousand Oaks
California, USA



Presente en
+100
países



+20.000
empleados a nivel
mundial



+40
años de historia innovando
en biotecnología



+200
ensayos clínicos globales
puestos en marcha



+20
millones de pacientes
tratados a nivel mundial



Desarrollamos la
primera proteína
recombinante
humana: la
eritropoyetina

13 modalidades
de investigación,
el conjunto más
amplio de la
industria

19 productos
innovadores
comercializados
mundialmente,
10 biosimilares en
nuestro portafolio*

Comprometidos
en la investigación
de **terapias**
innovadoras y
producción
de alta calidad

CON PRESENCIA EN 6 ÁREAS TERAPÉUTICAS A NIVEL GLOBAL



Oncología
Hematología



Inflamación



Salud Ósea



Nefrología



Neurociencia



Enfermedad
Cardiovascular

*No todos los productos están aprobados y comercializados en Argentina. Para mayor información contactar a: infomed@amgen.com

Material exclusivo para profesionales de la salud

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L. Italia 415, 2º Piso
B1638 BMC, Vicente López, Buenos Aires, Argentina | www.amgen.com.ar



Para mayor información, acceda a: www.amgenpipeline.com/pipeline, www.amgen.com, www.amgenscience.com, www.amgenhistory.com

Osteofortil®
Teriparatida

Reconstruimos mucho más
que los huesos.

PRIMER AGENTE OSTEOFORMADOR APROBADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE FRACTURA.

**TERIPARATIDA,
ÚNICO AGENTE
OSTEOANABÓLICO**



Osteofortil®
Teriparatida

Osteofortil® estimula preferentemente la actividad osteoblástica sobre la osteoclástica generando la formación nueva de hueso.

Gran eficacia en la reducción de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales.

Osteofortil® reduce significativamente el riesgo de fracturas.¹

84%

Reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales.²

53%

Reducción de riesgo de fractura no vertebral.²

94%

Reducción del riesgo de múltiples fracturas vertebrales.²

62%

Reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en las principales localizaciones.²

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 30 jeringas prellenadas con 20 mcg de teriparatida cada una. **INDICACIONES:** Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa. Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa. Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica. Mujeres mayores de 65 años con Tscore <-2.5 y fractura vertebral previa.

Bio
es Vida®

Programa de Servicio al Paciente

☎ 0800-666-2527

📞 (011) 3893-3040

www.bioesvida.com.ar

TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

Todos los
beneficios de
la Vitamina D3
en LIQUIDCAP

ÚNICA PRESENTACIÓN
3
CÁPSULAS



PRIMERO Y ÚNICO EN SU TIPO EN EL PAÍS

NUEVA LIQUIDCAP

TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN VITAMINA D3

PRÁCTICA

Fácil administración.

PRECISA

Dosis exacta,
no quedan remanentes.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Fácil de ingerir, se evita el gusto.

ESTABILIDAD MEJORADA

Menor permeabilidad al oxígeno,
mayor protección de la Vitamina D3.

ALTA PUREZA

Por la no utilización de agua ni
calor en el proceso productivo.

ABSORCIÓN OPTIMIZADA

En sólo 10 minutos promedio
se disuelve el 80% de la dosis.

ENVASES CONTENIENDO 1 Y 3 CÁPSULAS DURAS





DOMECQ & LAFAGE

Laboratorios Clínicos

Nuestra Prioridad es el paciente



Más de 60 años en el área de la salud en la Argentina,
centrado en el bienestar, en la seguridad del paciente
y en la asistencia a la comunidad médica.



Cantidad de **PACIENTES**
atendidos por día

1.000



Cantidad de **PRÁCTICAS**
informadas mensualmente

190.000



Tiempo de **RESPUESTA**
para rutina ambulatoria

24 hs.



Tiempo de **RESPUESTA**
para urgencias en el
Hosp. Alemán

1 hora

Sedes

Hospital Alemán
Av. Pueyrredón 1640
Tel.: 4827.7000

Recoleta
Paraná 1395
Tel.: 4811.5566

Villa Devoto
Av. Seguro 2127
Tel.: 4566.5734

Villa Urquiza
La Pampa 5017
Tel.: 4523.6936

Villa del Parque
Helguera 2880
Tel.: 4822.1008

Ramos Mejía
Alsina 520
Tel.: 4654.7120

Martínez
Pje. Lamarca 383
Tel.: 4793.3191

www.labdl.com.ar

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.



LUNAR®
enCORE
Nueva Versión 18



3D-SHAPER

TBS ^{3 en 1} **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



Mario Sanzano
“Amanecer de primavera”, 2017.
Óleo sobre lienzo, 20x40 cm.
Galería Zurbarán

VOL. 16, Nº 1

enero /abril 2020

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

www.osteologia.org.ar

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. 16, Nº 1

enero / abril 2020

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

www.osteologia.org.ar

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. Battaglini

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.

Marilía 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.

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.

Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

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 2019-2020

Presidente

Dr. Lucas Brun

Vicepresidente

Dra. Gabriela Picotto

Secretaria

Dra. Lorena Brance

Tesorera

Dra. Paula Rey

Vocales

Dra. María Belen Zanchetta

Dra. Graciela Mabel Brito

Dra. Diana González

Dra. María Diehl

Dra. Elisa Cambiazzo

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dr. Jorge Jacobo

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 16, Nº 1, enero / abril 2020

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Síndrome metabólico y masa ósea

Metabolic syndrome and bone mass

Ariel Sánchez

7

Comentario editorial

Editorial comment

Emilio J. A. Roldán

10

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Recidiva del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en diálisis luego de la paratiroidectomía

Recurrence of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients after parathyroidectomy

Betiana Mabel Perez, Ariela Verónica Kitaigrodsky, María Diehl, Guillermo Rosa-Diez, Marcelo Figari, Andrea Kozak, Luisa Carmen Plantalech

12

Demostración original de la interferencia de los efectos modeladores corticales expansivos de un entrenamiento sobre los de otro ulterior (La modelación 'marca el terreno' para la remodelación)

Original demonstration of the interference of the expansive cortical modeling effects of one training on those of another further training (Modeling 'sets limits' for remodeling)

Leandro Pisani, Nicolás Pilot, Sergio Lüscher, Leandro Mackler, Laura Marcela Nocciolino, José Luis Ferretti, Gustavo Roberto Cointy, Ricardo Francisco Capozza

26

La exposición prenatal a fluoruro induce cambios en la porción coronal de la cripta ósea y altera la erupción dental en crías lactantes

Prenatal fluoride exposure induces changes in the coronal portion of bony crypt and alters dental eruption in suckling rats

Victoria Interlandi, Pablo Fontanetti, Andrea Delgado, Rubén Ponce, Raquel Gallará, Viviana Centeno

35



ACTUALIZACIONES / Review

¿A qué pregunta responde “el hueso”? Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica (hueso y huesos, del big-bang a la osteoporosis)

To which question is ‘bone’ the answer? A matter of structural directionality and biological organization (bone and bones, from the big bang to osteoporosis)

José Luis Ferretti, Nicolás Pilot, Leandro Pisani, Sergio Lüscher, Leandro Mackler, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

47

Nuevos avances en el conocimiento de la historia natural de la displasia fibrosa

News advances in the knowledge of natural history of the fibrous dysplasia

Silvina Mastaglia, Diana González, Beatriz Oliveri

67

REPORTE DE CASOS / Case Report

Hipoparatiroidismo y calcificaciones cerebrales: reporte de caso

Hypoparathyroidism and brain calcifications: a case report

Luis Agustín Ramírez Stieben, Noelia Andrea Pellizzon

77

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines

83

EDITORIAL / *Editorial*

SÍNDROME METABÓLICO Y MASA ÓSEA

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de factores de riesgo asociados a la diabetes, la obesidad central y la enfermedad cardiovascular. La definición hecha por el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) en 2001 requería la presencia de por lo menos 3 de 5 de los siguientes factores de riesgo: circunferencia abdominal mayor de 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres, trigliceridemia de 150 mg/dl o más, colesterol HDL de 40 mg/dl o menor en varones y de 50 mg/dl o menor en mujeres, presión arterial de 130/85 mm Hg o mayor y glucemia en ayunas de 110 mg/dl o mayor.¹

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos han hallado una asociación entre el SM y la osteopenia. Esto ha llamado la atención de los investigadores, ya que una noción clásica es que a mayor índice de masa corporal (IMC) suele encontrarse mayor densidad mineral ósea (DMO). De hecho, esto es precisamente lo confirmado en un reciente estudio realizado en Henan (China).²

En la cohorte de Rancho Bernardo, con más de 1000 sujetos añosos de ambos sexos, una regresión múltiple –después de ajustar por el IMC– encontró una relación inversa entre el SM y la DMO; en un seguimiento a 2 años, los sujetos con SM tenían un riesgo 2,6 veces mayor de sufrir fracturas que los controles.³

Un metanálisis de 2013 estudió la relación entre SM y osteoporosis; incluyó 9 estudios sobre más de 11000 pacientes. En varones con SM, pero no en mujeres, y luego de ajustar por edad, peso, talla y consumo de alcohol y tabaco, se halló menor DMO lumbar y femoral.⁴

Un estudio coreano en hombres encontró menor riesgo de fractura (50%) en los que tenían SM. Los autores especularon sobre el efecto protector de la grasa subcutánea en caso de caídas, la aromatización periférica de la testosterona, o la acción de ciertas adipocinas.⁵ También en Corea un estudio horizontal (la IV Encuesta Nacional de Salud) halló que, en la resistencia a la insulina en varones, mayor insulinemia en ayunas se asociaba con menor masa ósea.⁶

Un estudio de adolescentes con sobrepeso halló menor DMO en aquellos con SM; la variable más estrechamente relacionada con osteopenia fue la circunferencia abdominal.⁷

Un estudio de adultos de ambos sexos con SM encontró menor prevalencia de osteoporosis densitométrica (43% menos en varones y 31% menos en mujeres). La combinación de mayor masa muscular con SM se acompañó de menor prevalencia de osteoporosis.⁸

*E-mail: asanvir@gmail.com



Confirmando la importancia de la masa muscular en la génesis del SM, en la V Encuesta Nacional Coreana de Salud y Nutrición (2010-2011), se vio que la combinación de sarcopenia y artrosis representaba un mayor riesgo de SM; la artrosis aislada no confería mayor riesgo. Dicha combinación de sarcopenia y artrosis no se asoció a osteoporosis ni a fracturas por fragilidad.⁹

En hombres no diabéticos, estudiados a la edad del pico de masa ósea con tomografía computarizada cuantitativa periférica (HRpQCT), la resistencia insulínica se correlacionó inversamente con las áreas cortical y trabecular y la resistencia ósea, lo que sugiere un efecto de la resistencia a la insulina sobre la geometría ósea independiente de la diabetes.¹⁰

En más de 2000 sujetos chinos de ambos sexos se halló que los sanos de mediana edad tenían mayor DMO apendicular que los hombres con SM. El índice HOMA-IR se correlacionó negativamente con la DMO en varones; en mujeres, la circunferencia abdominal y el colesterol LDL fueron las variables que mostraron correlación negativa.¹⁰

Otro estudio coreano corroboró la fuerte contribución de la masa muscular apendicular a la DMO, en ambos sexos y a todas las edades, independientemente del IMC.¹² En la IV y V encuestas coreanas de salud y nutrición solo el ejercicio físico vigoroso se asoció positivamente con la DMO femoral en hombres, pero no en mujeres, sin que esta asociación con la DMO se diera en otros sitios esqueléticos.¹³

A mayor proporción de grasa corporal, y sobre todo a mayor acumulación de grasa abdominal, aumenta el riesgo de osteopenia. Este efecto negativo del porcentaje de grasa corporal sobre la DMO se ve aun en adultos de edad mediana con peso normal, y el efecto es mayor en los varones.¹⁴

La obesidad no protege de las fracturas en mujeres posmenopáusicas; su prevalencia es del 23%, con mayor frecuencia de fractura en brazos y piernas.¹⁵ Por otro lado, la relación entre obesidad y fracturas es compleja.¹⁶

Aunque en la relación entre SM y riesgo de fractura hay informes aparentemente contradictorios, parece claro que el SM se asocia con mayor riesgo de baja masa ósea. Lo expuesto podría servir para tomar decisiones clínicas en el consultorio.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

1. Osteoscoop N° 60; Servier, diciembre de 2008.
2. Tian H, Pan J, Quiao D, et al. Adiposity reduces the risk of osteoporosis in Chinese rural population: the Henan rural cohort study. *BMC Public Health*. 2020; 20:285.
3. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1337-44.
4. Zhou J, Zhang Q, Yuan X, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. *Bone*. 2013; 57:30-5.

5. Lee SH, Baek S, Ahn SH, et al. Association between metabolic syndrome and incident fractures in Korean men: a 3-year follow-up observational study using national health insurance claims data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1615-22.
6. Shin D, Kim S, Kim KH, Lee K, Park SM. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:988-95.
7. Nóbrega da Silva V, Goldberg TB, Mosca LN, et al. Metabolic syndrome reduces bone mineral density in overweight adolescents. *Bone.* 2014; 66:1-7.
8. Lee K. Metabolic syndrome and osteoporosis in relation to muscle mass. *Calcif Tissue Int.* 2015; 97:487-94.
9. Chung SM, Hyun MH, Lee E, Seo HS. Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey. *Osteoporos Int.* 2016; 27:2447-57.
10. Verroken C, Zmierzak H-G, Goemaere S, Kaufman J-M, Lapauw B. Insulin resistance is associated with smaller cortical bone size in nondiabetic men at the age of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:1807-15.
11. Wang Y, Chen F, Wang H, et al. Association between forearm bone mineral density and metabolic obesity in a northern Chinese population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020; 18:251-9.
12. Kim YM, Kim SH, Kim S, Yoo JS, Choe EY, Won YJ. Variations in fat mass contribution to bone mineral density by gender, age, and body mass index: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos Int.* 2016; 27:2543-54.
13. Kim YA, Lee Y, Lee JH, Seo JH. Effects of physical activity on bone mineral density in older adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011. *Arch Osteoporos.* 2019; 14:103.
14. Kim DH, Lim H, Chang S, Kim JN, Roh YK, Choi MK. Association between body fat and bone mineral density in normal-weight middle-aged Koreans. *Korean J Fam Med.* 2019; 40:100-5.
15. Osteoscoop N° 188; Servier, junio de 2011.
16. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res.* 2012; 27:1-10.



EDITORIAL / Editorial

COMENTARIO EDITORIAL

Emilio J. A. Roldán*

Ex-Presidente AAOMM

La provocativa publicación de José Luis Ferretti, Nicolás Pilot, Leandro Pisani, Sergio Lüscher, Leandro Mackler, Gustavo Roberto Cointy, Ricardo Francisco Capozza *¿A qué pregunta responde “el hueso”? Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica (hueso y huesos, del Big Bang a la osteoporosis)*, que el lector puede encontrar en estas páginas de *Actualizaciones en Osteología*, cumple con el objetivo pedagógico de la Revista tal como lo hacen otras varias editoras científicas. El mensaje procura impulsar el ritmo del avance científico en este campo de la osteología mediante una estrategia que ha resultado positiva en muchos casos. En ese sentido remeda aquellas proclamas de Harold Frost (el mecanostato), Olav Bijvoet (el acoplamiento del osteoclasto y osteoblastos), Michael Parfitt (la función de los osteocitos) o de Pierre Meunier (la dinámica del remodelamiento óseo). Se trata de demoler el “statu quo” para generar un arte “de novo”, una innovación, que no podría emerger, o le llevaría mucho tiempo hacerlo, si no es precedida por una reconsideración o jerarquización del conocimiento disponible. Al igual que una escultura, el conocimiento nuevo se logra esculpiendo una roca amorfa. A esta se le quitan los conceptos espurios, los que han caído en desuso o aquellos que transitan por callejones de desarrollos sin salida.

Cabe preguntarse, si de osteoporosis se trata, acerca de la urgencia por activar innovaciones. Las respuestas alentadoras están más en el mundo real que en los laboratorios de investigación. Las estadísticas mundanas muestran el crecimiento no pausado de millones de afectados, inmensos impactos socioeconómicos que no han sido revertidos y una calidad de vida no satisfactoriamente mejorada. Las limitaciones en “el relato” osteológico de la enfermedad le plantean al médico de atención primaria la necesidad de mover el tablero una vez más. Pareciera que medir densidad mineral donde el problema no es la densidad, evaluar actividad metabólica celular sin saber aseverar cuándo las variantes son causa o cuándo son consecuencias, o si ambas cosas coexisten a la vez, son alarmas que le dicen al terapeuta que hay otra osteología que debe ser puesta en la mesa de planificación científica. Administrar terapias que modifican la actividad celular sin entender cómo repercute en la materia estructural del hueso para que este no se deforme o fracase como soporte es otro signo preocupante de interrogación.

El contenido del artículo puede ser discutido, al igual que cualquier otro. No todo en la naturaleza se acepta como direccional. El caos, la asimetría y el azar conviven siempre y aunque no

*E-mail: eroldan@gador.com.ar

de la forma exitosa como lo hace lo direccional. Pero están e influyen en su momento, no deben descartarse aunque molesten. Las posibilidades direccionales tampoco son limitadas a unas pocas: pueden existir infinitas variantes. Quizá nuestro actual conocimiento de la naturaleza y nuestra interpretación binaria de las cosas sea demasiado reduccionista. Lectores entendidos en otras ciencias también podrán aportar sus críticas específicas, coincidir o rechazar. Sin embargo, lo que siempre otorga mérito a este tipo de artículos es el hecho de exponerlo, ofrecerlo, donarlo al debate. Por más que nos parezca haber avanzado mucho en estos últimos años, el manejo médico de la osteoporosis tiene mucho por resolver aún. Y entonces aparecen estas ideas que ameritan que el lector se esfuerce en comprender. Las formas del texto no escapan a la intención instigadora de los autores. Los vocablos y párrafos informales exhortan al cambio, convocan al inexperto, y coinciden con el tono contemporáneo de una época de transformaciones. Con el tiempo, algunas de estas mutaciones conceptuales resultarán buenas, otras serán rechazadas. Pero lo que el lector no debiera demorar es su contribución activa a la búsqueda de la innovación. El artículo que referimos, en este número, le servirá de ejercicio intelectual para ello.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2020
Aceptado: julio 2020



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals / Premio AAOMM 2019

RECIDIVA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS LUEGO DE LA PARATIROIDECTOMÍA

Betiana Mabel Perez,^{1*} Ariela Verónica Kitaigrodsky,¹ María Diehl,¹ Guillermo Rosa-Diez,² Marcelo Figari,^{3,4} Andrea Kozak,¹ Luisa Carmen Plantalech¹

¹ Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. ² Servicio de Nefrología, ³ Sección de Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴ Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

La paratiroidectomía (PTX) es la terapia de elección en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (HPT-ERC) resistente al tratamiento médico. El objetivo del presente estudio fue evaluar el resultado de la PTX a largo plazo y sus factores predictores.

Métodos: estudio unicéntrico retrospectivo observacional. Se incluyeron 92 pacientes con HPT-ERC en diálisis, en quienes se realizó la primera PTX en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2006 y 2015 con seguimiento ≥ 6 meses. Se consideró persistencia del HPT-ERC con PTH > 300 pg/ml en el semestre posoperatorio, y recidiva con PTH > 500 pg/ml luego.

Resultados: edad: $43,6 \pm 12,8$ años, 50% mujeres, mediana 4,6 años de diálisis, PTH preoperatoria mediana 1639 pg/ml. A 39 se les realizó PTX subtotal (PTXS) y a 53 total con autoimplante (PTXT+AI). Se observó persistencia en 16 pacientes (17,4%). Presentaron recidiva 30 de 76 pacientes con adecuada respuesta inicial (39,5%; IC 95 28,5-50,5). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 4,7 años (RIC 2,3-7,5). Los pacientes con re-

cidiva presentaron mayor calcemia preoperatoria (mediana 9,9 vs. 9,3 mg/dl, $p=0,035$; OR ajustado 2,79) y menor elevación de fosfatasa alcalina en el posoperatorio (333 vs. 436 UI/l, $p=0,031$; OR ajustado 0,99). La recidiva se presentó más frecuentemente luego de la PTXT+AI (48,9%; OR ajustado 4,66), que en la PTXS (25,8%).

Conclusiones: el tiempo en diálisis con inadecuado control metabólico constituye el principal factor para la recurrencia del HPT. Se postula que la mayor calcemia preoperatoria está relacionada con un HPT más severo y se asocia a recurrencia. Llamativamente, hallamos menores elevaciones de la fosfatasa alcalina durante el posoperatorio en pacientes con recurrencia. Hipotetizamos que esto pueda asociarse con menor mineralización en el posoperatorio e hiperfosfatemia sostenida, con consecuente estímulo paratiroideo. La menor recurrencia del HPT luego de la PTXS se vincula al sesgo generado en la selección del tipo de cirugía.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica, paratiroidectomía, recurrencia.

*E-mail: betiana_m_perez@hotmail.com

Abstract

RECURRENCE OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN DIALYSIS PATIENTS AFTER PARATHYROIDECTOMY

Parathyroidectomy is an effective therapy for refractory secondary hyperparathyroidism (sHPT). Continued dialysis represents risk for recurrent sHPT. The aim of this study was to estimate the proportion of recurrence and determine its predictors.

Methods: We conducted a retrospective observational study of 92 adults in chronic dialysis, who underwent their first parathyroidectomy in this center between 2006 and 2015. We considered persistence of sHPT if PTH was > 300 pg/ml during the first postoperative semester, and recurrence if it was > 500 pg/ml afterwards.

Results: Age 43.6±12 y/o, 50% female, 4.6 years on dialysis, median preoperative PTH 1636 pg/ml (IQR 1226-2098). Subtotal parathyroidectomy (sPTX) was performed in 39, Total with autotransplantation (TA-PTX) in 53 patients. Persistence of sHPT occurred

in 16 patients; relapse in 30 out of 76 with adequate initially response (39.5%; 95CI 28,5-50,5). Median time to recurrence: 4.7 y. Recurring patients had higher preoperative calcemia (9.9 vs 9.3 mg/dl; adj OR 2.79) and lower postoperative elevation of ALP (333 vs 436 UI/ml; adj OR 0.99). Recurrence presented more frequently in TA-PTX (48.9%; adj OR 4.66) than sPTX (25.8%).

Conclusions: Time on dialysis with inadequate metabolic control remains the most important risk factor for sHPT recurrence. Higher preoperative levels of calcemia, related to sHPT severity, are associated with recurrence. Lower elevations of ALP during postoperative period in recurring patients are an interesting finding. We hypothesize that patients with less significant postoperative mineralization may have chronically higher levels of phosphatemia, stimulating parathyroid glands. Fewer recurrence in sPTX is associated to a bias in the procedure selection.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, parathyroidectomy, recurrence.

Introducción

El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es una alteración frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en el estadio 5 en terapia renal sustitutiva (5D), dada la función central del riñón en el mantenimiento de la homeostasis mineral.¹⁻⁴ El tratamiento médico del HPT y el trasplante renal promueven la reducción de la masa paratiroidea en casos leves.⁵

El diagnóstico de HPT es bioquímico y se basa en la determinación de los valores de parathormona (PTH) en sangre (plasma o suero), interpretados en conjunto con los valores de calcemia y el contexto clínico. A lo largo del tiempo se han publicado diferentes guías

con distintos rangos deseables de PTH para la ERC 5D. Las guías KDOQI del año 2003 sugieren mantener valores de PTH entre 150 y 300 pg/ml. Estos valores umbrales se definieron teniendo en cuenta la capacidad de los ensayos de PTH intacta para detectar enfermedad ósea de alto y bajo recambio.⁴ Las guías KDIGO, publicadas en el año 2009 y actualizadas en 2017, establecieron objetivos de PTH más amplios (2 a 9 veces el límite superior normal del ensayo utilizado), teniendo en cuenta el aumento de morbilidad y mortalidad en los valores extremos de PTH.⁶

En el manejo del HPT secundario a ERC 5D son centrales el control de la fosfatemia y el mantenimiento de valores normales de 25 OH



vitamina D. Esto se consigue mediante diálisis efectiva, utilización de quelantes del fósforo (cálcicos y no cálcicos), control del aporte dietario de fosfatos y suplementación oral con vitamina D, de ser necesaria. Cuando la PTH no se controla con estas medidas, está indicada la utilización de otros fármacos. El calcitriol [1,25 (OH)₂ vitamina D] o sus análogos sintéticos son elegidos en casos de HPT no controlado con las anteriores medidas, en ausencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y calcificaciones vasculares significativas. Los calcimiméticos pueden utilizarse aun en pacientes con hipercalcemia e hiperfosfatemia.⁷ Cinacalcet es el calcimimético más difundido en la Argentina, disponible desde 2011.⁸

A pesar del aumento de disponibilidad de tratamientos médicos, una baja proporción de los pacientes en terapia sustitutiva renal alcanza los objetivos bioquímicos propuestos.^{1,3,6} Además, cuando el HPT progresa, se observa resistencia a estas terapéuticas.

La paratiroidectomía (PTX) es la terapia de elección en pacientes con HPT secundario a ERC cuando el tratamiento médico no ha tenido éxito. Este tratamiento constituye la forma más eficaz de controlar la masa paratiroidea y, por tanto, la hiperproducción de PTH. Las series de casos reportan mejoría de los síntomas (dolor óseo, prurito), calcificaciones vasculares, anemia, perfil lipídico e hipertensión, y se ha descrito disminución de la mortalidad a largo plazo en la mayoría de las publicaciones.^{1,2}

La PTX se encuentra indicada en pacientes con HPT no controlado (PTH > 1000 pg/ml en muestras reiteradas por un período mayor de 6 meses),⁷ asociado a hipercalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento; hipercalcemia o hiperfosfatemia durante el tratamiento con calcitriol o análogos de vitamina D, a pesar de la utilización de quelantes del fósforo sin calcio; glándulas paratiroides de un tamaño $\geq 0,5$ cm³ de volumen o a 10 mm de diámetro, medida por ecografía; calcificaciones extraesqueléticas progresivas, calcifilaxis

o prurito incapacitante o pacientes en lista de espera, antes del trasplante renal.⁹

La PTX subtotal (resección de 3 glándulas y media) y la PTX total con autoimplante de tejido paratiroideo son procedimientos quirúrgicos establecidos mundialmente para el tratamiento del HPT secundario.¹ El procedimiento para realizar es seleccionado por el equipo tratante, basándose en criterios clínicos y en la experiencia del cirujano.

Los resultados de la paratiroidectomía en pacientes con HPT secundario involucran la respuesta inicial (resolución o persistencia) y a largo plazo (remisión o recidiva). Tanto la persistencia como la recidiva implican riesgo de complicaciones e incremento de la tasa de mortalidad a largo plazo.^{2,3}

El resultado apropiado inicial de la paratiroidectomía se ha definido de forma muy heterogénea en diferentes estudios, utilizando generalmente datos obtenidos durante el seguimiento posoperatorio cercano (< 30 días).^{1,3,10,11} Consideramos de utilidad clínica para definir persistencia del HPT el seguimiento durante el primer semestre posoperatorio¹³ y la utilización de valores de PTH propuestos por guías,^{3,10,12} en particular las guías KDIGO, que resultan útiles para orientar el tratamiento médico en este período.

Aunque en la literatura existe una gran variabilidad en la tasa de resolución (80,4 a 98,8%), según la definición propuesta en cada estudio, los datos agrupados permiten estimar una resolución inicial en el 93,7% de los pacientes.^{1,3,11,13-15}

A largo plazo existe la posibilidad de recidiva, que se define como la reaparición del HPT luego de los 6 meses de la cirugía. La definición del valor umbral de PTH para su diagnóstico presenta similares dificultades que la definición de HPT persistente.^{3,7,11} Desde un punto de vista práctico, puede utilizarse un valor de PTH > 500 pg/ml sostenido en el tiempo, teniendo en cuenta que valores inferiores a 500 pg/ml se asocian con menor riesgo de hipercalcemia persistente

en el postrasplante renal⁵ y que aumenta el riesgo de mortalidad cuando la PTH se encuentra elevada.⁴

La adopción de diferentes valores para definir persistencia y recidiva responde a que es distinto el punto de corte de PTH que se considera para guiar la conducta terapéutica en el posoperatorio inmediato y alejado: la elevación progresiva y persistente de PTH es más importante que su valor absoluto para la toma de decisiones.⁷

Durante el seguimiento posoperatorio inmediato de pacientes sometidos a PTX por HPT secundario a ERC puede presentarse adicionalmente el síndrome de hueso hambriento (SHH), dada la rápida remineralización ósea luego de la cirugía. El SHH se evidencia por el descenso abrupto de los niveles de calcemia y fosfatemia, asociados a aumento de la fosfatasa alcalina (FAL). La hipofosfatemia manifiesta es infrecuente, dada la suspensión de la restricción de fósforo dietario y los quelantes y el tratamiento con calcitriol. La hipocalcemia suele ser tratada eficazmente con la suplementación de calcio y calcitriol. El marcador indirecto más disponible del proceso de mineralización que caracteriza al SHH es la FAL. El valor máximo de FAL, durante el seguimiento posoperatorio, y el intervalo transcurrido hasta alcanzar valores normales luego de la PTX son las variables más accesibles para evaluar el SHH.^{16,17} Se destaca este proceso dado que modifica el metabolismo mineral durante dicho período.

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un centro de referencia y derivación para la realización de este tratamiento quirúrgico con más de 30 años de experiencia, que cuenta con un equipo multidisciplinario para el tratamiento del HPT secundario.

El objetivo del presente trabajo retrospectivo es evaluar el resultado de la PTX a largo plazo mediante la estimación de la proporción de pacientes que presentan recidiva, la evaluación de los factores asociados a la recidiva y la estimación del tiempo libre de recidiva.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional de pacientes con HPT secundario a ERC estadio 5 en terapia sustitutiva renal sometidos a paratiroidectomía, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con HPT secundario a ERC con un tiempo igual a 3 meses o mayor en hemodiálisis o diálisis peritoneal, paratiroidectomizados por primera vez en el HIBA, que tuvieran un seguimiento posquirúrgico mayor de 6 meses en dicha Institución.

Se excluyeron los pacientes con una paratiroidectomía previa en otro centro o con datos insuficientes en la historia clínica electrónica para evaluar la respuesta a la cirugía.

En todos los casos, los pacientes fueron evaluados y las cirugías fueron decididas en el ateneo conjunto entre los Servicios de Cirugía de Cabeza y Cuello, Endocrinología y Nefrología. Los pacientes procedían del Centro de diálisis del HIBA así como de otros centros del país. Se indicó la PTX subtotal para pacientes con planificación de trasplante renal en el corto plazo, priorizando minimizar el riesgo de hipoparatiroidismo postrasplante, y PTX total con autoimplante en ausencia de esta circunstancia, priorizando minimizar el riesgo de recidiva, teniendo en cuenta otros factores clínicos relevantes. Las PTX fueron realizadas por los cirujanos del sector de Cirugía de Cabeza y Cuello y Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires. El seguimiento posoperatorio se realizó en forma conjunta entre los Servicios mencionados del HIBA y los centros derivantes en el caso que correspondiera.

La información se obtuvo de la historia clínica electrónica (HCE), realizando una búsqueda mediante las siguientes palabras clave y sinónimos: hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica, paratiroidectomía. Para cada paciente se revisaron, en la HCE, las evaluaciones ambulatorio-



rias y durante la internación, realizadas por los Servicios precitados y Clínica médica; los resultados de laboratorios; los resultados de ecografías y centellogramas paratiroides; los partes quirúrgicos y resultados de la anatomía patológica y el seguimiento posoperatorio disponible, con énfasis en eventos relevantes (nueva paratiroidectomía, trasplante renal, muerte y fecha de la última consulta de seguimiento).

Las evaluaciones de laboratorio fueron hechas en el Laboratorio Central y el Laboratorio de Endocrinología del HIBA, mediante los ensayos comerciales validados. Las determinaciones de PTH se realizaron mediante distintos ensayos de PTH intacta durante el intervalo del estudio, con cambios en el límite superior del valor de referencia (VR) (68,3 pg/ml, 87 pg/ml, y 77,1 pg/ml), sin que esto representara cambios significativos en el manejo clínico o quirúrgico de los pacientes con ERC 5D.

Se determinó para cada caso la respuesta inicial a la cirugía: persistencia o resolución. En quienes presentaron resolución se evaluó la evolución a largo plazo, buscando la presencia de recidiva del hiperparatiroidismo.

La resolución del hiperparatiroidismo se definió con la presencia de PTH ≤ 300 pg/ml dentro de los 6 meses de la cirugía, sin haber recibido calcimiméticos en ese período, ni vitamina D activa (calcitriol o análogos de vitamina D) como tratamiento del hiperparatiroidismo. La presencia de PTH > 300 pg/ml en más de una determinación se consideró persistencia del hiperparatiroidismo.

En aquellos pacientes que consiguieron resolución se evaluó la recidiva del hiperparatiroidismo, caracterizada por niveles de PTH persistentemente elevados (> 500 pg/ml en 2 o más determinaciones) luego de los 6 meses de la cirugía y que por su persistencia requiriese tratamiento con calcitriol, análogos de vitamina D y/o calcimiméticos para control del hiperparatiroidismo.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas se informaron como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico 25-75 (RIC) según la distribución de los datos. Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante métodos gráficos y test de Shapiro-Wilk.

Para las comparaciones entre grupos se utilizó test t o Wilcoxon, según la distribución de los datos para las variables cuantitativas; y test de χ^2 o Fisher según supuestos para las variables cualitativas. Se utilizó Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Para evaluar los factores asociados a la recurrencia se hizo un análisis de regresión logística múltiple. Se expresaron los *Odss Ratio* (OR) crudos y ajustados con su intervalo de confianza del 95% (IC 95). Las variables fueron seleccionadas según su significancia estadística y la significancia clínica según el criterio de los investigadores.

Se estimó el tiempo libre de recidiva mediante el método de Kaplan Meier para los tipos de cirugía y se compararon mediante *Log rank test*. El tiempo en riesgo de recidiva o tiempo de seguimiento se evaluó para cada paciente con resolución como el intervalo entre la paratiroidectomía y la recidiva, seguimiento hasta el 31 de mayo de 2018 (fecha final), el trasplante, la muerte o la discontinuación definitiva del seguimiento (cualquiera de los eventos que sucediera primero).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* Minitab 18®.

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 5330/07 de ANMAT y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Fue aprobado por el Comité de Ética de protocolos de investigación del HIBA.

Resultados

Se identificaron 211 pacientes, de los cuales fueron incluidos 92. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la selección de pacientes del estudio.

Fueron mujeres 46 pacientes (50%), la media de edad al momento de la cirugía fue 43,6 años (DE 12,8). Las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica fueron glomerulopatías en 22 pacientes (23,9%), poliquistosis renal en 14 (15,2%), síndrome urémico hemolítico en 10 (10,9%), diabetes en 6 (6,5%), uropatía obstructiva en 6 (6,5%), infecciones urinarias en 3 (3,3%), hipoplasia renal en 2 (2,2%), nefrectomía en 2 (2,2%), hipertensión arterial en 2 (2,2%), causa desconocida en 16 (17,4%) y otras causas (9,8%). La mediana del tiempo de terapia de reemplazo renal fue 4,6 años (RIC 3,1-7,1). La mediana de la PTH preoperatoria fue 1639 pg/ml. De

estos pacientes, el 90% realizaba terapia de reemplazo renal en otras instituciones y recibía seguimiento en consultorios externos de Nefrología, Cirugía de Cabeza y Cuello y Endocrinología del HIBA.

A 39 pacientes se les realizó PTX subtotal, mientras que a los 53 restantes PTX total con autoimplante. Presentaron persistencia del HPT luego de la cirugía 16 de los 92 pacientes incluidos en el estudio (17,4%; IC 95 9,6-25,1).

Se evaluó la evolución a largo plazo en los 76 pacientes que presentaron resolución. De ellos, 30 (39,5%; IC 95 28,5-50,5) presentaron recidiva durante el tiempo de seguimiento. La mediana de seguimiento en riesgo de recidiva fue 2,3 años (rango intercuartílico 1,2-4,0). El seguimiento no fue significativamente diferente entre el grupo con recidiva (mediana 2,34, RIC 1,2-3,5) y remisión (mediana 2,64, RIC 1,1-3,7).

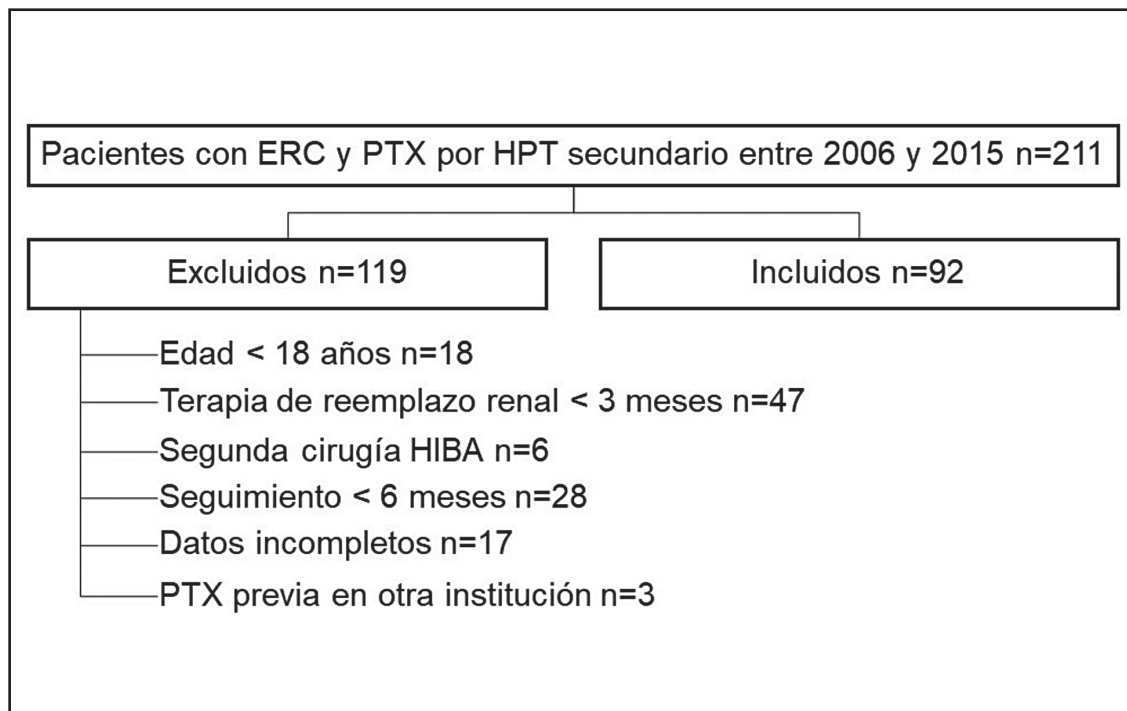


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y paratiroidectomía (PTX).



Se compararon las características demográficas, bioquímicas y las imágenes preoperatorias de los pacientes que se mantuvieron en remisión y los que presentaron recidiva (Tabla 1). Se observaron en el grupo con remisión valores de cal-

cemia significativamente menores que en el grupo con recidiva (mediana 9,3 mg/dl y 9,9 mg/dl, respectivamente, $p=0,035$). No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las demás variables preoperatorias estudiadas.

Tabla 1. Características prequirúrgicas de los pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario operados. Total de pacientes con resolución y subgrupos con recidiva y remisión.

Variables	Resolución n= 76	Remisión n=46	Recidiva n=30	p valor
Edad a la cirugía (años) ^a	43 (34-54)	41 (31-54)	45 (39-55)	0,234
Sexo femenino ^b	52,6	54,4	50,0	0,711
Tiempo de terapia reemplazo renal (años) ^a	4,46 (3,1-7,2)	4,6 (3,2-8,8)	4,5 (2,8-5,5)	0,186
Calcemia preoperatoria (mg/dl) ^a (VR: 8,5-10,2)	9,8 (9,0- 10,2)	9,3 (8,9-10,0)	9,9 (9,4-10,4)	0,035
Fosfatemia preoperatoria (mg/dl) ^a (VR 2,5-4,5)	6,45 (5,6-6,45)	6,3 (5,6-7,0)	6,8 (5,5-7,9)	0,323
PTH preoperatoria (pg/ml) ^a (VR véase texto)	1615 (1139-2042)	1721 (1265-2151)	1385 (1092-2005)	0,104
25 OH VD (ng/ml) ^a (VR 30-100)	21 (14-32)	19,45 (13,2-29,1)	23,5 (14,4-35,0)	0,250
Número de paratiroides visibles en ecografía ^a	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-4)	0,086
Diámetro de la mayor paratiroides visible (mm) ^a	15 (11-21)	13 (11-18)	17 (12-23)	0,066
Número de paratiroides visibles en centellograma ^a	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,929
Tratamiento preoperatorio con calcitriol o análogos de vitamina D ^b	60,8	56,8	66,7	0,394
Tratamiento preoperatorio con calcimiméticos ^b	29,7	34,1	23,3	0,320

a. Mediana y rango intercuartílico. b. porcentaje (%).

La recidiva se presentó en el 25,8% de los pacientes en quienes se realizó paratiroidectomía subtotal y en el 48,9% de los pacientes en quienes se realizó paratiroidectomía total con autoimplante ($p=0,043$). La mediana de seguimiento de aquellos con paratiroidectomía subtotal fue 2,0 años y 2,3 años en los pacientes con paratiroidectomía total con autoimplante ($p=0,526$). La edad de los pacientes con resolución tratados mediante la paratiroidectomía subtotal fue significativamente menor (mediana 31 vs. 45 años, $p=0,017$) y fueron visibles menos glándulas mediante el centellograma paratiroideo (mediana 1 vs. 2, $p=0,02$), realizado en 51 pacientes. No se hallaron diferencias significativas en otros datos demográficos o preoperatorios, incluyendo el

tamaño y cantidad de glándulas visibles por ecografía paratiroidea, que estuvo disponible en la totalidad de los pacientes.

Se hallaron las 4 glándulas paratiroides durante la exploración quirúrgica en 64 de 66 casos, sin diferencias significativas entre grupos (recidiva 100%, remisión 95,1%; $p=0,522$). La PTH intraoperatoria ($n=64$) no se comportó como predictor de recidiva.

En la Tabla 2 se muestran datos del seguimiento posoperatorio de los pacientes que se mantuvieron en remisión y los que presentaron recidiva. Durante el primer semestre posoperatorio, los niveles de PTH de ambos grupos no presentaron diferencias significativas. El valor máximo registrado de la FAL en el posoperatorio fue significativamente menor

Tabla 2. Seguimiento posoperatorio de los pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario operados. Total de pacientes con resolución y subgrupos con recidiva y remisión.

Variables	n	Resolución n= 76	Remisión n=46	Recidiva n=30	p valor
PTH promedio primer semestre (pg/ml)	76	50 (15-99)	42 (14-71)	83 (17-162)	0,062
Registro más elevado de fosfatasa alcalina (UI/L)	71	372 (218-632)	436 (287-869)	333 (182-495)	0,031
Tiempo transcurrido hasta la normalización de FAL (días)	60	116 (70-212)	140 (78-254)	95 (58-147)	0,018
Tiempo transcurrido hasta el registro de hiperfosfatemia persistente (días)	66	68 (40-121)	84 (45-131)	50 (15-95)	0,061
Tiempo de uso de calcio aporte (días)	43	249 (136-459)	356 (178-580)	209 (116-414)	0,100
Tiempo de uso de calcitriol como tratamiento (días)	48	179 (89-289)	207 (136-356)	107 (68-176)	0,001
Tiempo transcurrido hasta el reinicio de quelantes del P (días)	35	115 (74-174)	135 (76-255)	107 (44-124)	0,046

Mediana y rango intercuartílico.

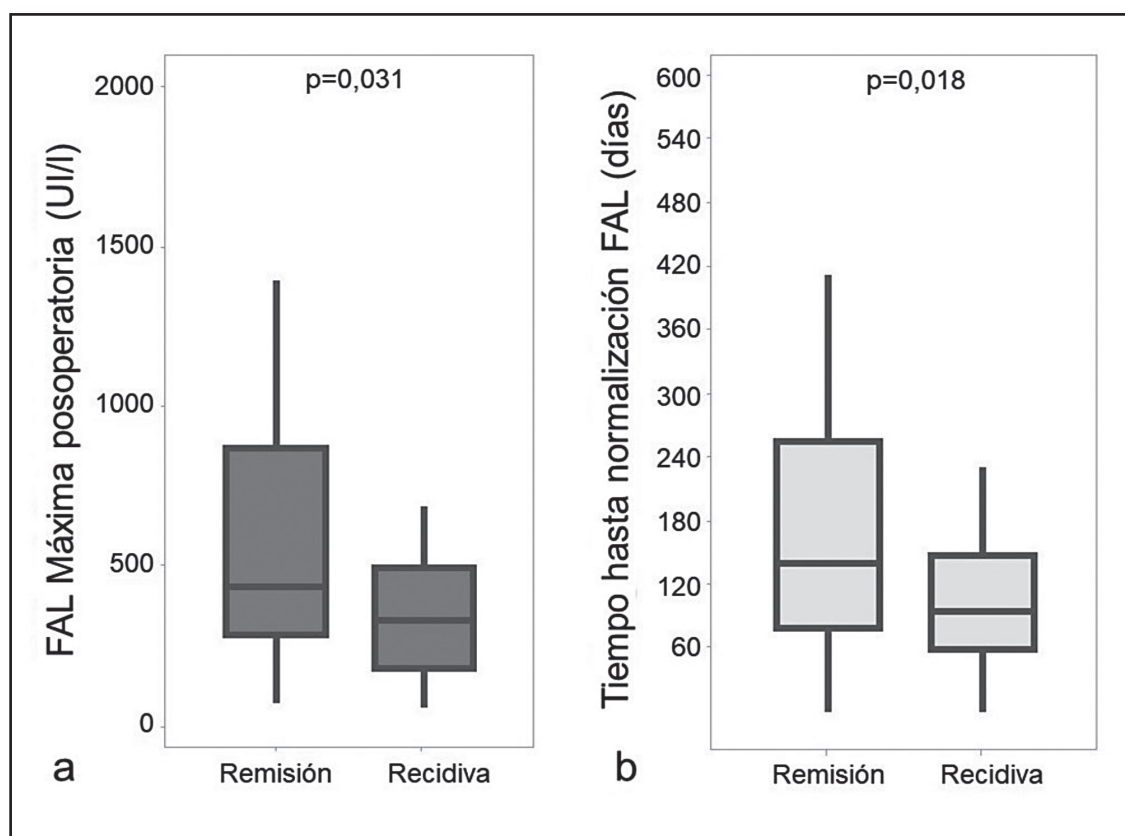


Figura 2. Fosfatasa alcalina durante el seguimiento posterior a la PTX por HPT secundario en pacientes que presentaron remisión o recidiva. **a.** Valor máximo de fosfatasa alcalina en el posoperatorio. **b.** Tiempo transcurrido hasta la normalización de la fosfatasa alcalina.

en el grupo con recidiva (333 UI/l, remisión 436 UI/l, $p=0,031$; Figura 2a). El tiempo que demoró la FAL en alcanzar valores normales presentó similares hallazgos (recidiva 95 días, remisión 140 días, $p=0,018$; Figura 2b). No pudo hallarse correlación entre los valores de FAL máxima y ninguna variable preoperatoria o posoperatoria. El tiempo transcurrido entre la cirugía y el registro de hiperfosfatemia persistente fue menor en los pacientes con recidiva, aunque no alcanzó significancia estadística. La duración precisa del tratamiento posoperatorio con calcio y calcitriol como tratamiento del SHH estuvo disponible en un reducido número de pacientes, al igual que el momento de reinicio de los quelantes de fos-

fato. Aun a pesar de la antedicha limitación, pudieron observarse un tiempo de suplementación con calcitriol significativamente menor y un reinicio de los quelantes de fosfato significativamente más temprano en los pacientes que presentaron recidiva.

Se incluyeron en el análisis de regresión multivariado las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y estuvieron disponibles en una proporción significativa de los pacientes (calcemia preoperatoria, tipo de cirugía, valor máximo de FAL durante el semestre posoperatorio y tiempo hasta la normalización de FAL). Se identificaron como factores asociados independientemente a la recidiva, el valor de calcemia preoperatoria, el

valor máximo de fosfatasa alcalina posoperatoria y el tipo de cirugía (paratiroidectomía total + autoimplante). En la Tabla 3 se describen los OR crudos y ajustados de los factores asociados a la recidiva.

La mediana de tiempo hasta la recidiva estimada mediante el análisis de Kaplan Meier fue de 4,7 años (RIC: 2,34-7,49 años; Figura 3).

No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la recidiva según el tipo de

Tabla 3. Análisis multivariado de factores asociados a la recidiva del hiperparatiroidismo secundario*.

Variable	OR crudo (IC 95 %)	p valor	OR ajustado ** (IC 95 %)	p valor
Calcemia preoperatoria	2,13 (1,11- 4,11)	0,016	2,79 (1,19- 6,48)	0,009
Paratiroidectomía total + autoimplante	2,75 (1,02- 7,43)	0,040	4,66 (1,37-15,91)	0,009
Fosfatasa alcalina máxima posoperatoria	0,9981 (0,9964- 0,9998)	0,008	0,9979 (0,9961- 0,9998)	0,005

*Variable dependiente: recidiva del hiperparatiroidismo.

**Ajustado por calcemia preoperatoria, tipo de cirugía, valor máximo de FAL durante el semestre posoperatorio y tiempo hasta la normalización de FAL.

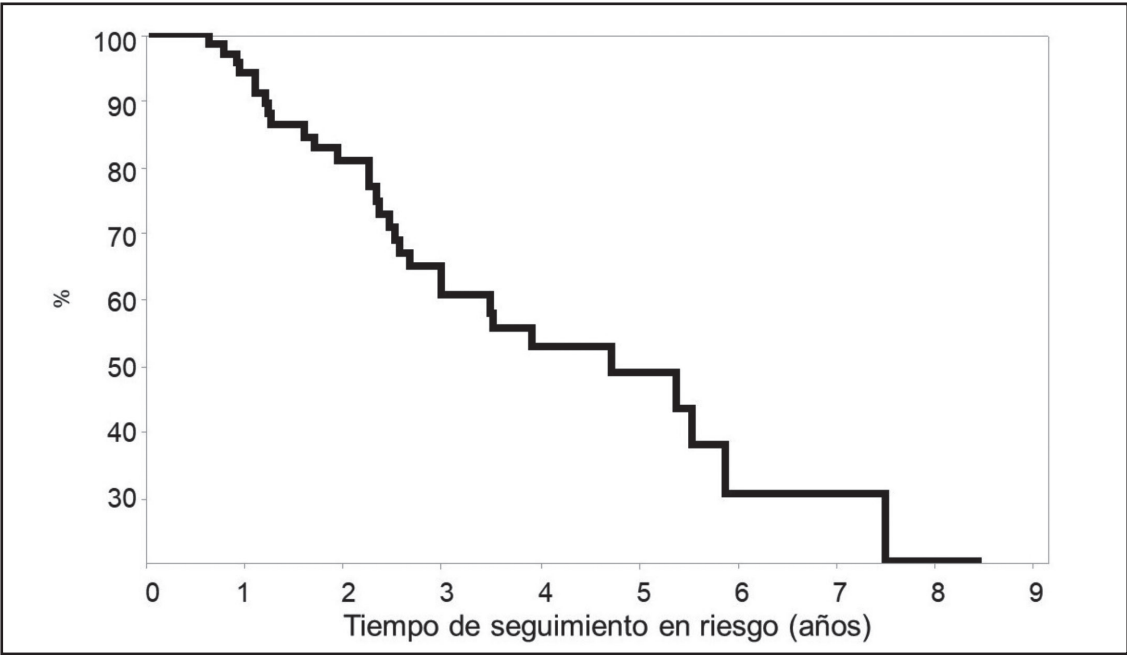


Figura 3. Estimación del tiempo hasta la recidiva.



cirugía ($p=0,127$), tal como se muestra en la Figura 4. Recibieron trasplante renal el 35,5% de los pacientes con PTX subtotal y el 24,4% de los pacientes con PTX total con autoimplante. Estos valores no fueron significativamente diferentes ($p=0,297$).

No se hallaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes que llegaron al final del seguimiento (recidiva, trasplante, muerte o seguimiento hasta la fecha) y aquellos que lo discontinuaron, en las siguientes variables: edad, tiempo de reemplazo renal, evaluación

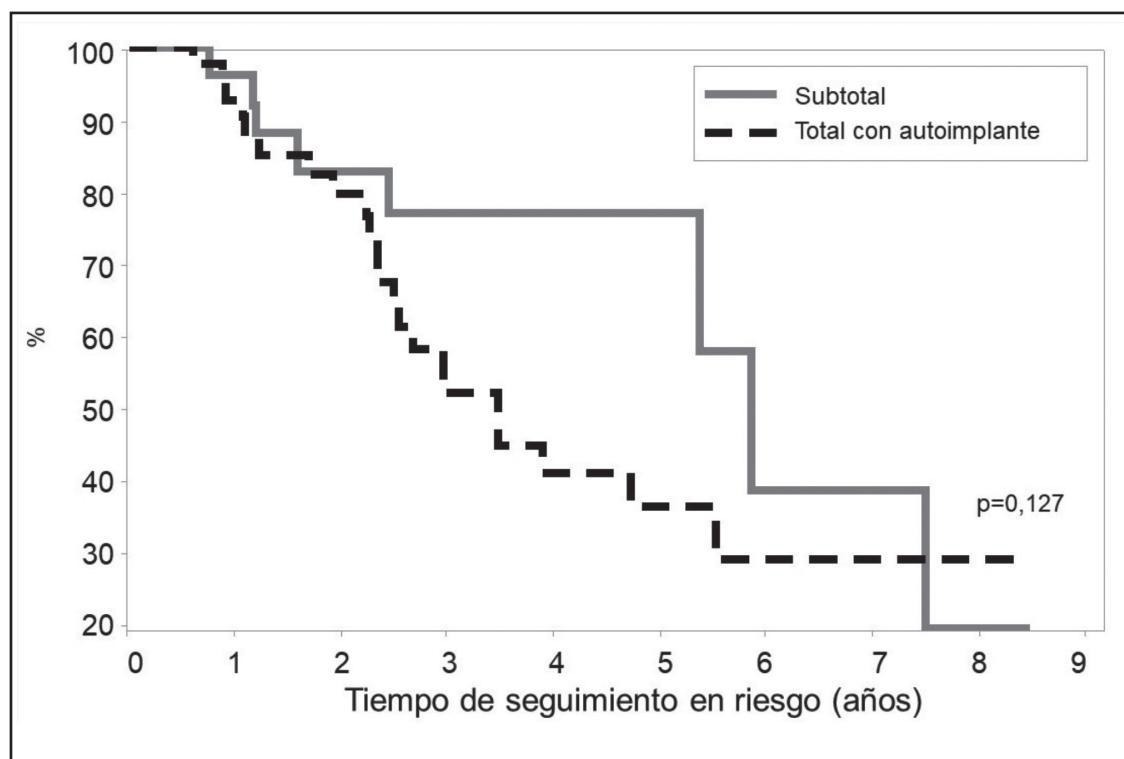


Figura 4. Estimación del tiempo hasta la recidiva según el tipo de cirugía.

bioquímica preoperatoria, tratamientos preoperatorios, imágenes preoperatorias, hallazgos del parte quirúrgico y la anatomía patológica, PTH intraoperatoria, valores de PTH posoperatorios y datos de la evolución posoperatoria de FAL.

Discusión

La paratiroidectomía está indicada en el HPT secundario a ERC cuando se presenta resistencia a los tratamientos médicos.^{1,2} Las proporciones de resolución y recidiva del HPT mediante este procedimiento quirúrgico son muy varia-

bles en las diferentes series.^{1,3,11,13-15} Resulta de suma importancia conocer cuál es la experiencia en el propio medio para poder tomar decisiones en la práctica clínica. El presente estudio es el primero en evaluar los resultados de las paratiroidectomías realizadas en el HIBA.

La población de este trabajo presenta algunas características que la distinguen de la mayoría de las series publicadas: menor edad (43,6 vs. 48-54),^{1,3,10,11,13} menor duración de la terapia de reemplazo renal (4,6 años vs. 8 años en promedio)^{11,13,18} y diferente causa de ERC (mayor

proporción de pacientes con poliquistosis renal y síndrome urémico hemolítico).^{12,19} Adicionalmente, las evaluaciones bioquímicas preoperatorias son semejantes a las del estudio de Peñalba y cols. realizado en la Argentina¹³ pero difieren de las series extranjeras por presentar mayores valores de PTH y fosfatemia.^{1,3,14,18} Estas diferencias se adjudican a factores culturales, socioeconómicos, relacionados con la educación y prácticas médicas. Estos datos implican que una alta proporción de los pacientes presentan ERC de larga evolución, HPT severo y, posiblemente, desde el período previo a la diálisis.

La recidiva del hiperparatiroidismo depende mayoritariamente de la estimulación patológica de las células paratiroides por la hiperfosfatemia, y de factores genéticos.^{15,18} Esta eventualidad es infrecuente en los pacientes que reciben un trasplante renal exitoso, debido al control de los factores que estimulan las paratiroides.¹⁵

En nuestro estudio observamos recidiva en el 39,6% de los pacientes que lograron resolución. La tasa de recidiva descrita en la literatura es sumamente variable en función de la definición de recidiva y de la longitud del seguimiento en riesgo (seguimiento promedio entre 0,8 y 4,5 años).¹¹ En nuestro estudio, la mediana de seguimiento fue de 2,3 años (RIC 25-75: 1,2-4,0 años), por lo que la oportunidad de presentación de la recidiva fue significativa.

Los factores predictores independientes de recidiva fueron la calcemia preoperatoria, el tipo de cirugía y el pico de FAL posoperatoria. La asociación entre valores elevados de calcemia preoperatorios y recidiva del hiperparatiroidismo urémico ya ha sido descrita por otros autores^{11,20} e implica mayor severidad de la enfermedad e hiperplasia de las glándulas paratiroides.

La paratiroidectomía subtotal se asocia en este estudio en forma independiente a menor riesgo de recidiva, a diferencia de lo reportado en la bibliografía.^{14,20} Esto se adscribe al sesgo de selección del procedimiento quirúrgico, pues se propone la paratiroidectomía subtotal para pacientes en buena condición clínica con

indicación potencial de trasplante. La duración del seguimiento en riesgo o el evento trasplante fueron similares en ambos tipos de cirugía. Por otra parte, la edad de los pacientes en los que se realizó la paratiroidectomía subtotal fue significativamente menor, en concordancia con lo hallado por Peñalba y cols.¹³ Con respecto al tamaño de las glándulas paratiroides en estos pacientes, no existe concordancia en los resultados, ya que el centellograma revela menor cantidad de glándulas en pacientes con paratiroidectomía subtotal, pero la ecografía, realizada en mayor proporción de pacientes, no muestra hallazgos diferentes.

La presencia de un menor pico de FAL en la población con recidiva fue un hallazgo llamativo y novedoso de este estudio. Consideramos como hipótesis que los pacientes en remisión mineralizan con más eficiencia (mayor FAL), mientras que los que recidivan tendrían menor capacidad para incorporar el fósforo en el hueso con mayores fluctuaciones de fosfatemia que podrían contribuir a la recidiva del hiperparatiroidismo. Los demás hallazgos durante el seguimiento posoperatorio (tiempo de uso de calcio y calcitriol y reinicio de quelantes) parecen apoyar esta hipótesis. Hasta el presente, desconocemos si algún otro factor puede influenciar estos hallazgos, que podrían estar vinculados a factores genéticos o ambientales que influyen sobre la mineralización ósea. Otros factores relacionados con la posibilidad de recidiva del hiperparatiroidismo no fueron analizados en el presente estudio.

El análisis de Kaplan Meier mostró una mediana de tiempo de recidiva de 4,7 años. Por lo expuesto es aconsejable realizar el trasplante renal lo más precozmente posible, o implementar un tratamiento farmacológico temprano. Hemos observado, en el seguimiento de la población, que ambos tipos de cirugía presentan similar tiempo hasta la recidiva. Esto permitiría considerar la paratiroidectomía subtotal en aquellos pacientes que no se encuentran en condiciones de recibir un trasplante en forma inmediata. Sin embargo, debe destacarse como desventaja



que, en caso de recidiva de la enfermedad con indicación de nueva cirugía, la reintervención del cuello involucra riesgo de complicaciones quirúrgicas, especialmente parálisis recurrential.^{1,11,14}

En pacientes que continúan en terapia renal sustitutiva, los tratamientos dialítico y farmacológico del HPT constituyen las herramientas más importantes para evitar una potencial recidiva. Solo una fracción de estos pacientes tiene criterios de indicación quirúrgica, ya que muchos pueden controlar el hiperparatiroidismo mediante tratamientos médicos.¹¹

Este es el primer estudio realizado en este centro evaluando los resultados de la PTX en pacientes con HPT secundario a ERC. Se señala entre sus limitaciones que fue diseñado para evaluar persistencia y es retrospectivo. Un diseño dirigido a evaluar otros eventos hubiera requerido una muestra mayor, de la cual no se dispone por el carácter retrospectivo del estudio. Otra limitación radica en el cambio en las plataformas de determinación de PTH a lo largo del estudio, aunque estos cambios no tuvieron impacto en el manejo clínico. Adicionalmente, existe sesgo en la selección del procedimiento quirúrgico. Todas las evaluaciones realizadas en relación con la recidiva, incluyendo el análisis de supervivencia, están afectadas por la presencia de censura. Puede asumirse que dicha censura es no informativa y no afecta significativamente los resultados del estudio, porque las características de los pacientes que discontinuaron el seguimiento y los seguidos son

similares, y la censura se debería al azar. Estos hallazgos deberán confirmarse mediante estudios diseñados a tal fin.

Entre sus fortalezas se destaca que se evaluaron los resultados en condiciones de la vida real, permitiendo que estos puedan extrapolarse para ayudar a la práctica clínica en el HIBA. Se utilizaron estrictos criterios para definir los eventos de interés, enfatizando en que dichas definiciones resultan de utilidad para la toma de decisiones.

Conclusiones

La tasa de persistencia y recidiva en esta cohorte difiere de la de otros centros. Se adscribe al tipo de patología renal de esta serie, que se asocia con hiperparatiroidismo de larga data, y al prolongado tiempo de observación de la población de este estudio.

La tasa de recidiva se vincula al tiempo prolongado de observación, a la dificultad para controlar los factores patogénicos del HPT por el tipo de terapia sustitutiva y a factores genéticos que no pudieron evaluarse en este estudio. El trasplante renal exitoso es la mejor estrategia para prevenir la recidiva del HPT y minimizar la morbilidad de la diálisis; por este motivo debería realizarse lo más tempranamente posible.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

1. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36:318-26.
2. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:2027-33.
3. Mazzaferro S, Pasquali M, Farcomeni A, et al. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQIM ranges for serum calcium, phosphate and

- parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2319-23.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1-201.
 5. Fassi J, Rosa Diez G, Imperiali N y col. Prevalencia de hipercalcemia en pacientes con trasplante renal, factores predictores. *Actual Osteol* 2008; 4(3):105-11.
 6. Fouque D, Roth H, Darné B, et al. Achievement of Kidney Disease: Improving Global Outcomes mineral and bone targets between 2010 and 2014 in incident dialysis patients in France: the Photo-Graphe3 study. *Clin Kidney J.* 2018; 11:73-9.
 7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26-36. *Kidney Int.* 2017; 92:1558.
 8. Disposición 0448 2011. ANMAT. Enero de 2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0448-11.pdf.
 9. Peñalba A, Alles A, Aralde A y col. Consenso en metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo VII: Paratiroidectomía en la enfermedad renal crónica y un apéndice sobre biopsia ósea. *Dial Trasplant* 2011; 32:68-73.
 10. Tsai WC, Peng YS, Yang JY, et al. Short- and Long-Term Impact of Subtotal Parathyroidectomy on the Achievement of Bone and Mineral Parameters Recommended by Clinical Practice Guidelines in Dialysis Patients: A 12-Year Single-Center Experience. *Blood Purification.* 2013; 36:116-21.
 11. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2017; 22:388-96.
 12. Kovacevic B, Ignjatovic M, Zivaljevic V, et al. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI™ and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2012; 397:413-20.
 13. Peñalba A, Del Valle E, Negri A y col. Paratiroidectomía en pacientes renales crónicos en Argentina: estudios prequirúrgicos, tipos de cirugía, recurrencia y persistencia. *Nefrol Dial Trasplan.* 2014; 34:13-20.
 14. Jia X, Wang R, Zhang C, Cui M, Xu D. Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy with or without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Ther Apher Dial.* 2015; 19:477-85.
 15. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3:1008-17.
 16. Crucelegui M, Rosa-Diez G, Serra D, Ortiz MI, Diehl M. Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. *Actual Osteol.* 2014; 10:11-9.
 17. Cheng SP, Liu CL, Chen HH, Lee JJ, Liu TP, Yang TL. Prolonged Hospital Stay After Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008; 33:72-9.
 18. Sakman G, Parsak CK, Balal M, et al. Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. *Balkan Med J.* 2014; 31:77-82.
 19. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111:102-9.
 20. Low TH, Clark J, Gao K, Eris J, Shannon K, O'Brien C. Outcome of parathyroidectomy for patients with renal disease and hyperparathyroidism: predictors for recurrent hyperparathyroidism. *ANZ J Surg.* 2009; 79:378-82.



ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals* / Premio AAOMM 2019

DEMOSTRACIÓN ORIGINAL DE LA INTERFERENCIA DE LOS EFECTOS MODELADORES CORTICALES EXPANSIVOS DE UN ENTRENAMIENTO SOBRE LOS DE OTRO ULTERIOR (La modelación 'marca el terreno' para la remodelación)

Leandro Pisani,¹ Nicolás Pilot,¹ Sergio Lüscher,² Leandro Mackler,² Laura Marcela Nocciolino,^{1,2} José Luis Ferretti,² Gustavo Roberto Cointry,^{2*} Ricardo Francisco Capozza²

1. Unidad de Estudios Biomecánicos Osteo-Musculares (UDEBOM), Centro Universitario de Asistencia, Docencia e Investigación (CUADI), Universidad Gran Rosario (UGR). 2. Centro de Estudios de Metabolismo Fosfo-cálcico (CEMFoC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Rosario, Argentina.

Resumen

La expansión modeladora de la geometría cortical de un hueso inducida por su entorno mecánico podría ser difícil de modificar por estímulos ulteriores con diferente direccionalidad. Este estudio, que por primera vez combina datos tomográficos del peroné (pQCT) y dinamométricos de la musculatura peronea lateral, intenta demostrar que, en individuos jóvenes no entrenados, el entrenamiento en fútbol produce cambios geométricos peroneos expansivos, similares a los del rugby, que podrían interferir en los efectos de un entrenamiento ulterior direccionalmente diferente (carrera larga).

Confirmando la hipótesis, los resultados indican, con evidencias originales, 1) la relevancia creciente del uso del pie (rotación externa y eversión provocadas por los peroneos laterales) para la determinación de la geometría peronea (incremento del desarrollo de los indicadores de masa y de diseño óseos),

evidenciada por la secuencia creciente de efectos: carrera < fútbol < rugby; 2) la predominancia de esos efectos sobre el desarrollo centro-proximal del peroné para resistir a la flexión lateral, y en la región distal para resistir el *buckling* (principal sitio y causa de fractura del hueso) y 3.) la relevancia de la anticipación de esos efectos para interferir en la manifestación de los cambios producidos por un entrenamiento ulterior (carrera), cuando los del primero (fútbol) afectan la modelación cortical de modo expansivo.

Esta última deducción demuestra, en forma inédita, que un cambio modelatorio expansivo tempranamente inducido sobre la estructura cortical ósea 'delimitaría el terreno' para la manifestación de cualquier otro efecto ulterior por estímulos de distinta direccionalidad.

Palabras clave: biomecánica ósea, estructura ósea, mecanostato óseo, interacciones músculo-hueso, peroné.

* E-mail: gcointry@gmail.com

Abstract

ORIGINAL DEMONSTRATION OF THE INTERFERENCE OF THE EXPANSIVE CORTICAL MODELING EFFECTS OF ONE TRAINING ON THOSE OF ANOTHER FURTHER TRAINING

(Modeling 'sets limits' for remodeling)

The modeling-dependent, geometrical expansion of cortical bone induced by the mechanical environment could be hard to modify by subsequent stimulations with a different directionality. The current study aimed to demonstrate that in young, untrained individuals, training in soccer or rugby enhances the geometric properties of the fibula cortical shell in such a way that the geometrical changes could interfere on the effects of a second training in which the loads are induced in a different direction, e.g. long-distance running.

The original findings reported herein confirm our hypothesis and support 1) The relevance of the use of the foot (external rotation and eversion produced by peroneus muscles) to determine

fibula geometry (improved development of indicators of bone mass and design) as evidenced by the increasing nature of the effects induced by running < soccer < rugby trainings; 2) The predominance of those effects on the ability of the fibula to resist lateral bending in the central-proximal region (insertion of peroneus muscles), and to resist buckling in the distal region (the main cause and site of the most frequent bone fractures), and 3) The interaction of the effects of a previous training with those of a subsequent training with a different orientation of the loads when the former induced a modeling-dependent expansion of the cortex.

Our results support the proposed hypothesis with original arguments by showing that a first, expansive effect induced on cortical bone modeling would set the stage the manifestation of any subsequent effect derived from mechanical stimuli.

Key words: bone biomechanics, bone structure, bone mechanostat, bone-muscle interactions, fibula.

Introducción

Está bien establecido que los efectos óseos del ejercicio consisten principalmente en modificaciones de tipo geométrico, dependientes de la modelación cortical, antes que de mejoras en la calidad mecánica del tejido mineralizado.¹ En las diáfisis de huesos largos, esos cambios consisten generalmente en una expansión del área cortical, proporcional a las cargas producidas por el tipo de actividad entrenada, que *tiende a orientarse según su direccionalidad*, y que presenta siempre un componente perióstico importante.^{2,3} Este efecto solo podría neutralizarse ulteriormente por el remodelado 'negativo' (destrutivo) del tejido agregado, un proceso cuya eficacia sería mínima para el caso, por proceder generalmente del lado endóstico, no del perióstico, de la corteza.⁴

En consecuencia, cabe plantear que "la direccionalidad de los efectos expansivos inducidos por un determinado entrenamiento sobre la geometría cortical de un hueso podría *determinar 'condiciones previas' difíciles de modificar* por un segundo entrenamiento (no obligadamente expansivo) que solicite al mismo hueso con una direccionalidad diferente". Es decir, que los efectos del segundo entrenamiento podrían incrementar los del primero, si coincidieran en dirección, pero también podrían oscurecerse, si las nuevas cargas inducidas, con una orientación diferente, actuaran sobre regiones óseas que hubieran sido *previamente favorecidas* en su desarrollo por efectos periósticos expansivos. Esta hipótesis, aunque plausible,⁵ es más fácil de proponer que de probar.

Tratando de apoyar tal proposición, este estudio preliminar intentó demostrar que, en



individuos jóvenes y sanos, el entrenamiento previo en fútbol, que produce cambios geométricos peroneos expansivos por un mecanismo propuestamente similar al que tendría lugar con mayor intensidad en el rugby o el jockey,⁶ podría interferir en los efectos de un entrenamiento ulterior direccionalmente diferente (carrera larga).⁷

Para conseguirlo se compararon la estructura cortical del peroné y la fuerza de la musculatura en él inserta, que produce la rotación externa y la eversión del pie (músculos peroneos laterales largo y corto), en varones jóvenes entrenados solamente en fútbol y en rugby (disciplinas que entrenan esos mismos movimientos con distinta intensidad) por no menos de 4 años, con las de otros, entrenados crónicamente en carrera larga (que no solicita específicamente esos movimientos) en forma exclusiva, o que lo fueron luego de sobrellevar un entrenamiento en fútbol de no menos de 4 años de duración, en relación con las mismas variables determinadas en otros individuos, por lo demás comparables pero de hábitos sedentarios, no entrenados en ninguna disciplina deportiva.

La hipótesis de trabajo propuso: 1) que el entrenamiento exclusivo en fútbol y en rugby, con similar direccionalidad pero en mayor proporción en el segundo caso, desarrollaría la estructura peronea cortical en forma expansiva, por sobre la de los sedentarios, en el sentido de resistir a la deformación lateral (sentido de tracción de los músculos peroneos para rotar y evertir el pie), 2) que dicho efecto estaría en relación con la fuerza máxima de esa musculatura, en todos los grupos que entrenaron una sola disciplina, incluyendo también a los sedentarios, pero no en los que entrenaron carrera luego de entrenar fútbol, y 3) que los peronés de individuos entrenados en carrera con posterioridad a sobrellevar un entrenamiento en fútbol mostrarían características similares a los entrenados exclusivamente en fútbol, sin alcanzar el desarrollo logrado por los *rugbiers*.

Material y métodos

Para verificarlo, estudiamos por una única vez a 7 varones sedentarios (Sed), 7 entrenados crónicamente solo en carrera larga (Ca, 40-60 km/sem a 12 km/h por 12 años), 7 entrenados solo en fútbol (Fu), 7 entrenados solo en rugby (Ru) y 13 corredores previamente entrenados en fútbol (Fu-Ca) de 18-30 años, con más de 4 años de entrenamiento sistemático por disciplina (condición oficial de 'federados') para los 3 últimos grupos (estudio aprobado por el Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, como parte del PIP 0435/15 del CONICET).

Los peronés de cada individuo fueron escaneados empleando pQCT (XCT-2000®, Stratec, Alemania), determinándose 18 cortes seriados por hueso, efectuados cada 5% de la longitud tibial, desde 5% proximal al tobillo hasta 10% distal a la rodilla (modelo de estudio 'seriado' de diseño propio⁸ - Figura 1), para determinar las siguientes propiedades de sus secciones corticales:

1. Indicadores de masa (ajustados al peso corporal, para neutralizar su asociación alométrica):
 - área cortical
 - contenido mineral (CMO) cortical.
2. Descriptores geométricos de las secciones (no ajustados):
 - radio máximo
 - diámetros máximos anteroposterior y transversal
 - perímetros perióstico y endocortical
 - espesor cortical.
3. Indicadores de la eficiencia arquitectónica de la distribución del tejido por el mecanotato en la sección, en relación con la historia de deformaciones inducidas por el uso mecánico del hueso:
 - momentos de inercia (MI's) de la sección cortical = sumas integrales de los productos del área de cada pixel de la imagen cortical por el cuadrado de su distancia al

eje de flexión seleccionado: anteroposterior (MI-ap) o lateromedial (MI-lat), en mm^4 , ajustadas al área cortical para neutralizar su dependencia alométrica. También se determinó el MI para el eje de torsión del hueso, al solo efecto de calcular el *section modulus* (véase más adelante).

- *shape-index* = $\text{MI-lat}/\text{MI-ap}$, indicador de la proporción entre la aptitud arquitectónica del diseño seccional para resistir a la flexión lateromedial (MI-lat) respecto de la anteroposterior (MI-ap).

4. Indicadores de la resistencia del hueso integrado

- a la torsión: *section modulus* = MI para torsión/radio máximo de la sección
- al *buckling* (flexión/torsión por carga axial): relación pared/luz = espesor/radio promedio de la sección.

Las medias y DS de los datos de los indicadores tomográficos se graficaron por sitio óseo escaneado para cada grupo, comparándose sus valores en los cortes seriados a todo

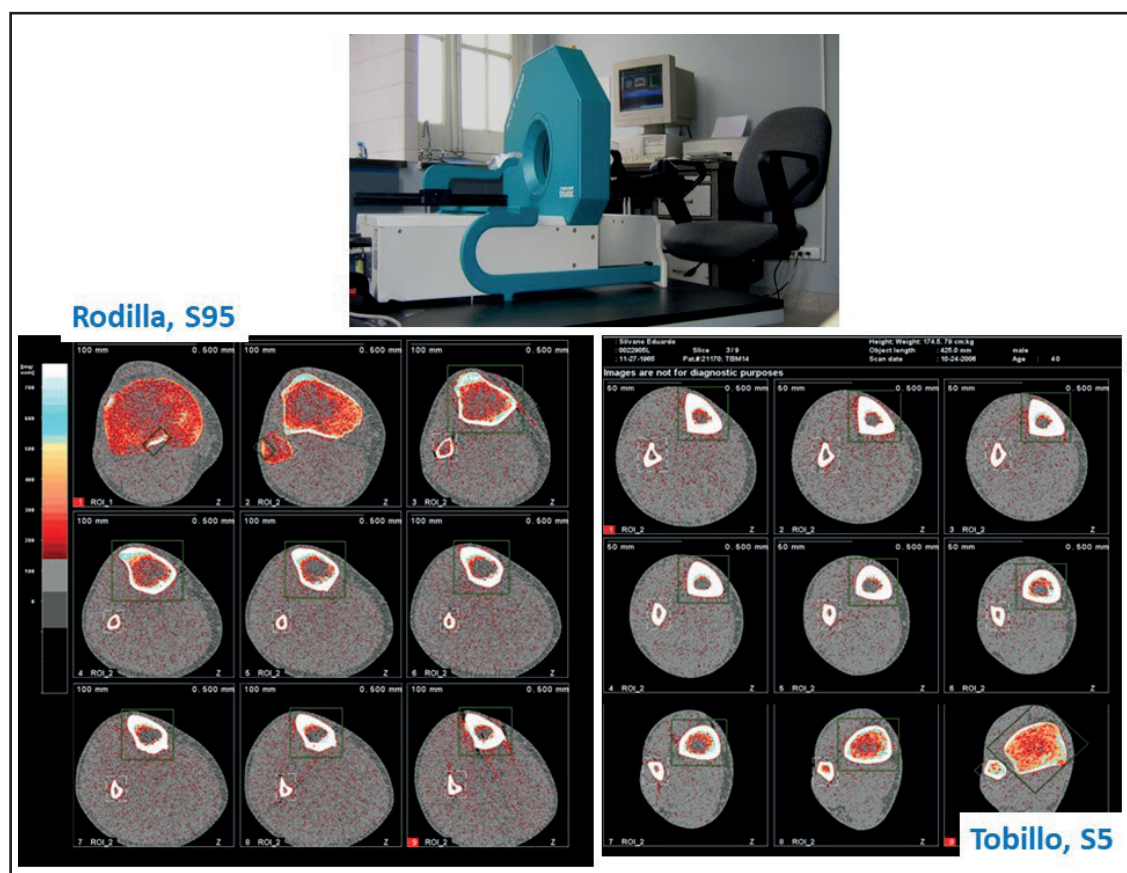


Figura 1. Estudio seriado de los huesos de la pierna empleando pQCT. Scans tomados cada 5% de altura tibial, del 5% (S5, tobillo) al 95% (S95, rodilla), en un individuo sedentario.



lo largo del hueso, distinguiendo, a esos efectos, regiones determinadas que mostraran datos significativos en forma continua, según los datos provistos por un test de ANOVA factorial para analizar el 'efecto entrenamiento'.

Además se determinó, en cada individuo, la fuerza máxima de rotación externa/eversión del pie hábil, empleando un dinamómetro de diseño y construcción propios (Figura 2).

Los datos tomográficos se correlacionaron luego con los de fuerza muscular para evaluar las correspondientes relaciones músculo-hueso.

Resultados

A lo largo de todo el peroné, los valores corticales de área, CMO, diámetros máximos, perímetros endóstico y perióstico, espesor, MI-ap, MI-lat (Figura 3) y *section modulus* fueron, en general, significativamente mayores para Ru y Fu que para Sed, y para Ru que para Fu (ANOVA factorial, siempre $p < 0,001$).

En Ca, las diferencias respecto de Sed, mucho menores que para Ru y Fu ($p < 0,001$), fueron significativas para ambos diámetros máximos, perímetro perióstico, MI-ap, MI-lat



Figura 2. Dinamómetro de diseño y construcción propios para la determinación de la fuerza máxima de la musculatura que provoca la rotación externa y la eversión del pie. Arriba y a la izquierda se expone la curva computarizada que el sistema provee para la determinación del valor máximo obtenido durante un tiempo de contracción voluntaria de 5 segundos.

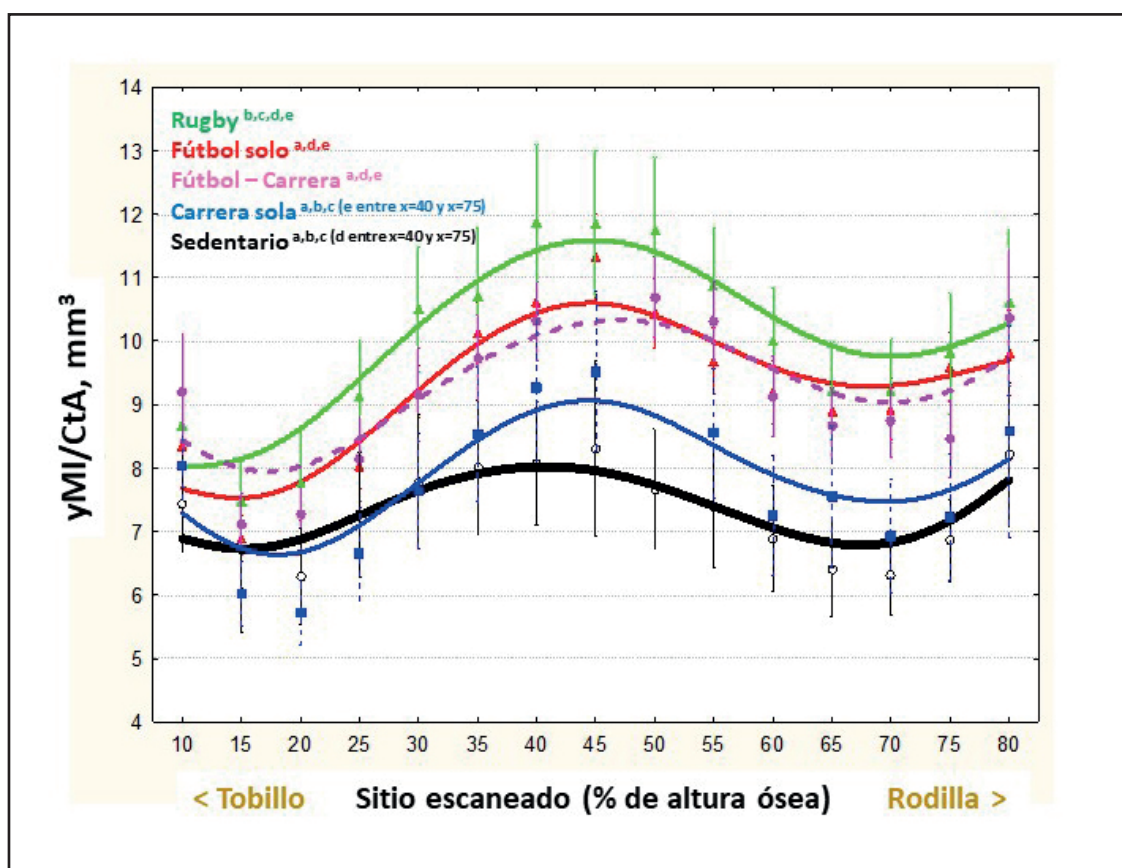


Figura 3. Distribución de los valores del momento de inercia seccional para flexión lateral expresado por unidad de área cortical (yMI/CtA, medias $\pm$ ES) por cada sitio óseo escaneado (% de altura ósea) en los 5 grupos estudiados. a, b, c, d, e expresan diferencias significativas (ANOVA factorial, $p < 0,001$) respecto de Rugby, Fútbol solo, Fútbol-Carrera, Carrera sola o Sedentario, respectivamente.

(véase Figura 3) y *section modulus* ($p < 0,05$ a $p < 0,001$), y no lo fueron para el área y el CMO corticales y para el perímetro endóstico.

Para Fu-Ca, los valores de todos estos indicadores se asimilaron a los de Fu (ANOVA factorial, ns) y difirieron significativamente de los de Ca ($p < 0,05$ a $p < 0,001$).

El *shape-index* fue mayor en Ru, Fu y Fu-Ca que en Sed centro-proximalmente ($p < 0,001$).

La relación pared/luz fue más alta que en Sed solo distalmente, en el orden Ca < Fu < Ru ($p < 0,001$), y similar a Sed en Fu-Cu.

Los valores de MI-ap (no mostrados) y de MI-lat (Figura 4) correlacionaron exponencialmente con la fuerza muscular máxima peronea en Sed, Ru y Fu juntos ($p < 0,001$), pero no lo hicieron en Fu-Ca.

Discusión y conclusiones

Los resultados apoyan la hipótesis planteada, con importantes connotaciones complementarias, en los siguientes aspectos:

1. Relevancia del comportamiento del pie en la determinación de la geometría

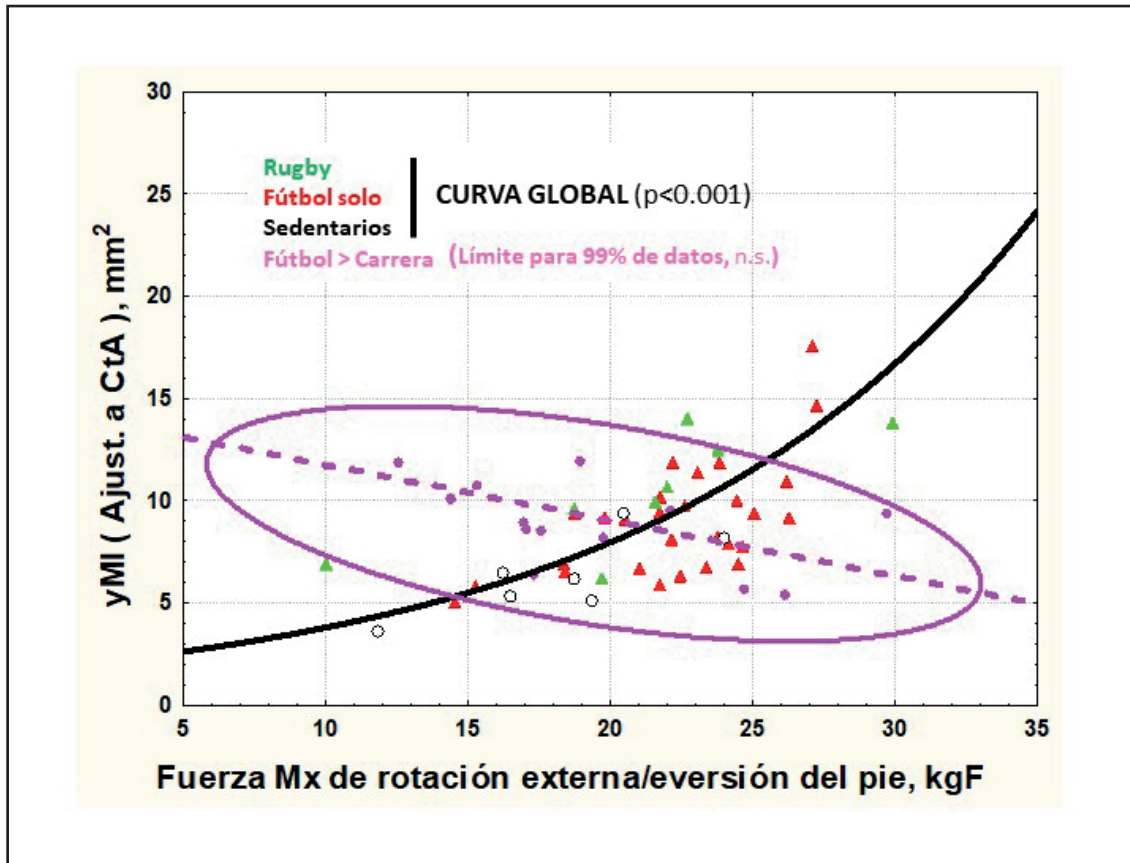


Figura 4. Correlación entre el momento de inercia seccional para flexión lateral expresado por unidad de área cortical (yMI/CtA) y la fuerza dinamométrica máxima de la rotación externa/eversión del pie hábil.

peronea. La relación entre el uso del pie y la estructura peronea, reconocida en numerosos estudios de corte filogenético⁹⁻¹¹ y verificada por nosotros en estudios previos en peroné humano,⁷ queda avalada adicionalmente ahora por las mejoras observadas en los indicadores de masa y de diseño, decrecientes según el orden: $Ru > Fu > Ca$, que resultaron proporcionales al grado de entrenamiento de la flexión externa y la eversión del pie que clásicamente provocan los músculos peroneos en cada una de esas disciplinas.

2. Predominancia regional de esos efectos sobre el desarrollo del peroné. Los efectos positivos referidos en (1) mejoraron predominantemente la aptitud de la región centroproximal del peroné para resistir a la flexión lateral respecto de la anteroposterior (*shape-index*) en Fu y Ru , y la de la región distal para resistir al *buckling* (relación pared/luz) en todos los grupos. La primera observación, también congruente con nuestros estudios previos sobre la estructura normal del hueso,⁸ enfatiza la especificidad de sitio óseo que hemos demos-

trado para los efectos del entorno mecánico del peroné y también de la tibia^{3,8,12} en distintas condiciones de uso, y en relación con la forma de actividad del pie. La segunda señala, por sobre la naturaleza de todos los otros efectos observados, el refuerzo inducido por todas las disciplinas analizadas sobre la resistencia a la flexión por carga axial, no lateral (*buckling*), que es el principal factor protector contra la forma más habitual de producción de fracturas en todo el hueso, y que se concentra precisamente en su región distal.¹³

3. Verificación concreta de la hipótesis de trabajo. El estudio demuestra taxativamente el valor de la anticipación de los efectos referidos por la práctica de un primer entrenamiento (Fu) para oscurecer o incluso impedir la manifestación de los cambios producidos por otro ulterior (Fu-Ca), cuando los primeros actúan sobre la modelación cortical de modo expansivo. Esta forma de verificación, congruente con interpretaciones de otros sobre la naturaleza esquelética,¹⁴ puede considerarse inédita, porque demuestra, en forma totalmente original, que un cambio modelatorio expansivo con direccionalidad específica, tempranamente inducido sobre la estructura cortical ósea, 'delimitaría el terreno' para la manifestación de cualquier otro efecto ulterior por estímulos de distinta direccionalidad.

4. Ampliación conceptual del espectro regulatorio del mecanostato. Por encima del objetivo primario de este estudio, los resultados en general indican que, por un lado, el mecanostato controlaría, en cualquier instancia de análisis, la resistencia ósea a la fractura en las regiones especialmente críticas, según el 'Paradigma de Utah', y en relación con la musculatura relevante para cada hueso;^{4,15,16} pero también, por otro lado, que el espectro de acción del sistema se extendería al control de otras variables, con connotaciones selectivas generales (robustez de las inserciones peroneas en especies 'predadoras'; flexibilidad proximal del peroné para almacenar energía muscular para el salto en especies 'presas'),⁹⁻¹¹ que nosotros mismos, en congruencia con otros autores,^{17,18} propusimos recientemente para este caso.⁵ Por el momento, la extensión de estos conceptos al análisis de otros huesos podría plantearse con ciertos argumentos¹⁹ solamente al cúbito, por su analogía filogenética con el peroné respecto de la rotación de pies y manos. No está fundamentada una comparación análoga entre huesos portantes y no portantes.

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

Recibido: marzo 2020

Aceptado: junio 2020

Referencias

1. Hart NH, Nimphius S, Rantalainen T, Ireland A, Siafarikas A, Newton RU. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017; 17:114-39.
2. Fritz J, Duckham RL, Rantalainen T, Rosengren BE, Karlsson MK, Daly RM. Influence of a school-based physical activity intervention on cortical bone mass distribution: A 7-year intervention study. *Calcif Tissue Int.* 2016; 99:443-53.
3. Feldman S, Capozza RF, Mortartino PA, Reina PS, Ferretti JL, Rittweger J, Cointy GR. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sport Exerc.* 2012; 44:1580-8.



4. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003; 275:1081-101.
5. Rittweger J, Ireland A, Lüscher S, et al. Fibula: The forgotten bone – May it provide some insight on a wider scope for bone mechanostat control? *Curr Osteoporos Rep.* 2018; 16:775-8.
6. Marchi D, Shaw CN. Variation of fibular robusticity reflects variation in mobility patterns. *J Hum Evol.* 2011; 61:609-16.
7. Lüscher SH, Nocciolino KM, Pilot N, et al. Differences in the cortical structure of the whole fibula and tibia between long-distance runners and untrained controls. Toward a wider conception of the biomechanical regulation of bone structure. *Front Endocrinol.* 2019; 10:833.
8. Cointy GR, Nocciolino LM, Ireland A, et al. Structural differences in cortical shell properties between upper and lower human fibula as described by pQCT serial scans. A biomechanical interpretation. *Bone.* 2016; 90:185-94.
9. Marchi D. Relative strength of the tibia and fibula and locomotor behavior in hominoids. *J Hum Evol.* 2007; 53: 647-55.
10. Barnett CH, Napier JR. The rotatory motility of the fibula in eutherian mammals. *J Anat.* 1953; 87:11-21.
11. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature.* 2004; 432:345-52.
12. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, et al. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat.* 2010; 216:470-81.
13. Sherbondy PS, Sebastianelli WJ. Stress fractures of the medial malleolus and distal fibula. *Clin Sports Med.* 2006; 25:129-37.
14. Huijskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat.* 2000; 197:145-56.
15. Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. In: Genant HK, Bone Densitometry & Osteoporosis, et al. (eds). Berlin: Springer; 1998. Pp. 143-62.
16. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int.* 1997; 62:1-7.
17. Bertram JE, Biewener AA. Bone curvature sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol.* 1988; 131:75-92.
18. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol.* 2004; 47:63-9.
19. Schaffler MB, Burr DB, Jungers WL, Ruff CB. Structural and mechanical indicators of limb specialization in primates. *Folia Primatol.* 1985; 45:61-75.

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

LA EXPOSICIÓN PRENATAL A FLUORURO INDUCE CAMBIOS EN LA PORCIÓN CORONAL DE LA CRIPTA ÓSEA Y ALTERA LA ERUPCIÓN DENTAL EN CRÍAS LACTANTES

Victoria Interlandi*, Pablo Fontanetti*, Andrea Delgado, Rubén Ponce, Raquel Gallará, Viviana Centeno**

Cátedra "A" de Química Biológica, Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Resumen

La erupción dental es un proceso estrictamente regulado y programado espacial y temporalmente. El objetivo del trabajo fue estudiar el efecto de la exposición prenatal a fluoruro de sodio (NaF) sobre los eventos morfológicos y celulares que ocurren en el hueso supracoronal del primer molar de crías de rata durante la etapa preeruptiva. Se emplearon crías (n=6-8 por grupo) provenientes de madres que bebieron crónicamente agua con diferentes concentraciones de F⁻ en forma de NaF durante la gestación y lactancia: control y NaF (50 mg/L). En cortes histológicos de la mandíbula de crías de 3 y 10 días se analizaron parámetros de histomorfometría estática en la zona supracoronal de la canastilla ósea a la altura del primer molar inferior: volumen óseo trabecular [BV/TV (%)], número de osteoclastos por milímetro (N.Oc/mm) y las variables indirectas: número de trabéculas [Tb.N (1/mm)], espesor [Tb.Th (μm)] y separación trabecular [Tb.Sp (μm)]. En crías de 15 días se midió el grado de erupción [TED (μm)] del primer molar inferior. Los resultados se analizaron con el test "t" de Student considerando diferencias significativas a p<0,05. El análisis histomor-

fométrico demostró un incremento en el BV/TV (%) del hueso supracoronal (p<0,01) asociado con disminución del N.Oc/mm (p<0,01) en crías de 3 y 10 días expuestas prenatalmente al F⁻. El grado de erupción dental fue menor en animales expuestos prenatalmente al F⁻ en comparación con los controles (p<0,01). En conclusión, los resultados observados en la mandíbula de crías expuestas durante la etapa prenatal y posnatal temprana al F⁻ sugieren un efecto disruptivo sobre la actividad resortiva necesaria para formación del canal eruptivo.

Palabras clave: fluoruro de sodio, etapa preeruptiva, erupción dental.

Abstract

PRENATAL FLUORIDE EXPOSURE INDUCES CHANGES IN THE CORONAL PORTION OF BONY CRYPT AND ALTERS DENTAL ERUPTION IN SUCKLING RATS

Tooth eruption is a tightly regulated and spatially and temporally programmed process. The aim of this study was to examine the effect of prenatal NaF exposure on the morphological and cellular

* Los autores participaron de igual manera en la concreción del trabajo.

** E-mail: viviana.centeno@unc.edu.ar, centenovivi@yahoo.es



events that occur in the supracoronal area of bony crypt of the first rat molar during the pre-eruptive stage. Offspring from two groups of rats were used (6-8 per group): Control and 50 mg/L NaF. The treatment was performed during pregnancy and lactation. Suckling pups were euthanized at 3-, 10- and 15-days-old by cervical dislocation. Mandibles were removed and histologically processed to obtain buccolingual sections stained with H&E. In sections of first mandibular molar of 3- and 10-days-old pups, the following static histomorphometric parameters were evaluated: trabecular bone volume [BV/TV (%)] and number of osteoclasts (N.Oc/mm). Also, indirect parameters were obtained: trabecular number [Tb.N (1/mm)], trabecular thickness [Tb.Th (μ m)], and trabecular separation [Tb.Sp (μ m)]. The degree

of tooth eruption [TED (μ m)] was determined. Results are expressed as mean $\pm$ SE and analyzed by Student t-test. Histomorphometric analysis showed an increase in the BV/TV (%) of the bone crypt of 3- and 10- days-old pups exposed to NaF ($p < 0.01$); this increase was associated with a decrease in the N.Oc/mm ($p < 0.01$). TED of mandibular first molar was lower in prenatal NaF exposed group than in control group ($p < 0.01$). In conclusion, the increased BV/TV and the lower N.Oc observed in the bone crypt of 3- and 10- days-old pups from mothers treated with NaF suggested a disruptive effect triggered by F⁻ on the formation events of the eruptive pathway in the offspring.

Key words: sodium fluoride, pre-eruptive stage, dental eruption.

Introducción

El flúor (F) es un elemento considerado dentro del grupo de los “ultratraza” junto al aluminio (Al), el molibdeno (Mo) y el cobalto (Co). Este término referencia a aquellos elementos con un requerimiento dietario establecido, estimado o sospechado del orden de microgramos/día.¹ El agua de bebida representa la principal fuente de consumo humano del ion fluoruro (F⁻), tanto por el volumen ingerido como por la posible concentración del mineral en el agua de algunas regiones. En diferentes localidades de la Argentina se determinó que la concentración de F⁻ en el agua de bebida varía entre 1,35 y 7 mg/L.^{2,3} Datos de nuestro equipo de investigación, tomados en zonas del norte y noroeste de la provincia de Córdoba, mostraron un valor medio de 3,90 mg/día de ingesta total de F⁻ por persona, valor que duplica la dosis diaria recomendada (1,68 mg/día).³ Otras formas de consumo de F⁻ incluyen la sal, la leche, el té, los suplementos fluorados, las pastas dentales, los colutorios, cuyo contenido del halógeno varía ampliamente. Además, el uso incrementado de compuestos organofluo-

rados –que abarcan un amplio rango, como agroquímicos, pesticidas, fármacos y anestésicos entre otros– indica que, en la actualidad, el hombre puede estar expuesto al F⁻ a través de los alimentos, el agua de bebida y el aire que respira.⁴⁻⁶ Aunque muchos estudios aportaron información relevante sobre el metabolismo del F⁻ y sus efectos biológicos, existen datos controvertidos y muchos aspectos por dilucidar. Las acciones bifásicas y la estrecha ventana de toxicidad terapéutica del F⁻ hacen difícil la comprensión de los mecanismos moleculares desencadenados por este ion en diferentes tejidos, incluido el óseo.

La exposición crónica y elevada a F⁻ puede afectar negativamente la calidad de los tejidos mineralizados en formación y crecimiento así como la funcionalidad de los órganos que esos tejidos constituyen. Se conoce que la ingesta inadecuada o excesiva de F⁻ puede causar efectos adversos en niños.⁷ Una ingesta inadecuada, tal como ocurre cuando la concentración de F⁻ en el agua de bebida es $< 0,5$ mg/L, incrementa el riesgo de caries dental en niños.^{8,9} Sin embargo, cuando el consumo de

F⁻ está en el rango de 1,5 a 5,0 mg/L, el riesgo de fluorosis dental, tanto en dientes deciduos como en los permanentes, y de fluorosis esquelética se incrementa. El período de máxima susceptibilidad a los efectos tóxicos del F⁻ es el de los primeros 3 años de vida, especialmente entre los 6 y 24 meses.^{10,11} Además de la cantidad y la forma de ingesta, existen otros factores que pueden incrementar la susceptibilidad individual a la toxicidad del F⁻ incluyendo los desequilibrios ácido-base, la altitud de residencia, la disfunción renal, el “status” nutricional (deficiente en calcio, por ejemplo) y la genética individual.^{12,13} Es importante controlar la ingesta del F⁻ en los niños con el objetivo de minimizar el riesgo de fluorosis mientras se maximiza la prevención de la caries. A edad temprana, el 55% del F⁻ ingerido es retenido en comparación con los adultos en los que solo se retiene el 35%.¹⁴

Las acciones del F⁻ sobre el hueso pueden ser mediadas por su efecto físico-químico directo, formando parte de los cristales de fluorapatita,¹⁵ o como un agente anabólico óseo, regulando la actividad de los osteoblastos, e incrementando la masa ósea a través de un mecanismo aún no completamente conocido.^{16,17} Debido a su acción anabólica, numerosos trabajos realizados en roedores y en seres humanos evaluaron su potencial uso para el tratamiento de las patologías óseas; sin embargo, demostraron que el incremento en la masa ósea provocada por el fluoruro de sodio (NaF) no se correlaciona con la calidad y resistencia a la fractura del hueso neoformado.¹⁸ Aunque menos estudiado y controvertido, existe información acerca de la acción del F⁻ sobre la osteoclastogénesis, efecto que además es influenciado por las características genéticas del individuo.¹⁹ Algunos autores describieron que el F⁻ produce un efecto inhibitorio sobre la actividad de los osteoclastos,^{20,21} mientras que otros demostraron que altas dosis de F⁻ podrían incrementar la resorción del hueso.²²

La erupción dental es un evento complejo, programado y estrictamente regulado, espa-

cial y temporalmente, que comienza durante la gestación y continúa durante la vida posnatal.²³ El desarrollo de la dentición no se ha completado, aun cuando los tejidos mineralizados de la corona y la raíz del diente ya están formados; en los seres humanos, el proceso continúa durante los primeros años de vida desde que la pieza dental está alojada dentro de los maxilares (fase intraósea) hasta que perfora la mucosa, emerge en la cavidad bucal y alcanza la posición adecuada para la oclusión (fase supraósea).²⁴ Una etapa celular crítica en la erupción dental es el reclutamiento y la formación de osteoclastos activos, necesarios para la resorción de la cripta o canastilla ósea y para formar el canal de erupción a través del hueso alveolar. Las células mononucleares o precursoras de los osteoclastos deben ser reclutadas antes del inicio de la erupción dentro del folículo dental (FD), un saco de tejido conectivo que rodea el germen dental en desarrollo y principal regulador de la señalización que determina los eventos de formación y resorción del hueso alveolar durante el proceso eruptivo.²⁵ Algunos estudios demostraron que, en diferentes estados en los cuales se observa una disminución de la osteoclastogénesis o una función alterada de los osteoclastos, la erupción dental está retardada o, en algunos casos, completamente inhibida.^{26,27}

No hay datos concluyentes acerca del efecto del F⁻ sobre los osteoclastos y la osteoclastogénesis, ni tampoco se ha descrito el posible mecanismo desencadenado por el exceso de F⁻ sobre el proceso eruptivo dental. Es probable que la ingesta materna, excesiva y crónica de F⁻ durante el período de gestación y lactancia afecte, en las crías en desarrollo, el proceso de modelación del hueso alveolar que permite la formación del canal eruptivo. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la exposición prenatal a fluoruro sobre los eventos morfológicos y celulares que ocurren en la zona supracoronal de la cripta ósea que rodea al primer molar de crías lactantes, y su implicancia en el proceso de erupción dental.



Materiales y métodos

Animales y diseño experimental: se emplearon 6 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) hembras de 45 días de edad, que fueron mantenidas bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 h:12 h con libre disponibilidad de agua y comida (dieta comercial). Las hembras se dividieron al azar en dos grupos que recibieron agua con diferentes concentraciones de fluoruro (F^-) en forma de NaF: el grupo control bebió agua de red que contiene 0,3 mg F^- /L, mientras que el grupo tratado bebió agua con 23 mg/L de F^- correspondiente a 50 mg de NaF por litro (NaF 50 mg/L). El tratamiento se inició 4 semanas antes del apareamiento y continuó durante el período completo de gestación y lactancia. La ingesta de agua se registró periódicamente a lo largo del estudio. El día posterior al parto se ajustó el número de crías a 8 por cada hembra, para asegurar una lactancia normal y el crecimiento adecuado de las crías; se consideró a este día, el día 1 de vida posnatal. Crías de 3 ($n=6-8$), 10 ($n=6-8$) y 15 días ($n=8$) de edad fueron separadas cuidadosamente de sus madres. Bajo anestesia se obtuvo una muestra de orina (mediante punción vesical) de crías de 10 días de edad para evaluar el “status” de F^- ; la muestra de orina fue almacenada a $-20^\circ C$ hasta el momento de la determinación. Poseutanasia, las mandíbulas completas de las crías de las diferentes edades indicadas fueron extraídas para su procesamiento histológico. Terminado el período experimental, las madres fueron sacrificadas y el incisivo inferior fue extraído para valorar el desarrollo de fluorosis dental.²⁸ Empleando una lupa estereoscópica se observó la apariencia heterogénea del esmalte evidenciado por la sucesión de bandas pigmentadas y no pigmentadas en los incisivos superiores de los animales con fluorosis.

El protocolo de trabajo con los animales fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba (CICUAL, 12/2015 FCM/UNC). Se realizaron todos los esfuerzos necesarios para reducir el número de animales empleado y minimizar su sufrimiento.

Determinación de los niveles de F^- en orina: la concentración del F^- urinario fue determinada mediante potenciometría directa empleando un electrodo de ion selectivo (Oakton Fluoride Combination Electrode Mod. 35802®) siguiendo el procedimiento descrito previamente.²⁹ Los valores de F^- fueron expresados como mg de F^- /L.

Procesamiento histológico de las mandíbulas de las crías: inmediatamente después de la extracción de las mandíbulas completas, cada hemimandíbula fue fijada en una solución tamponada de formaldehído-PBS al 4% (pH 7,4) durante 24 horas. Posteriormente se descalcificaron en EDTA al 5% (pH 7,2) durante 35 días a temperatura ambiente. Antes de la inclusión de los tejidos en parafina, las hemimandíbulas se deshidrataron en soluciones alcohólicas crecientes hasta xilol. Se realizaron cortes seriados en sentido bucolingual de 6 μm de espesor a la altura mediocoronal del primer molar, usando un micrótopo (Leica®, Alemania) y luego se colorearon con hematoxilina y eosina (H&E). Se tomaron microfotografías de los cortes utilizando un microscopio con cámara digital acoplada Motic-BA 400® (MOTIC ASIA, Hong Kong). Sobre las imágenes digitalizadas de esos cortes se realizó el análisis de parámetros histomorfométricos estáticos, utilizando el software Image Pro Plus 6.1® (Media Cybernetics Inc., Estados Unidos).

Análisis histomorfométrico del hueso de la cripta: sobre las microfotografías de mandíbulas de crías de 3 y 10 días de edad se delimitó un área de la cripta ósea ubicada por encima del germen del primer molar inferior en erupción, denominada área supracoronal del hueso de la canastilla o cripta ósea. En esa zona, durante la fase intraósea de la erupción dental se forma el canal eruptivo a través de un proceso de resorción estrictamente regulado local y sistémicamente.²⁴ Dado que el hueso inmaduro es muy reticular, el reconocimiento de los límites y delimitación de las trabéculas

fue controlado por la observación directa del preparado al microscopio, simultáneamente a la medición sobre la foto digitalizada. Dentro del área supracoronal se obtuvo el porcentaje de superficie trabecular en relación con el área ósea considerada como total, el volumen óseo trabecular [BV/TV (%)]. Además, se calcularon los siguientes parámetros indirectos: número de trabéculas [Tb.N (1/mm)], espesor trabecular [Tb.Th (μm)] y separación trabecular [Tb.Sp (μm)].³⁰ El coeficiente de variación se calculó para determinar el error intraexaminador, el cual fue menor del 5%.

Determinación del número de osteoclastos en el hueso de la cripta (N.Oc/mm): la identificación y conteo de osteoclastos se realizó sobre los cortes teñidos con H&E en la zona supracoronal del hueso de la cripta ósea de crías de 3 y 10 días de edad, bajo la observación directa al microscopio óptico con una magnificación de 100x. El número de osteoclastos se evaluó a lo largo del frente de resorción, delimitado previamente. Se consideró osteoclastos a aquellas células gigantes de citoplasma acidófilo, en contacto con una superficie trabecular, con al menos dos núcleos. El número de osteoclastos se refirió a 1 mm para hacer posible las comparaciones de los distintos cortes entre los grupos.

Medición del grado de erupción dental [TED (μm)]: se empleó el método descrito por Fontanetti y col. (2013).²⁷ Dado que el proceso eruptivo implica el movimiento de un elemento dentario a través de la canastilla ósea siguiendo el canal eruptivo, es importante que la medición histomorfométrica del grado de erupción incluya al menos un punto óseo y un punto dentario. Sobre las microfotografías digitales de los cortes de las mandíbulas de crías de 15 días de edad se trazaron líneas paralelas considerando diferentes puntos anatomohistológicos del hueso y del elemento dentario en erupción. Se trazó una línea recta que una los límites amelocementarios vestibular (a) y lingual

(b) (Línea A). Luego, una línea recta paralela a la anterior que pase por el punto superior de la cresta ósea vestibular (d) (Línea B) y una línea paralela a la anterior que pase por la cresta ósea lingual (c) (Línea C). Las distancias a-d y b-c se utilizaron como dato para la evaluación del grado de erupción dentaria por vestibular y lingual, respectivamente, puesto que representan la distancia existente entre el límite amelocementario y la cresta ósea (Figura 1).

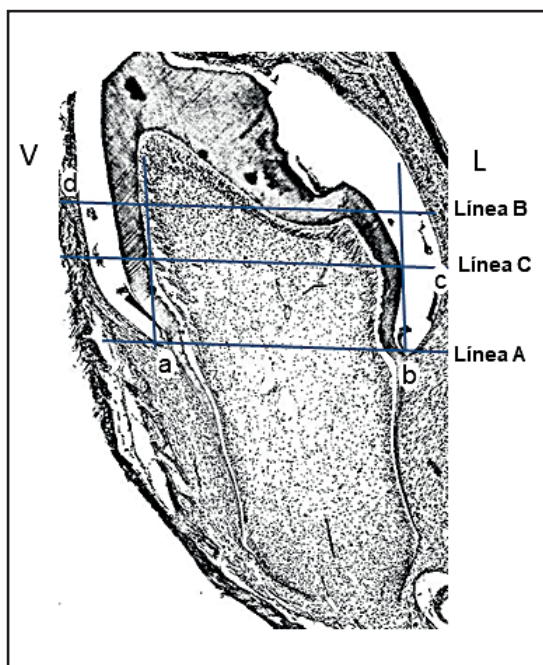


Figura 1. Imagen representativa de una sección bucolingual de mandíbula de cría. Para valorar el grado de erupción del primer molar mandibular se trazaron las siguientes líneas que se utilizaron para medir diferentes distancias entre puntos de referencia óseos y dentarios: Línea A, que une los límites amelocementario vestibular (a) y lingual (b). Línea B: una línea recta paralela a la línea A que pasa por el punto superior de la cresta ósea vestibular (d). Línea C: línea paralela a la anterior que pasa por la cresta ósea lingual (c). Las distancias a-d y b-c se utilizaron para la evaluación del grado de erupción dental por vestibular y lingual, respectivamente.



Análisis estadístico: todos los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar (EE). La normalidad y la homogeneidad de varianzas se evaluaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la de Levene, respectivamente. Los datos fueron analizados mediante el test “t” de Student. En todos los casos las diferencias se consideraron significativas a $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron mediante el programa InfoStat® (versión 2017).

Resultados

No hubo diferencias significativas en el consumo diario de agua ni en la ganancia de peso corporal entre los grupos de madres (madres control (g): $276,75 \pm 7,88$; madres tratadas con NaF 50 mg/L: $277,80 \pm 16,24$). El esmalte del incisivo inferior de las madres control mostró una coloración normal, mientras que el esmalte de las madres que bebieron F⁻ presentó el patrón de coloración típico de la fluorosis dental. Estos resultados confirman que las hembras expuestas crónicamente a una alta concentración de F⁻ en el agua de bebida desarrollan fluo-

rosis. La exposición crónica de las hembras en los 30 días previos al apareamiento y durante el período completo de gestación y lactancia no tuvo efecto sobre el total de crías de la camada.

No se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso corporal de las crías controles y las expuestas prenatalmente al F⁻ (datos no mostrados). Sin embargo, los niveles de F⁻ en la orina ($\mu\text{g/mL}$) de las crías de 10 días de edad fue mayor en comparación con lo observado en las crías de madres control (crías de 10 días: control, $0,78 \pm 0,05$ vs. NaF 50 mg/L, $2,46 \pm 0,41$; $p < 0,01$ vs. control) indicando el metabolismo alterado del F⁻ debido a la exposición prenatal al halógeno.

El grado de erupción [TED, (μm)] del primer molar, analizado en crías de 15 días de edad posnatal, fue menor en las crías del grupo tratado prenatalmente con NaF en comparación con el grupo control (tabla vestibular: control, $-1131,87 \pm 23,03$ vs. NaF 50 mg/L, $-1219,75 \pm 14,93$; tabla lingual: control, $-899,06 \pm 21,43$ vs. NaF 50 mg/L, $-1061,84 \pm 17,01$; $p < 0,05$ vs. control) (Figura 2).

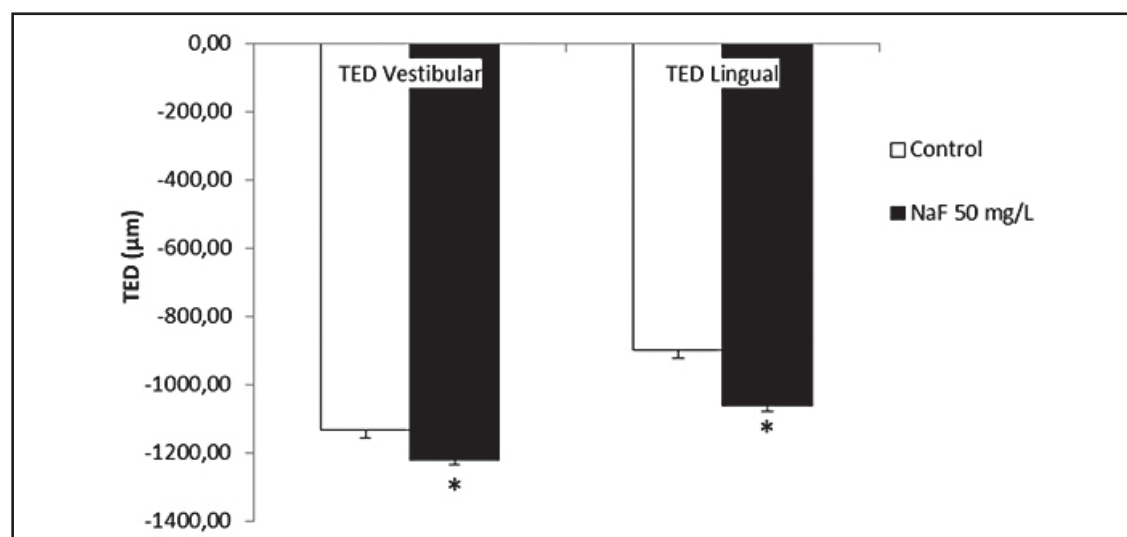


Figura 2. Grado de erupción (TED) del primer molar inferior en crías de rata de 15 días de edad. Los valores representan la media $\pm$ EE de 8 animales por grupo. El TED (expresado en μm) se midió en el lado vestibular y lingual de mandíbulas de ratas controles y NaF 50 mg/L de 15 días de edad. * $p < 0,05$ vs. Control, test “t” de Student.

El análisis histomorfométrico de la zona supracoronal de la canastilla ósea que rodea el germen dental del primer molar inferior mostró mayor volumen óseo, [BV/TV (%)] en el grupo de crías provenientes de madres tratadas con F⁻ en comparación con sus controles, a ambas edades estudiadas (crías de 3 días de edad: control, $35,99 \pm 1,04$ vs. NaF 50 mg/L, $51,59 \pm 2,13$; $p < 0,01$ vs. control; crías de 10 días de edad: control, $39,09 \pm 1,12$ vs. NaF 50 mg/L, $48,11 \pm 2,88$; $p < 0,05$ vs. control). El incremento en este parámetro se asoció a un

mayor número [Tb.N (1/mm)] y espesor [Tb.Th (μ m)] de trabéculas y a una menor separación trabecular [Tb.Sp (μ m)] (Figura 3).

El número de células clásticas fue significativamente menor en las crías que recibieron F⁻ vía materna, tanto a los 3 como a los 10 días de vida posnatal, en comparación con lo observado en sus controles de la misma edad (crías de 3 días de edad: control, $16,99 \pm 1,73$ vs. NaF 50 mg/L, $8,72 \pm 1,13$; $p < 0,01$ vs. control; crías de 10 días de edad: control, $16,20 \pm 1,75$ vs. NaF 50 mg/L, $7,26 \pm 1,01$; $p < 0,01$ vs. control) (Figura 4).

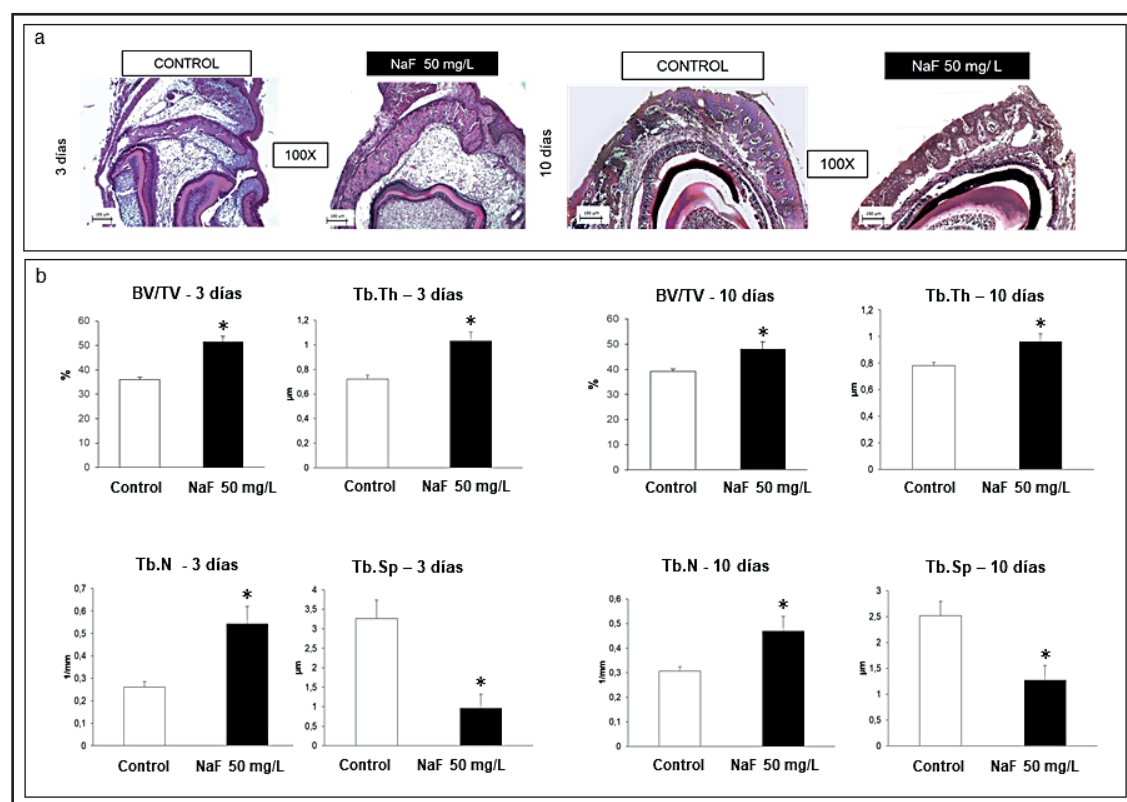


Figura 3. Análisis histomorfométrico del área supracoronal de la cripta ósea en crías de rata de 3 y 10 días de edad. **a)** Microfotografías representativas de secciones bucolinguales de mandíbula de crías de rata donde se observa la porción supracoronal del hueso de la cripta que rodea al germen del primer molar inferior de crías control y NaF 50 mg/L. Coloración H&E. Magnificación 100x. **b)** Los gráficos de barras representan la media $\pm$ EE de 6-8 animales por grupo de los siguientes parámetros histomorfométricos medidos en la porción supracoronal del hueso de la cripta de ratas control y NaF 50 mg/L: volumen óseo [BV/TV (%)], espesor trabecular [Tb.Th (μ m)], número de trabéculas [Tb.N (1/mm)] y separación trabecular [Tb.Sp (μ m)]. * $p < 0,05$ vs. control, test "t" de Student.

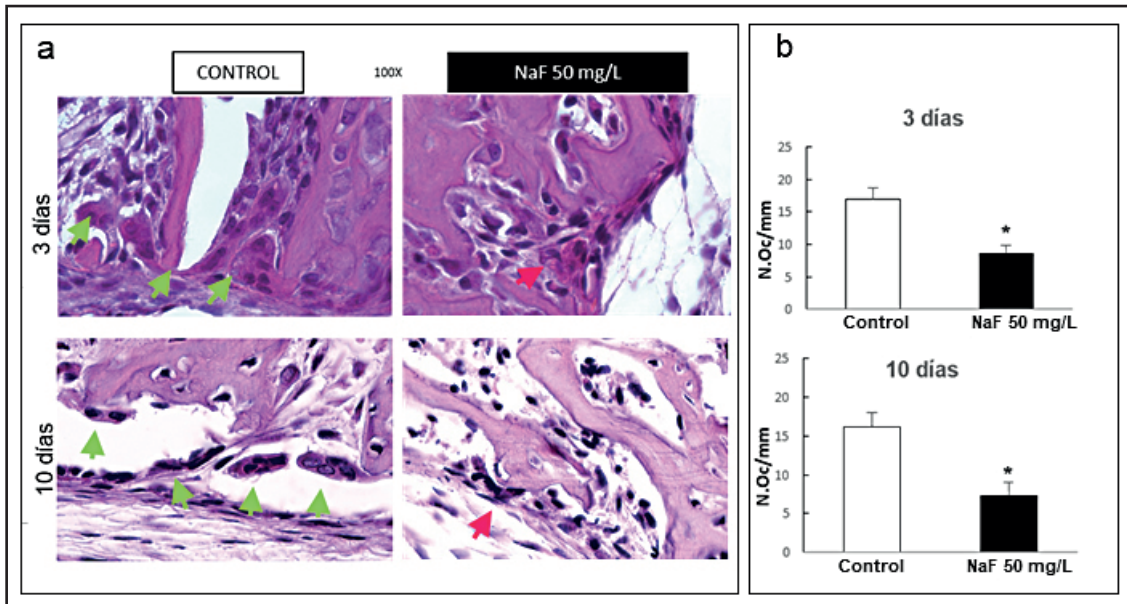


Figura 4. Número de osteoclastos (N.Oc/mm) medidos en el área supracoronal de la cripta ósea de crías de 3 y 10 días de edad. **a)** Microfotografías representativas de secciones buco-linguales de mandíbula de crías de 3 y 10 días de edad donde se observa el área supracoronal de la cripta que rodea al germen del primer molar inferior en crías control y NaF 50 mg/L. Las flechas señalan la presencia de osteoclastos. Coloración H&E. Magnificación 100×. **b)** Gráfico de barras que representa la media ± EE de 6-8 animales por grupo del número de osteoclastos (N.Oc/mm). * $p < 0,05$ vs. control, test “t” de Student.

Discusión

El objetivo del estudio fue analizar el efecto de la exposición materna a F⁻ durante el período de gestación y lactancia sobre la erupción del primer molar de crías lactantes y los cambios morfológicos y celulares que ocurren en la zona supracoronal (oclusal) de la cripta del hueso alveolar para controlar la formación del canal eruptivo. Los resultados obtenidos muestran que la dosis de F⁻ recibida por las crías en crecimiento, vía leche materna y/o placenta, provocó un incremento en el volumen trabecular de la porción oclusal de la cripta ósea, tanto en la etapa preeruptiva temprana (día 3 de vida) como en la tardía (día 10). Dado que en este estadio el primer molar de las crías de rata aún no ha erupcionado en la cavidad bucal, las distancias medidas en las secciones de la mandí-

bula para valorar el grado de erupción se expresan como valores negativos. De esta manera, mayores distancias indicaron menor grado de erupción. Este efecto producido por el fluoruro puede ser el resultado de una alteración en el modelado óseo que promueve el movimiento del diente en desarrollo dentro de la cripta a través del canal eruptivo formado, causando un retardo en la aparición del primer molar en la cavidad bucal de las crías lactantes.

El mecanismo o fuerza conductora que impulsa el movimiento del diente a lo largo del canal eruptivo podría ser un aumento del volumen óseo en la base de la cripta. Previamente demostramos que la exposición prenatal a F⁻ fue capaz de provocar un incremento en el volumen trabecular de la porción basal del hueso de la cripta en las crías de ratas durante

la etapa preeruptiva.³¹ Tales resultados confirmaron el efecto anabólico, ampliamente descrito, provocado por el F⁻ sobre la capacidad osteogénica de los osteoblastos, así como los mecanismos de señalización activados por este tipo celular.³² Es probable, que la activación de las señales osteogénicas inducidas por el F⁻ interfieran con los mecanismos normales de reclutamiento de otras células óseas, causando alteraciones en el desarrollo mandibular normal y en el mecanismo de erupción dental. En el primer molar inferior de rata, el pico máximo de osteoclastogénesis se observa en el día 3 de vida posnatal mientras que un pico de actividad menor se observa al día 10 previo a la erupción del diente que ocurre entre los días 17 y 18. Por ello, el número de osteoclastos se evaluó en crías de 3 y 10 días en la zona supracoronal de la cripta ósea del germen del primer molar mandibular y fue significativamente menor en las crías que recibieron F⁻ vía materna, tanto a los 3 como a los 10 días de vida posnatal. No existen hasta el momento datos concluyentes acerca del efecto producido por el F⁻ sobre la osteoclastogénesis ni la función de los osteoclastos; algunos resultados mostraron que las dosis elevadas de F⁻ incrementaron la actividad de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), un biomarcador de linaje osteoclástico, evidenciando la inducción de la capacidad resorptiva de los osteoclastos.^{22,33} En contraposición, otros encontraron que el F⁻ redujo el número de osteoclastos y disminuyó su habilidad para resorber el hueso.^{20,34} El reclutamiento, la diferenciación y la actividad de los osteoclastos son eventos críticos para la resorción de la cripta y la formación del canal eruptivo.³⁵ En diferentes estados en los cuales se observa una disminución de la osteoclastogénesis o una función alterada de los osteoclastos, la erupción dental resulta retardada o, en algunos casos, completamente inhibida.^{27,36} El folículo dental (FD) cumple funciones esenciales para el desarrollo de la erupción; el requerimiento del FD fue evidenciado por estudios en diferentes modelos animales donde su remoción previa al inicio del proceso

eruptivo derivó en ausencia de erupción. El FD se localiza entre el hueso alveolar y el diente, lo que le permite regular los eventos celulares críticos para la erupción los que dependen de complejos mecanismos de señalización, de tipo autocrinos y paracrinos.³⁷ Las células del FD activan y reclutan a las células mononucleares, precursoras de osteoclastos y proveen el medio en el cual estas células se fusionan para formar los osteoclastos maduros.²⁵ Muchos de los genes (y sus productos) involucrados en el control de la formación, diferenciación y activación de los osteoclastos se localizan primariamente en el FD y en el retículo estelar; entre ellos: el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la interleuquina 1a (IL-1a), la proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMP-2), el factor estimulador de colonias 1 (CSF-1), la osteoprotegerina (OPG), el ligando del receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL), el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), entre otros.^{35,38}

Existen evidencias de que PTHrP es sintetizada y se expresa en distintos tipos celulares.³⁹ El efecto que PTHrP ejerce en las células del FD activando y reclutando osteoclastos acelera la erupción dental.⁴⁰ Sun y col. demostraron que PTHrP incrementó la expresión del factor de diferenciación osteoclástica en las células del FD promoviendo la resorción ósea para crear el canal eruptivo.⁴¹ Estudios realizados en ratas mostraron que la máxima expresión génica de PTHrP ocurre entre los días 7 y 9 de vida posnatal y tal incremento se correlaciona con el segundo pico de osteoclastogénesis alrededor del día 10. Asimismo, demostraron que la señal de PTHrP en el FD desencadena un evento proosteoclastogénico capaz de inducir la expresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) en el FD, lo que deriva en la activación de RANK.⁴² Ensayos *in vitro* mostraron que PTHrP incrementó el ratio de expresión de RANKL/OPG en las células del FD.³⁷ La expresión de PTHrP es inhibida por la exposición crónica a dosis altas de F⁻ (100 mg /L).⁴³ Sería posible especular que la disminución en el número de células clásticas desencadenado por



la exposición crónica a F⁻ durante la etapa prenatal podría involucrar un efecto anticlastogénico mediado por la señal de PTHrP disminuida. Sería de interés analizar el efecto desencadenado por el F⁻ sobre la expresión de PTHrP y las moléculas inducidas por su señalización en las diferentes etapas del proceso eruptivo.

Los niveles de F⁻ en plasma de las crías expuestas prenatalmente no pudieron ser detectados, probablemente debido a que su concentración era inferior al límite de detección empleado para medirlo; sin embargo, el “status” de F⁻ de las crías fue corroborado mediante su determinación en orina. Los niveles séricos de F⁻ son determinados no solo por la ingesta del flúor dietario (fundamentalmente representado por la concentración del F⁻ en el agua de bebida), sino también por otros factores, como la tasa de remodelación ósea. En tal sentido, se conoce que los niveles de F⁻ retenidos en el hueso se incrementan con la edad, aun cuando los niveles de ingesta del halógeno sean relativamente bajos.⁴⁴ Aproximadamente el 60% del F⁻ movilizado durante la resorción es redepositado en el esqueleto, probablemente por reincorporarse “in situ” sin abandonar el microambiente de la unidad de remodelación;⁴⁵ de esta manera, en situaciones de elevada remodelación, como ocurre durante la etapa preeruptiva, las células óseas pueden estar expuestas a niveles de F⁻ en su entorno inmediato que son significativamente más elevadas que los niveles de F⁻ sistémicos; en estas condiciones, las concentraciones locales elevadas del ion podrían disparar señales que modifiquen

los eventos celulares propios de cada etapa del desarrollo y crecimiento con un impacto sobre los aspectos funcionales.

En conjunto, los datos sugieren que los efectos desencadenados por la exposición materna crónica a F⁻ durante la etapa de gestación y lactancia producen, en las crías, un efecto disruptivo en los procesos de formación/resorción ósea que ocurren durante el período de desarrollo del hueso mandibular y que acompaña al proceso eruptivo provocando el retraso en la emergencia del molar inferior en la cavidad bucal. Los resultados de este trabajo apoyan la idea de que el efecto desencadenado por el F⁻ en la etapa preeruptiva sea la inhibición de las señales que controlan la osteoclastogénesis, cuya consecuencia directa es el retardo en la erupción. Aportar información sobre el/los mecanismo/s molecular/es por el/los cual/es el F⁻ afecta el desarrollo y crecimiento del hueso maxilar durante la etapa prenatal y posnatal temprana tiene relevancia para la salud general y en particular para la odontológica.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Luis Croharé por su asistencia técnica. Este trabajo fue financiado por SECyT-Universidad Nacional de Córdoba (UNC) N° 411/2018 (Viviana Centeno).

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

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

1. Nielsen FH. Ultratrace elements in nutrition: current knowledge and speculation. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11:251-74.
2. de la Sota M, Puche R, Rigalli A, Fernández LM, Benassati S, Boland R. Changes in bone mass and in glucose homeostasis in subjects with

- high spontaneous fluoride intake. *Medicina (B Aires)* 1997; 57(4):417-20.
3. Gallará RV, Piazza LA, Piñas ME, Barteik ME, Centeno VA y col. *Rev Fac Odontol Univ Nac (Córdoba)* 2017; 27(1):35-42.
4. Nielsen FH. Micronutrients in Parenteral Nutrition: Boron, Silicon, and Fluoride. *Gastroenterology* 2009; 137: S55-60.
5. Sampaio FC, Levy SM. Systemic fluoride. In: Lussi A, Huysmans M, Weber HP (eds). *Monographs in Oral Science*. Basel, Switzerland: Karger; 2011. Chap. 22, pp. 133-45.
6. García MG, Borgino L. Fluoride in the context of the environment. In: Preedy V(ed). *The Royal Society of Chemistry. Fluorine: Chemistry, analysis, function and effects*. Cambridge, United Kingdom, 2015. Chap. 6, p. 3-18.
7. Rasool A, Farooqi A, Xiao T, et al. A Review of Global Outlook on Fluoride Contamination in Groundwater with Prominence on the Pakistan Current Situation. *Environ Geochem Health* 2018; 40:1265-81.
8. Aslani H, Zarei M, Taghipour H, Khashabi E, Ghanbari H, Ejlali A. Monitoring, mapping and health risk assessment of Fluoride in drinking water supplies in rural areas of Maku and Poldasht, Iran. *Environ Geochem Health* 2019; 41:2281-94.
9. Kirkeskov L, Henrik Bøggild E, von Halldan Sckerl F, Carlsen A, Larsen MJ, Poulsen S. The association between fluoride in drinking water and dental caries in danish children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38:206-12.
10. Hong L, Levy SM, Broffit B, Warren JJ, Kanellis MJ, Wefel JS, Dawson D. Timing of fluoride intake in relation to development of fluorosis on maxillary central incisors. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; 34:299-309.
11. Evans RW, Darvell BW. Refining the estimate of critical period for susceptibility to enamel fluorosis in human maxillary central incisors. *J Public Health Dent* 1995; 55:238-49.
12. DenBesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. In: Lussi A, Huysmans M, Weber HP (eds). *Erosive Tooth Wear*. Basel, Switzerland: Karger. Monogr Oral Sci; 2011. Chap. 22, pp. 81-96.
13. Everett ET. Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J Dent Res* 2011; 90:552-60.
14. Villa A, Anabalon M, Zohouri V, Maguire A, Franco AM, Rugg-Gunn A. Relationships between fluoride intake, urinary fluoride excretion and fluoride retention in children and adults: an analysis of available data. *Caries Res* 2010; 44:60-8.
15. Qu H, Wei M. The effect of fluoride contents in fluoridated hydroxyapatite on osteoblast behavior. *Acta Biomater Res* 2006; 2:113-19.
16. Pan L, Shi X, Liu S, Guo X, Zhao M, Cai R, Sun G. Fluoride promotes osteoblastic differentiation through canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Toxicology Lett* 2014; 225:34-42.
17. Qu WJ, Zhong DB, Wu PF, Wang JF, Han B. Sodium fluoride modulates caprine osteoblast proliferation and differentiation. *J Bone Miner Metabol* 2008; 26:328-34.
18. Murray T, Ste-Marie L. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the scientific advisory board of the osteoporosis Society of Canada. Fluoride therapy for osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; 155:949-54.
19. Yan D, Gurumurthy A, Wrigth M, Pfallier W, Lobo A E, Everett E. Genetic background influences fluoride's effects on osteoclastogenesis. *Bone* 2007; 41:1036-44.
20. Pei J, Li B, Gao Y, Wei Y, Zhou L, Yao H, Wang J, Sun D. Fluoride decreased osteoclastic bone resorption through the inhibition of NFATc1 gene expression. *Environ Toxicol* 2014; 29:588-95.
21. Fina BL, Brance ML, Brun LR, Rigalli A. Fluoride inhibits in vitro and in vivo oxygen consumption and induces oxidative stress. *Fluoride* 2012; 45(4):325-30.
22. Junrui P, Bingyun L, Yanhui G, Xu J, Darko GM, Dianjun S. Relationship between fluoride exposure and osteoclast markers during RANKL-induced osteoclast differentiation. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016; 46:241-45.
23. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12:67-73.



24. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:323-34.
25. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2008; 87:414-34.
26. Brasdachia-Correa V, Moreira M, Arana-Chávez V. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell Tissue Res* 2013; 353:79-86.
27. Fontanetti PA, De Lucca RC, Mandalunis PM, Vermouth NT. Impairment of rat tooth eruption in pups born to mothers exposed to chronic stress during pregnancy. *Arch Oral Biol* 2013; 58:1643-51.
28. Saiani R, Porto I, Marcantonio E Jr, Cury J, Barbosa de Sousa E, Gerlach R. Morphological characterization of rat incisor fluorotic lesions. *Arch Oral Biol* 2009; 5:1008-15.
29. Rigalli A, Alloatti R, Puche RC. Measurement of total and diffusible serum fluoride. *J Clin Lab Anal* 1999; 13:151-7.
30. Dempster DW, Compston J, Drezner M, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2-17.
31. Interlandi V, Fontanetti PA, Ponce RH, Gallará RV, Centeno VA. Chronic exposure to fluoride during gestation and lactation increases mandibular bone volume of suckling rats. *Biol Trace Elem Res* 2018; 185:395-403.
32. Turner CH, Garetto LP, Dunipace AJ, Zhang W, Wilson ME, Grynpas MD, et al. Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:77-83.
33. Debiński A, Nowicka G. Effect of Sodium Fluoride on Ectopic Induction of Bone Tissue. *Ann Acad Med Stetin* 2004; 50:23-7.
34. Okuda A, Kanehisa J, Heersche JN. The effects of sodium fluoride on the resorptive activity of isolated osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1990; 5:S115-S120.
35. Wise GE, He H, Gutiérrez DL, Ring S, Yao S. Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. *Eur J Oral Sci* 2011; 119:333-8.
36. Marks SC, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol* 1987; 16:164-9.
37. Takahashia A, Nagataa M, Guptaa A, et al. Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019; 116:575-80.
38. Nancy A. Physiologic tooth movement: eruption and shedding. In: Nanci A (ed). *Ten Cate's Oral Histology: development, structure and function*. St Louis, Missouri: Elsevier; 2013. pp. 233-52.
39. Watson PH, Fraher LJ, Hendy GN, et al. Nuclear localization of the type 1 PTH/PTHrP receptor in rat tissues. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1033-44.
40. Zhang J, Liao L, Li Y, Xu Y, Guo W, Tian W, Zou S. Parathyroid hormone-related peptide (1-34) promotes tooth eruption and inhibits osteogenesis of dental follicle cells during tooth development. *J Cell Physiol* 2019; 234:11900-11.
41. Sun H, Li Q, Zhang Y, et al. Regulation of OPG and RANKL expressed by human dental follicle cells in osteoclastogenesis. *Cell Tissue Res* 2015; 362:399-405.
42. Yao S, Pan F, Wise GE. Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption. *Arch Oral Biol* 2007; 5:228-32.
43. Wang Y, Duan X, Zhao Z, et al. Fluoride affects calcium homeostasis by regulating PTH, PTHrP and CaR expression. *Biol Trace Elem Res* 2015; 165:159-66.
44. Hodge HC, Smith FA. Fluoride. In: Bronner F, Coburn JW (eds). *Disorders of Mineral Metabolism*. Vol. 1 New York: Academic Press; 1981. pp. 440-83.
45. Guo MK, Nopakun J, Messer H, Ophang R, Singer L. Retention of Skeletal Fluoride during bone turnover in rats. *J Nutr* 1988; 118:362-6.

ACTUALIZACIONES / Review

¿A QUÉ PREGUNTA RESPONDE “EL HUESO”?

Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica (Hueso y huesos, del big-bang a la osteoporosis)

José Luis Ferretti,¹ Nicolás Pilot,² Leandro Pisani,² Sergio Lüscher,¹ Leandro Mackler,¹
Gustavo Roberto Cointry,^{1*} Ricardo Francisco Capozza¹

¹ Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario.

² Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM), Centro de Atención, Docencia e Investigación (CUADI), Universidad del Gran Rosario (UGR), Rosario. Argentina.

*El Universo es asimétrico, y estoy convencido de que la vida
es un resultado directo de esa asimetría, o de sus consecuencias indirectas.*

LOUIS PASTEUR

Resumen

La “razón de ser” de nuestros huesos y esqueletos constituye un dilema centralizado en los conceptos biológicos de “estructura” y “organización”, cuya solución necesitamos comprender para interpretar, diagnosticar, tratar y monitorear correctamente las osteopatías fragilizantes. Últimamente se ha reunido conocimiento suficiente para proponer aproximaciones razonables a ese objetivo. La que exponemos aquí requiere la aplicación de no menos de 6 criterios congruentes: 1) Un criterio *cosmológico*, que propone un origen común para todas las cosas; 2) Un criterio *biológico*, que explica el origen común de todos los huesos; 3) Un enfoque *epistemológico*, que desafía nuestra capacidad de comprensión del concepto concreto de estructura y del concepto abstracto de organización, focalizada en la noción rectora de *direccionalidad espacial*; 4) Una visión *ecológica*, que destaca la importan-

cia del entorno mecánico de cada organismo para la adecuación de la calidad mecánica de sus huesos a las “funciones de sostén” que les adjudicamos; 5) Una correlación entre todo ese conocimiento y el necesario para optimizar nuestra aptitud para resolver los problemas *clínicos* implicados y 6) Una jerarquización del *papel celular* en el manejo de las interacciones genético-ambientales necesario para asimilar todo el problema a una simple cuestión de *organización direccional* de la estructura de cada hueso. Solo aplicando estos 6 criterios estaríamos en condiciones de responder a la incógnita planteada por el título. La conclusión de esta interpretación de la conducta y función de los huesos debería afectar el fundamento de la mayoría de las indicaciones farmacológicas destinadas al tratamiento de la fragilidad ósea. **Palabras clave:** biomecánica ósea, estructura ósea, organización, direccionalidad, osteopatías fragilizantes, osteopenia, osteoporosis.

*E-mail: gcointry@gmail.com



Abstract

TO WHAT QUESTION IS 'BONE' THE ANSWER?

A matter of structural directionality and biological organization

(Bone and bones, from the Big Bang to osteoporosis)

The nature of the general behavior of our bones as weight-bearing structures is a matter of two biological concepts, namely, structure and organization, which are relevant to properly interpret, diagnose, treat, and monitor all bone-weakening diseases. Different approaches can be proposed to trace the corresponding relationships. The one we present here involves six congruent criteria, namely, 1) a cosmological proposal of a common origin for everything; 2) a biological acknowledgement of a common origin for all bones; 3) the epistemological questioning of our understanding of the concrete concept of structure and the abstract notion of organization, focused on the lead idea of directionality; 4) the ecological insight that emphasizes the relevance of the

mechanical environment of every organism to the naturally-selected adjustment of the mechanical properties of their mobile bones to act as struts or levers; 5) The clinical aspects of all the alluded associations; 6) The central role of bone cells to control the genetics/environment interactions of any individual as needed to optimize the directionality of the structure of each of his/her bones to keep their mechanical ability within physiological limits. From our point of view, we could only solve the riddle posed by the title by addressing all of these six criteria. The striking conclusion of our analysis suggests that the structure (not the mass) of every bone would be controlled not only to take care of its mechanical ability, but also to cope with other properties which show a higher priority concerning natural selection. The matter would be that this interpretation of bone behavior and 'function' should affect the rationales for most pharmacological indications currently made to take care of bone fragility.

Key words: bone biomechanics, bone structure, organization, directionality, bone-weakening diseases, osteopenia, osteoporosis.

Introducción

El planteo del título no es nuevo,¹ pero justifica ampliamente esta pequeña revisión actualizada del problema.

Para comprender *qué significan nuestros huesos* necesitamos saber, al menos, por qué están hechos como lo están.² Y para eso, también necesitamos aprender "de dónde vienen" nuestros esqueletos. No olvidemos que, como cualquier otra estructura del Universo, los huesos y los esqueletos tienen una *historia exclusiva*, encadenada a una serie de procesos y circunstancias determinantes que, en todos los casos, solo pudieron operar

en forma *direccional*, es decir, privilegiando una determinada orientación espacial.³

Ese conocimiento se podría impartir y assimilar más o menos fácilmente, si no fuera por la cantidad de conceptos confusos que se han difundido últimamente entre los osteólogos respecto de las relaciones entre la estructura ósea y sus entornos mecánico y metabólico. Que tengamos dificultad para entenderlo no significa que no sea sencillo. Quizá lo que hace falta es cambiar el modo de pensar. Por tal razón, nos parece que el mejor método para revisar esta cuestión debería comenzar por razonar 'en limpio', como si se ignorase

completamente el conocimiento osteológico corriente, tratando de analizar la historia de los esqueletos actuales desde el mismísimo comienzo de las cosas, sin supuestos previos, y con referencias accesibles.

¿De dónde viene todo? (el enfoque cosmológico)

Cualquiera podría pensar, a la manera de Parménides (¡si no se esforzara demasiado en optimizar los argumentos!), que el calcio (Ca) o el carbono (C), en cuanto *elementos* químicos, *siempre 'estuvieron allí'*, desde el principio de los Tiempos.⁴ La realidad es bastante distinta. Según la teoría en boga, en el momento del Big-Bang *no había* elementos químicos. Los átomos no habrían podido formarse en esa circunstancia tan especial, por exceso de agitación térmica, aunque sí habría existido muchísima energía radiante ('al principio, se hizo la luz') en forma de campos.⁵ Sin embargo, hubo algo que seguramente sí, *siempre estuvo allí* para todas y cada una de las cosas: esto es la *direccionalidad* (es decir, la *orientación espacial*) respetada por cada acontecimiento, cada campo, o cada estructura generados a todo lo largo del Tiempo.

Inmediatamente después del Big-Bang, el Universo se fue enfriando, primero por una expansión violenta del espacio (*'inflaciones' eran las de antes...*⁶) y luego más lentamente, lo que permitió, por fin, la generación de átomos livianos, de hidrógeno (H) y, en menor proporción, de helio (He), a partir de la energía radiante. Con el tiempo, y por condensación gravitatoria (*obviamente direccional en sentido centrípeto*) de grandes masas, esos átomos se comprimieron y fusionaron entre ellos, 'fabricando' elementos más complejos, como C, y, bastante más tarde, Ca, en las estrellas y galaxias primitivas.⁷ El átomo de C se formó respetando una particular disposición tetraédrica de sus nubes electrónicas, que definió, correlativamente, cuatro orientaciones espaciales diferentes para la manifestación de sus valencias para reaccionar con otros átomos, del mismo o de otros elementos.

Las estrellas primitivas estallaron luego en

supernovas, dispersando los elementos relativamente pesados que contenían, que fueron utilizados otra vez, por acumulación gravitacional, para formar estrellas nuevas que repitieron el proceso compresivo, como verdaderas usinas de átomos de elementos cada vez más pesados. Una de esas nuevas estrellas fue el Sol, con sus planetas orbitales formados del mismo polvo. En algunos de esos planetas, los elementos de todo tipo que se habían colectado empezaron a combinarse entre ellos para formar moléculas más y más complejas, especialmente respetando la particular disposición espacial electrónica del átomo de C.⁸ Si como caso particular tomamos la Tierra, y nos circunscribimos al interés de este tema, de ahí en adelante todo lo demás es Historia Natural.

¿De dónde vienen los huesos? (el enfoque biológico)

Como todos los demás elementos de nuestros huesos, el C y el Ca provienen *únicamente* del referido 'polvo de estrellas' *direccionado* en la forma referida. Sus estructuras atómicas se constituyeron siempre igual, de acuerdo con la dirección de las fuerzas nucleares y electromagnéticas que gobiernan las interacciones espaciales dentro del núcleo y entre núcleos y electrones. Y fue a partir de las propiedades particulares de esas estructuras atómicas elementales que tuvieron lugar *todas* las reacciones químicas conocidas, que solo son interacciones entre los electrones periféricos de los átomos.

Esto determinó una persistente e infalible *orientación espacial* de la estructura *macroscópica* de la materia viva, derivada principalmente de la *disposición tetraédrica* de la estructura del átomo de C. Ejemplos críticos para el caso son las macromoléculas de las proteínas 'estructurales' de los seres vivos. Se destacan entre ellas las fibras helicoidales de colágeno, de cuya *direccionalidad* depende su resistencia a la tracción. Y, más específicamente respecto de los huesos, es también importante la disposición espacial de los huecos interfibrilares del colágeno para el alojamiento del Ca durante la



mineralización, de cuya *direccionalidad* global depende la resistencia de las fibras a la compresión.^{3,9} Cuando la vida animal no artrópoda estaba todavía confinada casi completamente al agua salada, la posibilidad de constituir fibras mineralizadas orientó *direccionalmente* la selección natural de especies que podían manejar mejor que otras los movimientos de su cuerpo sobre la base del desarrollo de vigas y palancas rígidas conformadas con esas fibras. Ese principio elemental de conformación *orientada* determinó la mayor parte de la *direccionalidad* estructural que presentan *todos* los huesos.

Gracias a la ventaja constitutiva de ‘tener huesos’, esas especies pudieron salir del agua, arrastrarse, caminar, correr, saltar, trepar, volar, volver a nadar sin ser peces, y parase en dos patas (y también competir, comer y parir).¹⁰ Y obviamente, la satisfacción de cada una de estas propiedades constituyó siempre un problema de *resistencias estructurales orientadas en determinados sentidos*, de cuya solución dependió *siempre críticamente* la supervivencia de cada especie.

Estructura x Organización = Direccionalidad (el enfoque epistemológico)

Según los físicos, existen tres conceptos importantes para ‘explicar todo’: materia, energía e información.¹¹ En Biología, las cosas no son muy diferentes. Si nosotros, como observadores, deseáramos analizar la ‘razonabilidad’ de la referida evolución ‘óseo-dependiente’ de los vertebrados conforme la Biología de Sistemas,¹² nos veríamos restringidos a interpretar la información disponible respecto de solo dos elementos de juicio (*no hay otros*): la *estructura* y la *organización* de la materia viva correspondiente.¹³ Aquí nos encontramos con un problema epistemológico: para conocer *estructuras* resistivas (disposiciones particulares de la *materia* en el espacio en relación con las *energías* involucradas en la acción de las fuerzas en juego) puede bastarnos *observar*. Pero para comprender las *organizaciones* que las determinan (*relaciones abstractas* entre estructuras a través

de procesos sistematizables, que involucran *información*), necesitamos también *pensar*.

- Por *estructura* entendemos aquí el *sustrato material* de la resistencia mecánica de cualquier hueso, contemplando ambas: su naturaleza física y su distribución espacial, tanto a nivel del tejido óseo mineralizado (fibras, cristales, lamelas, osteonas) como del hueso integrado (arreglos trabeculares y corticales).³ No sabemos por qué, fuera de los artrópodos, la *única* forma macromolecular conocida como naturalmente seleccionada para construir estructuras que satisficieran los referidos desafíos *direccionales* a relativamente altos niveles de rigidez fue el colágeno mineralizado. Ni tampoco nos consta por qué, consecuentemente, las *únicas* estructuras rígidas que parecen haberse constituido a esos efectos con ese material, aparte del esmalte dentario, fueron los huesos-órgano de los endoesqueletos.¹⁴ Pero sí podemos proponer, conforme lo observado hasta hoy, que *no parece haber habido una mejor solución estructural alternativa* a los problemas referidos de sostén, traslación, masticación, lucha por la hembra, y capacidad de parir (todos ellos con alta connotación selectiva) de todos los vertebrados. En el nivel microestructural del tejido óseo, los arreglos referidos configuran las llamadas *propiedades materiales* óseas: rigidez (resistencia a la deformación inductora de resquebrajaduras) y tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de las resquebrajaduras) del tejido mineralizado, que están altamente determinadas por la *direccionalidad* espacial de sus componentes. Estas propiedades contribuyen significativamente a determinar, en particular, la ‘anisotropía’ (comportamiento distinto en diferentes direcciones del espacio) y, en general, lo que entendemos como la ‘calidad mecánica’ del *tejido* óseo (Figura 1, izquierda),^{9,15-16} si bien *no directamente* las del hueso entero. De tejido a hueso, la organización estructural se complica. La masa de tejido, por encima de su complejidad microestructural ya incorporada, se reestructura espacialmente en corazas corticales y tramas trabeculares, que desarrollan

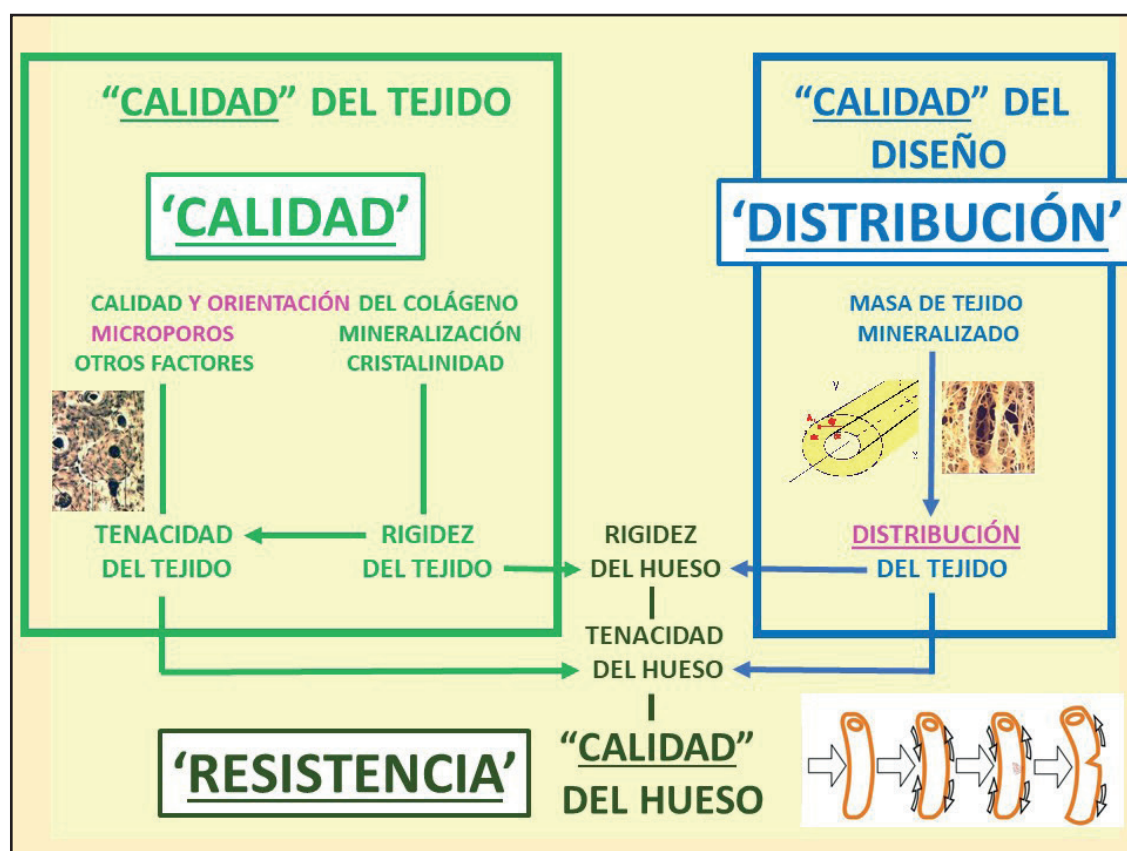


Figura 1. Componentes biológicos de las tres “calidades” óseas: la del tejido (izquierda), la del diseño de cortezas y tramas (derecha) y la del hueso entero (centro, abajo). El esquema de abajo a la derecha expresa la sucesión de las dos propiedades “estructurales” que, combinadas, configuran la “resistencia ósea”: la rigidez (resistencia a la deformación inductora de resquebrajaduras) y la tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de las rajaduras).

su propia macroarquitectura, en forma secundaria, al nuevo nivel de complejidad de *órgano*. Los arreglos cortical y trabecular configuran las *propiedades geométricas* óseas (‘calidad del diseño’; Figura 1, derecha), que también respetan su propia *direccionalidad* (‘anisotropía del hueso’), y determinan, *junto con* las propiedades materiales, las *propiedades estructurales* óseas (rigidez y tenacidad del hueso). Es la *integración* de esas propiedades materiales y del diseño lo que constituye la *resistencia a la fractura* (‘calidad del hueso’; Figura 1, abajo). Por lo

tanto, el análisis de la *estructura* de un hueso permite determinar *tres* niveles distintos de ‘calidad’: la calidad del tejido, la del diseño y la del hueso entero, que *no deben confundirse* en la jerga osteológica cuando se utiliza libremente la expresión ‘calidad ósea’.¹⁷

- Por *organización* entendemos el conjunto de *relaciones funcionales abstractas* que vinculan, en forma operativa, 1) los distintos procesos de los que surgen las propiedades materiales, geométricas y estructurales óseas, y 2) la manera como se configura la resistencia



ósea a la fractura, por combinación entre ellas, y en forma excluyente de otros determinantes. Aquí estamos proponiendo que la resistencia ósea está condicionada primariamente por la *direccionalidad* (arreglo espacial) de todos los elementos referidos, que constituiría la principal característica observable de la organización que la determina. ¡No hay patrones ni estructuras que se soporten únicamente sobre un mecanismo de difusión! Por eso, vamos a analizar los procesos que determinan esa *direccionalidad*, en forma más detallada que la mera descripción de la estructura ósea.

Existen al menos *tres clases o categorías de mecanismos* (y no parece haber una cuarta) cuya organización le confiere una orientación espacial específica a la estructura de los huesos en forma predeterminada, combinando de distintas formas sus propiedades materiales y geométricas mediante procesos genéticos, fisicoquímicos y biomecánicos entrelazados. En el contexto de este análisis, las 3 'fuentes organizativas' de esa *direccionalidad* (Figura 2) son:

(I) Los procesos *morfogenéticos* que determinan que 'el hueso se forme aquí, y no allá' durante el desarrollo embrionario, orientando espacialmente la formación y el crecimiento de los núcleos de osificación en localizaciones específicas. Estos procesos también determinan, cualitativamente, que el tejido que va a desarrollarse sea cartílago fibroso (para osificación membranosa), cartílago hialino (para osificación endocondral) o tejido fibroso (que no genera cartílago ni hueso).¹⁴

(II) Los procesos *fisicoquímicos* que determinan la formación y la mineralización de las fibrillas elementales de colágeno, y su arreglo espacial en fibras más complejas, y luego en laminillas y osteonas, mediante mecanismos *direccionados* espacialmente en forma automática por reacciones que dependen de las interacciones electromagnéticas interatómicas e intermoleculares.

(III) Los procesos *biomecánicos* que determinan que el tejido mineralizado así

formado se *redistribuya direccionalmente* en el espacio (respetando, independientemente, su propia *direccionalidad intrínseca*, previamente adquirida según [II]), dando lugar a los diseños de tramas trabeculares o corazas corticales, que varían lenta pero constantemente en su disposición arquitectónica, muy activamente en el curso del desarrollo, y en forma menos notable en la vida adulta.³

La influencia mecánica ambiental (el enfoque ecológico)

La organización de los tres procesos referidos sería suficiente *per se* para determinar, respectivamente y en forma excluyente de otros, la capacidad de cada hueso móvil dentro del esqueleto para 'constituirse' como competidor por la supervivencia de su portador actuando como una palanca o como una viga. Pero los tres mecanismos están siempre naturalmente influenciados, y de distinta manera cada uno, por *estímulos mecánicos exógenos*, que también conllevan todos, obviamente, alguna orientación espacial. Analicemos su influencia en cada caso referido arriba.

En (I), la clase de estimulación mecánica local deriva naturalmente del crecimiento y del movimiento del embrión. Estos procesos comprenden esfuerzos en compresión, o bien efectos 'de deslizamiento o de corte' (*shear stress*), como los producidos al pararse uno sobre un libro y girar haciendo deslizar las hojas entre sí, que determinan *direccionalmente* la clase de tejido cartilaginoso (y luego óseo) que se formará: cartílago fibroso, en el primer caso; cartílago hialino, en el segundo; y tejido fibroso (*ni cartílago, ni hueso*), si no hubiera *ninguna* estimulación mecánica.¹⁴

En (II), la tracción mecánica exógena puede interferir con el autoensamble fisicoquímico natural de fibras, lamelas y osteonas, orientando la disposición intrínseca de la microarquitectura del tejido mineralizado en formación, que determina que su calidad mecánica



Figura 2. Representación de las tres modalidades de expresión de “direccionalidad” en la organización de la producción y la distribución espacial del tejido óseo mineralizado:

Direccionalidad I. Genéticamente determinada por la formación inicial, embrionaria, del tejido.

Direccionalidad II. Automáticamente resultante de la orientación de las fibrillas y fibras colágenas y de las lamelas y osteonas que ellas forman.

Direccionalidad III. Biomecánicamente controlada por la formación y la remoción de tejido mineralizado (modelado óseo) en sitios independientes del hueso, a cargo del *mecanostato* óseo.

(rigidez y tenacidad ‘del tejido’) resulte orientada en determinadas *direcciones* relativamente privilegiadas por el uso durante el proceso formativo.^{18,19}

En (III), las pequeñas deformaciones del tejido determinadas por el uso mecánico cotidiano del esqueleto, sensadas y ‘trabajadas’ por los osteocitos, determinan una destrucción de tejido ‘sobrante’ y una adición de tejido ‘faltante’ en diferentes puntos independientes del es-

queleto, optimizando el diseño de los huesos en función de las necesidades *direccionales* de sostén resultantes del trabajo del portador. Esta concepción dio lugar al desarrollo de la teoría del *mecanostato* óseo de Frost,²⁰ que concibe un servosistema que modularía direccionalmente el modelado óseo por interacción entre los niveles *celular* y *tisular* en función de la orientación espacial de las exigencias mecánicas del microentorno (Figura 3a).

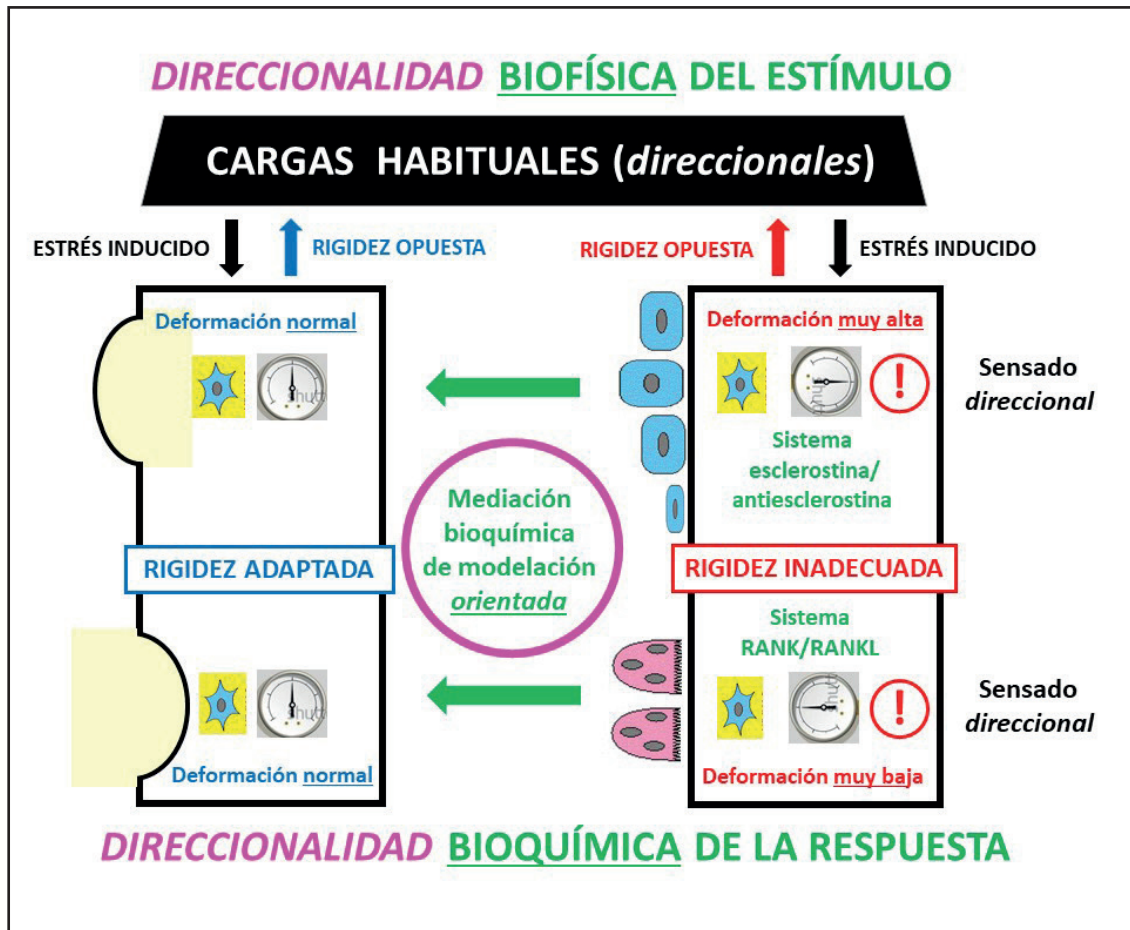


Figura 3a. Esquema del mecanismo de acción elemental del mecanostato óseo. A la derecha se representa la situación-problema en la cual los osteocitos habrían detectado señales de error derivadas de una excesiva (arriba) o insuficiente (abajo) deformación usual del tejido duro, como resultado de una inadecuada rigidez respecto del entorno mecánico usual del hueso. Esto motiva la liberación de factores estimulantes o inhibidores de la formación o la destrucción de hueso, según el caso (se exponen los correspondientes a los sistemas esclerostina/antiesclerostina y RANK/RANKL solo a modo de ejemplo entre otros muchos, conocidos o no), que actúan sobre los osteoblastos (arriba) u osteoclastos locales (abajo) orientando espacialmente los procesos formativos y/o destructivos que determinan el modelado óseo. El resultado (izquierda) es una rigidización (arriba) o una flexibilización (abajo) de la estructura del hueso, en sentido contrario al determinado por la señal de error inicial. El proceso configura un servocontrol de la rigidez estructural del hueso en valores óptimos, en función del uso mecánico al que lo somete su portador. Nótese el carácter eminentemente direccional, tanto del estímulo biofísico inicial como el de la respuesta bioquímico-estructural final.²¹ No se conocen otros servosistemas biofísicos ni bioquímicos que controlen ninguna otra variable o propiedad esquelética.

De esa forma se manifiesta la *organización estructural* de los huesos en sus niveles *tisular y orgánico* de complejidad (Figura 3b), una forma de trabajo tan dependiente de la direccionalidad espacial que respeta el interesante aforismo:

Las similitudes entre los patrones estructurales de dos sistemas óseos distintos se deben a que comparten simetrías parecidas, no a que estén compuestos por los mismos materiales.

Aplicación de ese conocimiento en Osteología (el enfoque clínico-terapéutico)

La situación (I) dentro de este contexto es poco relevante en la clínica en condiciones

naturales, porque solo se manifiesta durante el desarrollo embrionario y está reglada por condiciones normalmente respetadas en casi todos los individuos; pero puede dar lugar a problemas graves en el poco probable caso de manifestarse anomalías en los procesos involucrados.

La situación (II) puede alterar la calidad mecánica del tejido mineralizado, que, junto con la calidad del diseño, es uno de los dos determinantes naturales *excluyentes* de la resistencia a la fractura del hueso-órgano (rigidez y tenacidad 'del hueso'). Pero solo tiene relevancia durante el proceso de *formación* ósea: es imposible alterarla por estímulos mecánicos externos luego de completada

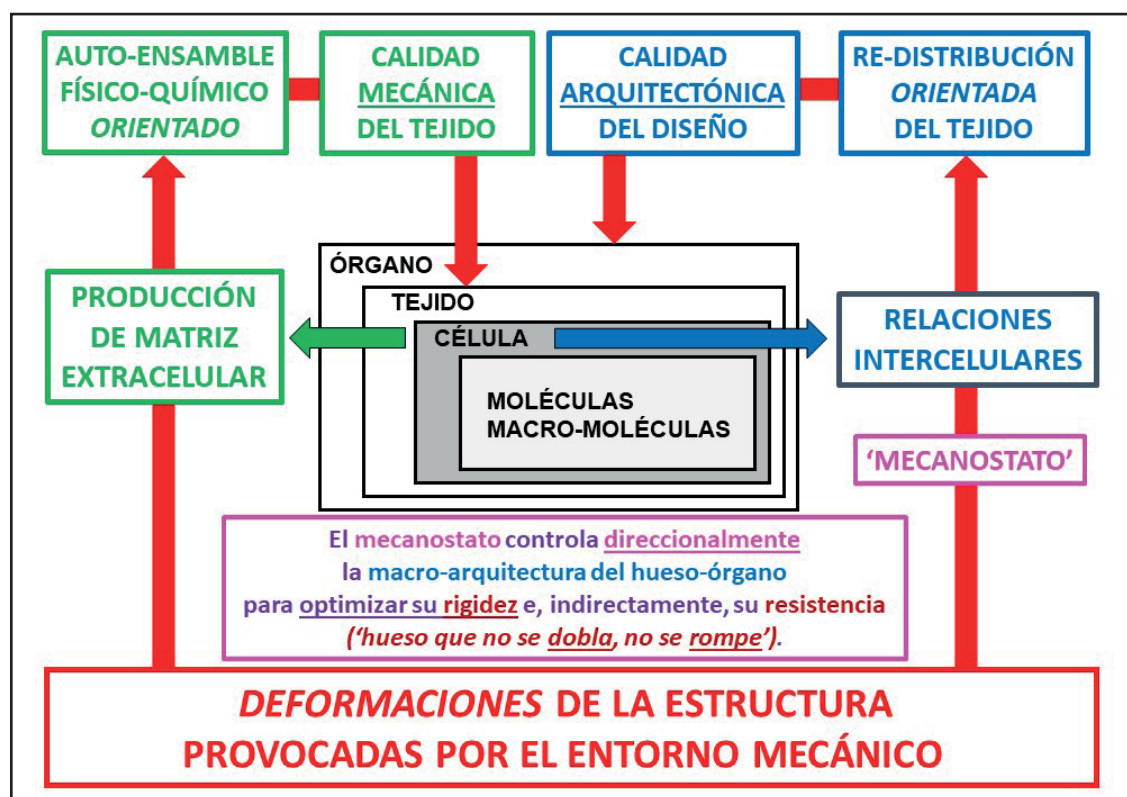


Figura 3b. Principales mecanismos involucrados en el control biomecánico de la rigidez estructural ósea a cargo del *mecanostato*, representados teniendo en cuenta los niveles tisular (en verde) y orgánico (en azul) de organización de su expresión.



su mineralización, por lo cual su importancia clínico-terapéutica depende de esas circunstancias.

La situación (III), en cambio, está en permanente actividad durante toda la vida, y afecta al determinante a la vez más dócil y más importante de la resistencia a la fractura, que es la calidad arquitectónica del *diseño* (trabecular o cortical) de cada hueso, en *relación con la dirección* de las fuerzas que lo desafían cotidianamente.²¹ Esta condición genera diferencias estructurales de un hueso a otro, de un individuo a otro, o de una especie de vertebrado a otra.^{3,14,22-26} Además, la situación (III) está determinada por *los dos únicos* procesos que, además de crecer en largo, ‘puede’ manifestar biológicamente el hueso, que son la *modelación* y la *remodelación*.^{27,28} Estos mecanismos (generalmente anabólico el primero y catabólico el segundo cuando su balance de masa es negativo) están en continua acción, y son altamente modificables de dos (*y solo dos*) maneras: por el entorno mecánico (gravedad, actividad física), en forma *direccional*, y por el entorno endocrino-metabólico del esqueleto, en forma sistémica, *no direccional*.

¿Tan simple? ¿Y por qué no? La simplicidad del mecanismo no limita la complejidad del resultado, y las explicaciones más simples siempre son mejores candidatas que las más complejas para reflejar la realidad.⁴ Por eso, el concepto (III) es *casi todo lo que hay que conocer* para comprender el impacto mayor o menor de cualquier *osteopenia* para el desarrollo de una *osteoporosis*. Recordemos que ‘osteopenia’ significa ‘falta de tejido óseo normal dentro del hueso normal’, y que las *osteoporosis* son ‘*fragilidades óseas* de origen osteopénico’,²⁹ que solo pueden producirse cuando la magnitud de la osteopenia sea *suficiente para alterar significativamente el diseño* óseo desde el *punto de vista mecánico*, ya que la microestructura del tejido mineralizado es normal por definición.

De aquí surge que la *diferencia fundamental entre osteopenias y osteoporosis* no resulta obligadamente de *un mayor o menor déficit* de masa ósea mineralizada, sino de la eventual *inadecuación mecánica* que ese déficit pueda ocasionar en la *orientación direccional del diseño del hueso*, respecto del entorno mecánico del esqueleto de cada individuo (Figura 4). Esta situación puede agravarse, adicionalmente, por la interurrencia de excesos remodelatorios intracorticales que pueden incrementar peligrosamente la microporosidad del tejido, y con ello su tenacidad y la del hueso, por un mecanismo asociado a lo anterior.

Hace bastante tiempo, todos los futuros homínidos fuimos ‘filogenéticamente condenados’ a sufrir distintos problemas por haber triunfado selectivamente en nuestro ‘alevo-so intento evolutivo’ de bipedestar en forma absoluta, permanentemente y *a toda costa*. En ese ‘a toda costa’ radica el problema. No fueron ‘costas menores’. Al pasar paulatinamente algunos cuadrúpedos a bípedos, hace ‘solo’ 4 millones de años (un abrir y cerrar de ojos, frente a los más de 300 millones de años que llevábamos muy adaptados a andar en cuatro patas), nos fueron ocurriendo, entre muchas otras, tres cosas fundamentales:

1. La ‘espinas dorsal’, que trabajaba resistiendo a la tracción, como una cuerda para colgar ropa, pasó a hacerlo en compresión, como una ‘columna vertebral’.
2. Las caderas, que soportaban cada una más o menos un cuarto del peso del cuerpo sin las patas traseras, pasaron a soportar el doble de eso, con los cuellos femorales trabajando en un ángulo distinto.
3. Las muñecas, que resistían a la compresión, pasaron a trabajar en tracción.

Hoy nos quejamos porque, superada cierta edad no prevista en los registros evolutivos previos, los seres humanos empezamos a padecer insuficiencias mecánicas ‘naturales’ en columna, caderas y muñecas, derivadas de *insuficiencias en el diseño* de las estructuras óseas de sostén.

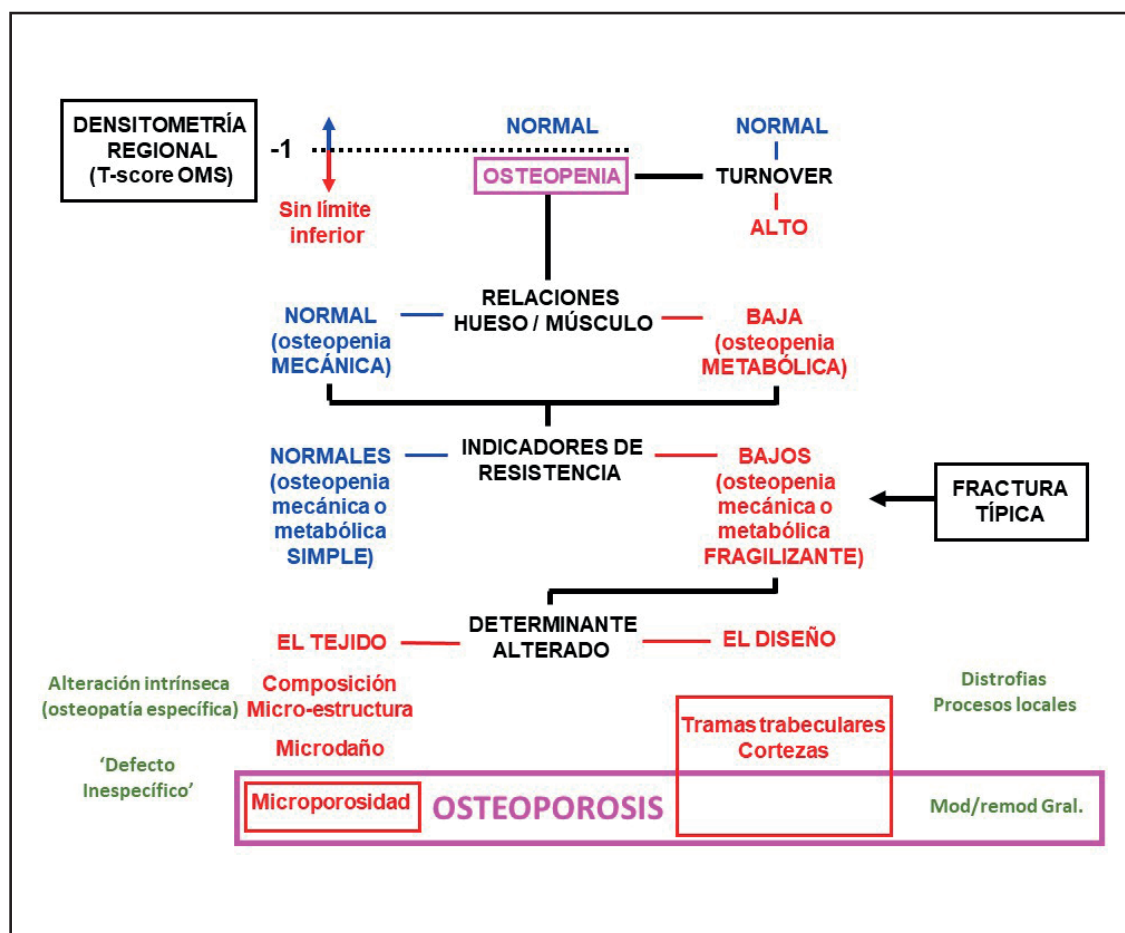


Figura 4. Algoritmo ‘idealizado’ de un diagnóstico diferencial entre osteopenias (arriba, izquierda) y osteoporosis (abajo). Las *osteopenias* deben diagnosticarse solo densitométricamente, aunque sin reconocer un límite inferior para discriminar entre “osteopenia” y “osteoporosis”. La determinación de indicadores del remodelado óseo distinguiría procesos con recambio óseo alto o bajo (arriba, derecha). La proporción entre los estados funcionales del esqueleto y de la musculatura (relaciones “hueso/músculo”; centro-arriba) puede distinguir entre osteopenias y osteoporosis de etiologías mecánica (por desuso, relación conservada) o metabólica (‘primaria’ o sistémica, relación reducida). El cálculo de indicadores de resistencia, como los “Bone Strength Indices”,^{31,32} o la presencia de una fractura ósea típica, permiten diagnosticar y evaluar *fragilidad* (centro), condición indispensable para el diagnóstico de *osteoporosis*, que, por eso mismo, *no puede* efectuarse solo densitométricamente. La verificación del diagnóstico de *osteoporosis* requiere, además, la demostración de la normalidad del componente tisular de “calidad” en la determinación de la fragilidad (abajo, izquierda), salvo en lo referente a su microporosidad, que puede encontrarse afectada por exceso de remodelado intracortical, y agravar biomecánicamente el cuadro en forma significativa. Sin dejar de tener en cuenta la eventualidad de esta importante interacción, las *osteoporosis* quedarían así definidas como “*fragilidades osteopénicas* derivadas de deterioros relevantes del *diseño* de la estructura ósea (cortical o trabecular)”.



Ese sufrimiento de la *estructura* ósea solo puede ocurrir por insuficiencia de la... *organización* que controla su orientación espacial (Figura 3b, Figura 5a). No es casual que, con la edad, la médula ósea roja (única proveedor de precursores osteoblásticos y osteoclastos necesarios para toda modelación o remodelación ósea) tienda a permanecer activa preferentemente en nuestros cuerpos vertebrales y en las metáfisis de nuestros huesos largos. ¿Sería el lector capaz de continuar

creyendo, después de enterarse de todo esto si aún no lo sabía, que *la médula ósea ‘sirve para’ producir células sanguíneas*? Si desea usted desconcertarse un poco más, le sugerimos recordar el título de este trabajo.

Es que nuestra concepción de las ‘funciones que cada órgano desempeña’ es una cuestión de mera opinión.^{4,12-13} Ni la médula ni los huesos ‘sirven para’ algo especial. Respecto de los huesos, solo parecería que, a medida que la edad lo va permitiendo, la

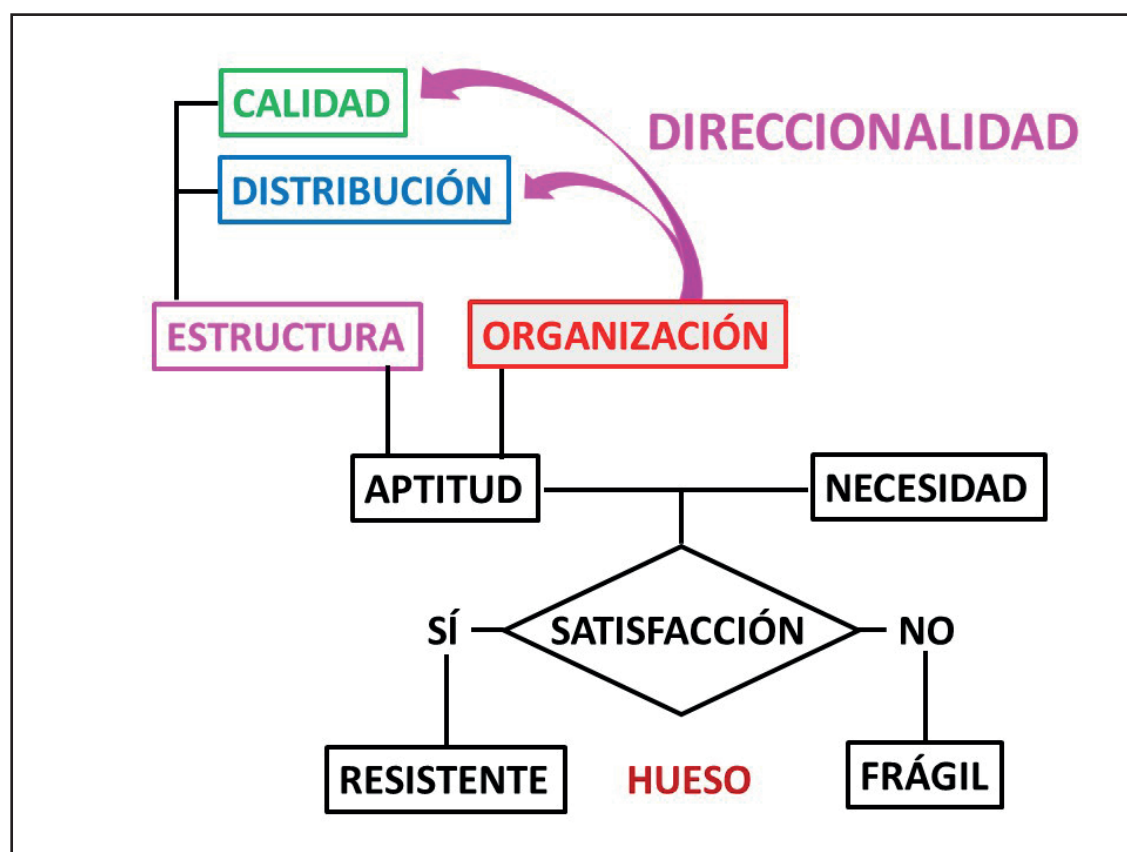


Figura 5a. Esquema interpretativo del papel de la organización de la direccionalidad de la calidad y la distribución del tejido óseo mineralizado en la determinación biológica de la resistencia ósea. Un hueso puede considerarse “resistente” o “frágil” según se satisfaga la correspondiente adecuación de la organización de su estructura en términos de la direccionalidad de los elementos materiales que configuran la calidad mecánica y la distribución espacial de su tejido mineralizado. El esquema biológico correspondiente a esta organización (que, convenientemente adaptado, puede aplicarse a muchos otros procesos patológicos) se expone en la Figura 5b.

incidencia de las enfermedades *estructurales* tiende a aumentar en los sitios donde persisten problemas filogenéticos *también estructurales* sin resolver; y que, para resolverlos, el único recurso natural disponible es optimizar la *organización* de los elementos a la mano (Figuras 3b y 5a).

Para ayudar a comprender este problema, nosotros proponemos, con cierto fundamento propio,³⁰ que se debe reconocer la existencia de cierta 'estratificación de los niveles biológicos

de control' de esa organización (Figura 5b), que, por suerte, son muy concretos. La resistencia de un hueso a la deformación y a la fractura (nivel superior de organización) depende *solamente* de la calidad mecánica y la distribución del tejido mineralizado (segundo nivel).^{9,15-16,31-32} Estas dos propiedades (especialmente la segunda, según vimos) dependen *solamente* de la modelación y la remodelación (tercer nivel), que son procesos típicamente celulares (cuarto nivel),

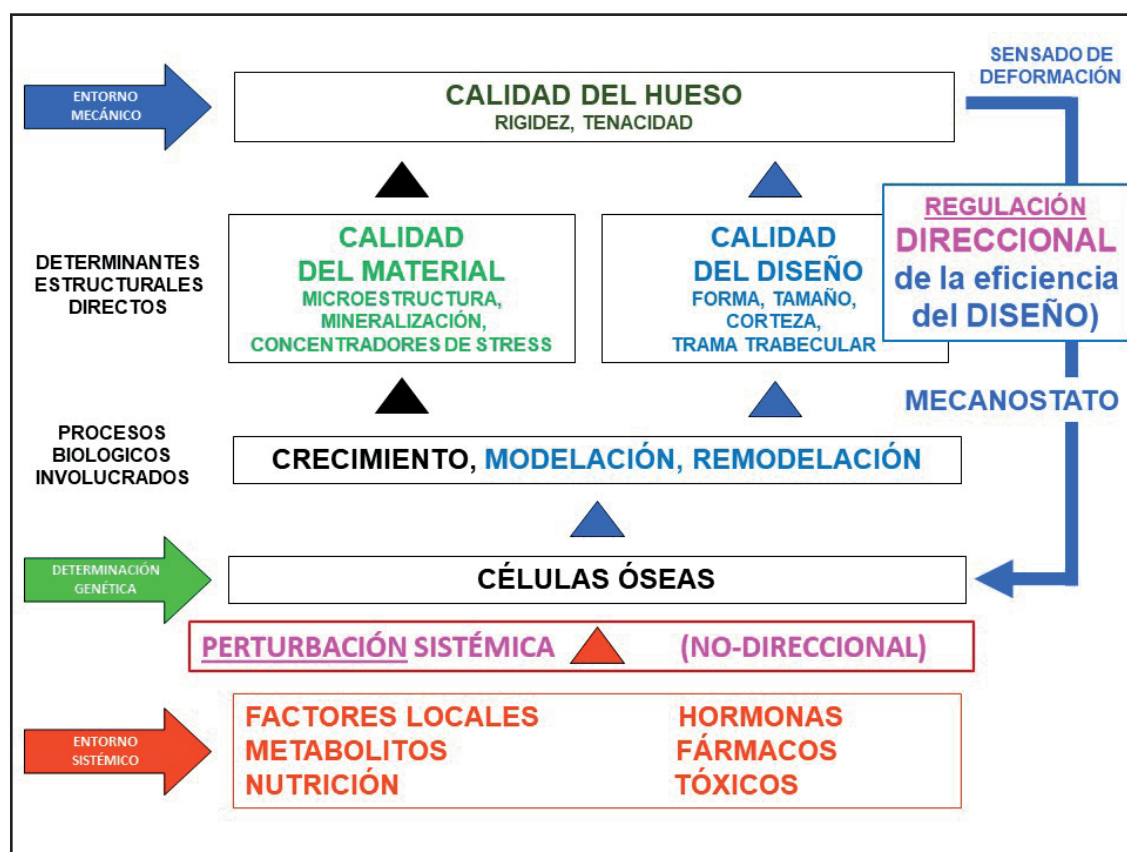


Figura 5b. Representación esquemática de la organización de la determinación biológica de la resistencia ósea reconociendo sus niveles jerárquicos. Cada nivel se representa exponiendo la totalidad de los determinantes involucrados en el proceso. Por consiguiente, la modificación de cualquiera de los niveles requiere indefectiblemente la de al menos uno de los componentes de su nivel determinante inmediato inferior. En azul se representa la regulación direccional de la eficacia arquitectónica del diseño óseo por el mecanostato. En rojo se representa la interferencia potencial de factores biológicos sistémicos (*no direccionales*) sobre el trabajo regulatorio *direccional* a cargo del mecanostato.



doblemente sujetos *solamente* a sus conocidos condicionantes y determinantes genéticos, por un lado, y endocrino-metabólicos (quinto nivel), por otro. *Ninguno* de los niveles del sistema puede modificarse si no se modifica su inmediato inferior, y *todos* los elementos intervinientes en su funcionamiento están indicados explícitamente en el esquema.^{15-16,33}

El mecanostato operaría en los tres niveles superiores, optimizando la rigidez/resistencia de cada hueso adecuando la distribución espacial (no la calidad intrínseca) de la masa de su tejido mineralizado (Figura 2, abajo) a los requerimientos del uso mecánico cotidiano, a través de modulaciones *espacialmente orientadas* de la modelación o la remodelación (Figura 3a).³⁴⁻³⁷ Los osteocitos sensorían las deformaciones del tejido duro en el que se alojan, provocadas por el uso mecánico del esqueleto, a partir de estímulos de desplazamiento/rozamiento (*shear stress*) inducidos entre las capas moleculares que constituyen sus membranas celulares. Por encima de determinados valores umbrales de deformación, estos estímulos biofísicos serían transmitidos al núcleo por sistemas microtubulares, integrinas, etc., para producir modificaciones puntuales en la actividad del genoma.³⁸⁻⁴² Estos cambios epigenéticos modularían la clase y la orientación de la liberación de mediadores celulares en función del correspondiente sentido direccional del estímulo biofísico inicial.²¹ Los osteoblastos y osteoclastos vecinos responderían a esos mediadores con incrementos o inhibiciones de sus actividades formativas o destructivas de hueso, según el caso. El resultado constituiría un refuerzo *mecánicamente orientado* de la estructura ósea en los sitios que previamente eran más deformados por el uso, y *viceversa*, con el consiguiente *servocontrol de la deformabilidad* (o su inversa, la rigidez, que es proporcional en cierto modo a la resistencia a la fractura) del hueso-órgano.⁴³ A propósito: la rigidez estructural ósea es la *única* propiedad esquelética regulada en for-

ma retroalimentada en *todos* los vertebrados. En congruencia con novedosas evidencias de otros obtenidas a niveles inferiores de complejidad biológica,⁴⁴ hemos demostrado que la eficiencia arquitectónica de la distribución del tejido así optimizada se potencia cuando su deformabilidad se torna crítica.^{22-24, 37}

El mecanismo de acción del mecanostato, esencialmente *direccional*, sería suficiente *per se* para mantener niveles aceptables de resistencia estructural ósea, si no fuera por la obligada perturbación que producen sobre ese control los factores endocrino-metabólicos reguladores del equilibrio mineral del organismo (quinto nivel en la Figura 5b). De hecho, estos sistemas comparten los efectos blásticos y clásticos del mecanostato con una obligada prioridad biológica, porque las variables que ellos controlan integran o constituyen propiedades o funciones vitales para la subsistencia. Los efectos de esos factores siempre son de naturaleza *sistémica* (estimulaciones o inhibiciones globales, no puntuales, con el mismo signo en todos los sitios); es decir, *no direccional*, igual que los de otros agentes exógenos no mecánicos, como drogas y tóxicos. Sin duda, muchos factores humorales son necesarios para asegurar la salud esquelética durante toda la vida. Sin embargo, lejos de ‘controlar’ nada en todo el esqueleto (ni masa mineralizada, ni densidad, ni composición, ni formación, ni destrucción, ni modelación, ni remodelación, ni recambio son servocontrolados por sistema humoral alguno), el impacto de las variaciones de esos agentes sobre el control direccional ejercido por el mecanostato resultará *siempre perturbador* (nunca coadyuvante) de la eficiencia regulatoria de la calidad estructural ósea.³⁵ Precisamente, las alteraciones de esos reguladores constituyen las causas de *todas* las osteopenias y osteoporosis conocidas que no reconozcan etiologías primarias (específicas de las células óseas) o por desuso.

Este razonamiento nos lleva a una conclusión que puede sorprender a más de uno.

Simplificando en extremo (Figura 4), podemos proponer que:

Las *osteoporosis* son deterioros puros del *diseño* (no la masa) de la *estructura* ósea derivados del fracaso de la *organización* direccional (biomecánica) de su mantenimiento.

Esta definición ofrece una interesante connotación terapéutica. Todo tratamiento de una *osteopenia* dirigido a mejorar la eficiencia estructural (resistencia a la fractura) de cualquier hueso debe contemplar *siempre* la necesaria estimulación mecánica *direccional*, tanto en el sentido determinado por las cargas impuestas por su uso corriente, como en el correspondiente a las fuerzas que podrían fracturarlo. Ya se está reuniendo evidencia clínica preliminar en este sentido.^{45,46}

Dicho de otro modo, y en un sentido más amplio, cualquier tratamiento farmacológico exitoso orientado solo a mejorar *sistémicamente* (esto es, metabólicamente, sin una orientación espacial determinada) el *balance de masa* ósea, está limitado a lograr solo incrementos densitométricos transitorios de masa mineralizada, *sin correlato biomecánico*. Así, en esos casos, no tendría por qué manifestarse obligadamente una correlación significativa entre la masa de mineral y la resistencia de un hueso. Por caso, engrosar tramas trabeculares desconectadas incrementaría significativamente la masa, con un impacto mecánico nulo. Y, en contraste, proteger *pequeñas* porciones de tejido mineralizado que estén manteniendo la integridad de la trama sería *altamente relevante* para mantener intacta su resistencia a la fractura, sin cambios densitométricos ostensivos. En pocas palabras, la idea rectora de todo tratamiento debe tener en cuenta tanto la *estructuralidad* (basada en la *organización*), como la *regionalidad* (limitación natural biomecánica de la manifestación de todas las interacciones referidas) y la *temporalidad* (carácter siempre transitorio de todos los efectos) involucradas en el análisis

de la eficiencia mecánica de cada hueso.⁴⁷ En última instancia, todo osteólogo debería tener permanentemente en cuenta que, por encima de un hueso (a nivel de complejidad *orgánico*) o de un esqueleto (a nivel de complejidad *sistémico*), está tratando a un paciente (a nivel de complejidad *individual*) en tanto interactúa con su entorno (a nivel de complejidad *ecosistémico*).

Si estas apreciaciones fueran desestimadas, ocurrirían frecuentemente situaciones similares a la planteada en el primero de los dos ejemplos referidos arriba. De hecho, todo 'hueso artificialmente ganado' (que sería, en principio, mecánicamente *'inútil'* hasta demostrar lo contrario) será eliminado rápidamente por el mecanostato al suspender el tratamiento, a menos que su uso cotidiano lo haya deformado, y lo continúe haciendo, con intensidad suficiente como para 'mover el amperímetro' de los osteocitos. O sea: 'a menos que el nuevo hueso *hubiera sido depositado en sitios mecánicamente relevantes*, y que el uso mecánico hiciera también lo suyo'.

También por eso, obviamente, los efectos *propios* de un tratamiento sistémico para osteopenias y osteoporosis deberían involucrar *la estimulación o la protección del trabajo* de los osteocitos.^{21,48} Esta deseable propiedad farmacológica está compartida por los estrógenos⁴⁹ (indicación condicionada a otros criterios, que no analizamos aquí), la calcitonina⁵⁰ (que pocos indican porque es inyectable y relativamente poco potente), los bisfosfonatos⁵¹ (que pueden contaminar los cristales y rigidizar demasiado al tejido, reduciendo su tenacidad⁵²), y la PTH 'anabólica'⁵³ (que parece lo mejor para indicar a este respecto, aunque es inyectable y cara). De todos modos, ninguno de esos agentes está libre de la condena a la *restitución de la situación del hueso al estado inicial* luego de suspender el tratamiento, a menos que durante su transcurso se hubiera logrado neutralizar la afección (generalmente sistémica) determinante de la osteopenia causal de la fragilidad.



La organización celular y las interacciones genético-ambientales (el enfoque sistémico)

Todo lo anterior ocurre en forma naturalmente inevitable, porque las relaciones funcionales referidas constituyen expresiones particulares de una característica biológica común a las *estructuras* de los huesos de todos los esqueletos, inherente a su *organización*, que es imposible soslayar (Figuras 3b, 5a y 5b): *todos* los procesos biológicos descriptos arriba tienen lugar a *nivel celular*.

Recordemos que las células son las ‘unidades estructurales’ de todos los seres vivos; pero también constituyen sus ‘unidades de *organización*’. Esa ‘organización celular’ res-

ponsable de la eficiencia arquitectónica (direccional) de la estructura de cada hueso viene determinada *filogenéticamente*, en virtud de cambios transgeneracionales extremadamente lentos del genoma de cada especie (Figura 6, eje apuntando a la derecha). Para cada individuo de una especie dada, el desarrollo *ontogenético* (historia individual) del esqueleto respetará esa determinación ancestral, con su programa morfogenético específico de represiones y derrepresiones puntuales sucesivas del DNA (véase Figura 6, eje apuntando hacia arriba). Pero la modulación de cada una de esas represiones y derrepresiones, tanto durante el desarrollo como después

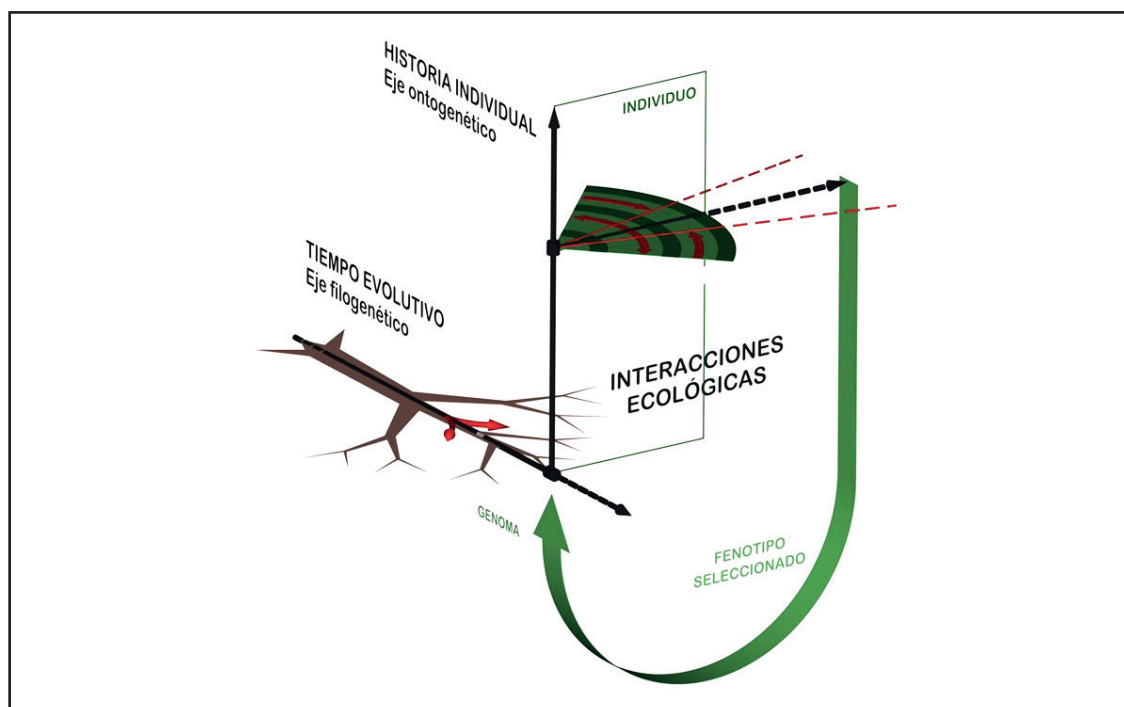


Figura 6. Representación esquemática de las relaciones entre la composición genómica de una especie vertebrada (eje “filogenético” horizontal, expresión proyectada del “árbol de la Evolución”) y la determinación de la resistencia de los huesos de uno de sus individuos por parte de factores epigenéticos (eje “ontogenético” vertical) y ecológicos (eje ambiental, al fondo). El *fenotipo* esquelético resultante (flecha verde) será responsable de la aptitud selectiva del portador para pasar su *genotipo* al genoma integral de la especie para la reiteración del ciclo reproductivo produciendo un nuevo individuo recombinado, un paso más adelante en el prolongado proceso selectivo/evolutivo hacia la determinación eventual de una nueva especie.

de completado este, dependerá permanentemente del entorno *epigenético*, que determinará la *expresión final* de las características estructurales (es decir, el *fenotipo*) de cada hueso (Figura 6, eje apuntando hacia el fondo). Y sobre ese fenotipo influirán, adicionalmente, los dos entornos: mecánico (*direccional*) y sistémico (*no direccional*) referidos antes (Figuras 5a y 5b). Nótese que las posibilidades de que el individuo implicado transmita sus características *genotípicas* óseas a su descendencia, contribuyendo con ello a la constitución futura del genoma *de la población* de su especie, dependerán del triunfo de su... *fenotipo* óseo en la lucha por la supervivencia/trascendencia (véase Figura 6, asa 'de vuelta' hacia el eje filogenético). Y la eficacia competitiva de ese fenotipo dependerá siempre mucho más de la calidad del *diseño* de cada hueso que de la de su material mineralizado.

De 'objetivos', 'respuestas' y 'preguntas' (el enfoque filosófico)

Esta no es una cuestión menor: ¿Afecta o no el entorno *epigenético* al trabajo regulatorio del mecanostato? Evidencia creciente por el 'sí, pero...', a la que hemos aportado recientemente,⁵⁴⁻⁵⁶ sugiere que el mecanostato *no respetaría* 'leyes matemáticas generales' en su trabajo regulatorio, en cada sitio anatómico y en cualquier circunstancia de interacción de la estructura y el entorno mecánico del esqueleto, como lo sugería, un tanto vagamente, la llamada 'Ley de Wolff'.⁵⁷ En su lugar, el sistema constituiría 'un mecanismo regulatorio biológico tendiente a producir una estructura adaptada a las demandas mecánicas, *en tanto se respete su adecuación para la supervivencia según las pautas de la Selección Natural*'.⁵⁸

Sintetizando y simplificando: el genoma de cada especie vendría a ser como la vitrina de trofeos del Club de la Vida, a la cual aportan presea solamente los *fenotipos* individuales triunfadores en la lucha por sobrevivir y procrear. Entonces, si de huesos hablamos, cabe el planteo: los fenotipos triunfadores se-

rán predominantemente los de individuos a los que sus mecanostatos les habrán provisto adecuadamente lo necesario para que sus huesos *¿no se fracturen?... o... ¿los ayuden a sobrevivir y procrear...?*

Dicen que nunca hubo nada nuevo bajo el Sol. Nosotros acotaríamos que eso puede ser cierto, pero que esa cuestión solo habría podido plantearse luego del reciente advenimiento de *Homo sapiens*, una especie biológicamente 'pícaro', cuya estructura mental está organizada de tal forma que le permite proponer argumentos que pretendan *explicar por qué* nunca hubo nada nuevo bajo el Sol. Y también si realmente eso es cierto, o no. De acuerdo con el llamado 'Principio Antrópico'⁵⁹ (uno de los últimos 'productos' intelectuales sorprendentes de *Homo*), parece que los huesos, en cuanto *estructuras direccionales predecibles*, *no* constituirían nada nuevo bajo el Sol. Pero la *aptitud de nuestra mente preguntona* para desafiarnos a nosotros mismos a averiguarlo, sí. Precisamente, a esa inquietud trató de responder este artículo.

¿A qué pregunta responde, entonces, 'el hueso'? De acuerdo con lo analizado, y con el investigador que planteó originalmente la cuestión,¹ podríamos proponer que 'el hueso' constituiría la respuesta más adecuada al planteo de '¿Qué componente resistivo aportó la necesaria *rigidez direccional* a las estructuras biológicas de soporte de cada individuo vertebrado, *conforme las restricciones operativas y las modalidades de su organización forzadas por la Selección Natural*?'.

Una pregunta derivada, más pragmática, aunque quizá demasiado pretenciosa, sería: '¿Con qué elementos contaríamos nosotros -si acaso- para *modular a nuestra voluntad* el sentido biológico de la *organización* que gobierna la eficacia mecánica de la *estructura* de los huesos, que lleva ya 300 millones de años de supervivencia?'. Recordemos que, para modificar la *estructura* alterada de los huesos de nuestros pacientes, debemos sí o sí modificar la *organización* responsable de esa falla



(véase Figura 5a), en forma *efectiva y permanente*.

Desde Aristóteles sabemos que *la inteligencia consiste no solo en el conocimiento, sino también en la destreza para aplicar los conocimientos a la práctica...* y también (agregaríamos nosotros) en la picardía para advertir a tiempo nuestra incapacidad para lograrlo. Hasta hoy, parece que la asignatura 'picardía' la aprobamos *cum laude*, pero que 'capacidad' la llevamos previa.

Colofón

Hermano Clínico: antes de utilizar tu lapicera, te invitamos a releer el último párrafo. Si aun

así persistiera tu optimismo por el desarrollo actual de las bases fisiopatológicas y biomecánicas de la terapéutica osteológica corriente, entonces te invitamos a releer todo el artículo.

*Mi Arquitectura es como un organismo vivo,
es biológica.*

LE CORBUSIER

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: abril 2020

Aceptado: junio 2020

Referencias

1. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat* 2000; 197:145-56.
2. Havill LM, Coan HB, Mahaney MC, Nicolella DP. Characterization of complex, co-adapted skeletal biomechanics phenotypes: a needed paradigm shift in the genetics of bone structure and function. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12:174-80.
3. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gossline JM (eds). Mechanical Design in Organisms. London: Edward Arnold; 1976 [*Diseño Mecánico en Organismos*. Madrid: Blume; 1980].
4. Russell B (ed). Wisdom of the West. London: Aldus; 1960 [*La Sabiduría de Occidente*. Madrid: Aguilar; 1962].
5. Weinberg S (ed). Los Tres Primeros Minutos del Universo. Madrid: Alianza; 1980.
6. Kragh H (ed). Historia de la Cosmología. De los Mitos al Universo Inflacionario. Barcelona: Crítica; 2008.
7. Hogan CJ (ed). El libro del Big Bang. Introducción a la Cosmología. Madrid: Alianza; 2005.
8. Du Sautoy M (ed). Simetría. Un Viaje por los Patrones de la Naturaleza. Barcelona: Acantilado; 2009.
9. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). Skeletal Tissue Mechanics. New York: Springer; 1998.
10. Currey JD (ed). Bones. Structure and Mechanics. Princeton & Oxford: Princeton University Press; 2002.
11. Arroyo E (ed). Boltzmann. La termodinámica y la entropía. Barcelona: RBA; 2012.
12. Tavassoly I, Goldfarb J, Iyengar R. Systems Biology Primer: Basic methods and approaches. *Essays Biochem* 2018; 62:487-500.
13. Varela FG, Maturana HR, Uribe R. Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. *Curr Mod Biol* 1974; 5:187-96.
14. Hall BK (ed). Bones and Cartilage. Developmental and Evolutionary Skeletal Biology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
15. Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). Bone Densitometry and Osteoporosis. Berlin: Springer; 1998.
16. Ferretti JL, Capozza R, Cointy G. Propiedades biomecánicas óseas. En: Osteoporosis. Zanchetta J (ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. Pp. 39-50.

17. Fihrie DP. Measuring 'bone quality'. *J Musculoskel Neuron Interact* 2005; 5:318-20.
18. Warshaw J, Bromage TG, Terranova CJ, Enlow DH. Collagen fiber orientation in primate long bones. *Anat Rec* 2017; doi 10.1002/ar.23571.
19. Allison SJ, Poole KES, Treece GM, et al. The influence of high-impact exercise on cortical and trabecular bone mineral content and 3D distribution across the proximal femur in older men. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1709-16.
20. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cel Evol Biol* 2003; 275: 1081-101.
21. Capozza R, Nocciolino L, Cointry G, Ferretti JL. Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la 'calidad estructural' ósea. *Actual Osteol* 2015; 11: 1136-50.
22. Ferretti JL, Spiaggi E, Capozza R, Cointry G, Zanchetta J. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. *J Bone Miner Res* 1992; 7(S2):S423-5.
23. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta J. Determination of femur structural properties by geometric and material variables as a function of body weight in rats. Evidence of a sexual dimorphism. *Bone* 1993; 14:265-70.
24. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Zanchetta J. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1389-93.
25. Di Masso R, Font M, Capozza R, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL. Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997; 20:539-45.
26. Vera MC, Ferretti JL, Abdala V, Cointry GR. Biomechanical properties of anuran bones: correlations with locomotor modes and habitat use. *J Anat* 2020; doi: 10.1111/joa.13161.
27. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage: 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:403-13.
28. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage: 1. Redefining Wolff's Law: The bone remodeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:414-22.
29. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-91.
30. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. De la Osteología a la Osteomiología. Tres décadas de aportes originales continuos al análisis biomecánico osteomuscular. *Actual Osteol* 2018; 14: 125-47.
31. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta J. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive assessment of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18:97-102.
32. Cointry GR, Ferretti JL, Reina P, Nocciolino L, Rittweger J, Capozza R. The pQCT "Bone Strength Indices". Relative mechanical impact and diagnostic value of the indicators of bone tissue and design quality employed in their calculation in healthy men and pre- and postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2014; 14:29-40.
33. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003; 124:269-79.
34. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1997; 62:1-7.
35. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses - Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. In: Orthopaedic Issues in Osteoporosis. An YH (ed). Boca Raton (FL): CRC Press; 2003.
36. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R. Regulación biomecánica y modulación endocrino-metabólica de la eficiencia estructural ósea. En: Zanchetta JR (ed). Osteoporosis. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. Pp 73-98.
37. Capozza R, Rittweger J, Reina P, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013; 13:195-205.



38. Ingber DE, Wang N, Stamenovic D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep Prog Phys* 2014; 77. Doi:10.1088/0034-4885/77/4/046603.
39. Jansen KA, Atherton P, Ballestrem C. Mechanotransduction at the cell-matrix interface. *Semin Cell Devel Biol* 2017; 71:75-83.
40. Wasik AA, Schiller HB. Functional proteomics of cellular mechanosensing mechanisms. *Semin Cell Devel Biol* 2017; doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.06.019.
41. Reppe S, Darta HK, Gautvik KM. Omics analysis of human bone to identify genes and molecular networks regulating skeletal remodeling in health and disease. *Bone* 2017; 101:88-95.
42. Cho S, Irianto J, Discher DE. Mechanosensing by the nucleus: From pathways to scaling relationships. *J Cell Biol* 2017; 216:305-15.
43. Wallace IJ, Demes B, Judex S. Ontogenetic and genetic influences of bone's responsiveness to mechanical signals. In: Percival CJ, Richtsmeier JT (eds). *Building Bones: Bone Formation and Development in Anthropology*. Cambridge (UK): Cambridge Univ Press; 2017. Pp. 233-53.
44. Elosegui-Artola A, Oria R, Chen Y, et al. Mechanical regulation of a molecular clutch defines force transmission and transduction in response to matrix rigidity. *Nat Cell Biol* 2016 18:540-5. Doi:10.1038/ncb3336.
45. Armstrong MEG, Lacombe J, Wotton CJ, et al. The associations between seven different types of physical activity and the incidence of fracture at seven sites in healthy postmenopausal UK women. *J Bone Miner Res* 2019; 35: 277-90.
46. Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms. *Bone* 2015; 80:24-36.
47. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Osteocitos mirando hacia arriba (o 'La estructura ósea vista desde abajo'). *Actual Osteol* 2014; 10:45-82.
48. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: The important role of osteocytes. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2010; 10:128-35.
49. Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1473-7.
50. Fensenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone. Does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015; 8:180-7.
51. Bellido T, Plotkin L. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2011; 49:50-5.
52. Reinwald AMR, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:354-60.
53. Capozza R, Ferretti JL, Ma Y, Meta M, Alippi R, Zanchetta J, Jee WSS. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of PTH(1-38) on chronically immobilized or overload rat femurs. *Bone* 1995; 17(4S):233S-39S.
54. Rittweger J, Ireland A, Lüscher S, Nocciolino LM, Pilot N, Pisani L, et al. Fibula: The forgotten bone – May it provide some insight on a wider scope of bone *mechanostat* control? *Curr Osteoporos Rep* 2018; doi.org/10.1007/s11914-018-0497-x.
55. Birkhold AI, Razi H, Duda GN, Weinkamer R, Checa S, Willie BM. The periosteal bone surface is less mechano-responsive than the endocortical. *Nat Sci Rep* 2016; doi: 10.1038/srep23480.
56. Bergström I, Kerns JG, Törnqvist AE, et al. Compressive loading of the murine tibia reveals site-specific micro-scale differences in adaptation and maturation rates of bone. *Osteopor Int* 2017; 28:1121-31.
57. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical bending in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol* 2004; 47 63-9.
58. Bertram JE, Biewener AA. Bone curvature sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol* 1988; 131:75-92.
59. Alonso JM (ed). *Introducción al Principio Antrópico*. Madrid: Encuentro; 1989.

ACTUALIZACIONES / Review

NUEVOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA HISTORIA NATURAL DE LA DISPLASIA FIBROSA

Silvina Mastaglia,^{1,2*} Diana González,³ Beatriz Oliveri^{1,2}

¹ Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. ² Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). ³ Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad infrecuente del hueso, no hereditaria, producida por una mutación activadora del gen *GNAS*, responsable de codificar la unidad α -estimuladora de la proteína G ($Gs\alpha$). La presentación clínica de la enfermedad es muy variada, pues adopta desde formas asintomáticas hasta otras marcadamente sintomáticas. En los últimos años, el análisis exhaustivo de bases de datos de pacientes con DF ha permitido conocer más sobre su historia natural. En este artículo se revisa la información actualmente disponible sobre algunos aspectos que ayudarán al mejor enfoque clínico del paciente, como son: la utilidad clínica de los marcadores óseos, los factores pronósticos para el desarrollo de fracturas, la DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos, nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo y nuevas estrategias terapéuticas. Un mayor conocimiento sobre la historia natural de esta enfermedad

finalmente redundará en la mejor calidad de vida de los pacientes con DF.

Palabras clave: displasia fibrosa, historia natural de la enfermedad, hueso.

Abstract

NEWS ADVANCES IN THE KNOWLEDGE OF NATURAL HISTORY OF THE FIBROUS DYSPLASIA

*Fibrous dysplasia (FD) is an infrequent, non-hereditary bone disease caused by a somatic mutation of the *GNAS* gene, responsible for encoding the α -subunit of the G-protein ($Gs\alpha$). The clinical presentation of the disease varies greatly, with some patients being asymptomatic and others markedly symptomatic. The exhaustive analysis of the database from patients with FD has allowed to learn more about the natural history of this disease. This article reviews the current information available on the clinical utility*

*E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com



of bone markers, the prognostic factors for the occurrence of fractures, the evidence supporting as a predisposing condition for the development of specific tumors, new perspectives on the pathophysiology of bone pain, and emerging therapeutic strategies. A

greater understanding of the natural history of this disease will allow to make better medical decisions, which will ultimately contribute to improve FD patients' quality of life.

Key words: fibrous dysplasia, natural history of the disease, bone.

Introducción

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad ósea infrecuente, no hereditaria, producida por una mutación activadora del gen *GNAS*, responsable de codificar la unidad α estimuladora de la proteína G ($Gs\alpha$).¹ La variabilidad fenotípica de la DF está determinada por el momento del desarrollo embrionario en que se produce la mutación.

La DF puede presentarse en forma aislada afectando un solo hueso (forma monostótica) o varios (forma poliostótica). Cuando la afectación ósea se asocia a endocrinopatía hiperfuncionante (especialmente pubertad temprana, exceso de hormona de crecimiento o hipertiroidismo) y a manchas café con leche, se denomina síndrome de McCune-Albright (SMA), mientras que el síndrome de Mazabraud es una forma infrecuente de presentación de DF asociada a mixomas de parte blandas.^{2,3}

La presentación clínica de la enfermedad puede, en algunos casos, ser asintomática mientras que en otros se presenta marcadamente sintomática. El diagnóstico de DF es principalmente clínico y radiológico, y son contadas las excepciones en que se requieren estudios histológicos y moleculares para alcanzar la confirmación diagnóstica.⁴ Los objetivos clínicos principales en el tratamiento de la DF son la reducción del dolor y la prevención de complicaciones como pueden ser las fracturas patológicas.

En las últimas décadas, la creación de bases de datos de pacientes con DF en Francia (FRANCEDYS), Estados Unidos (National Institutes of Health [NIH]) y Países Bajos (Leiden University Medical Center [LUMC]) ha permi-

tido realizar un exhaustivo análisis y conocer más sobre la historia natural de esta enfermedad ósea infrecuente.

El objetivo de este artículo es revisar la información que ha surgido recientemente del análisis de las bases de datos correspondientes a pacientes con DF. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica a través de sistemas digitales de recopilación de información biomédica utilizando como estrategia de búsqueda trabajos publicados en la literatura internacional en idioma inglés sobre DF. Los avances en el conocimiento de esta enfermedad se encuentran actualmente focalizados en la utilidad clínica de los marcadores óseos, los factores pronósticos de fracturas, la DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos, nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo en DF y potenciales estrategias terapéuticas, aspectos que se desarrollan a continuación.

- Marcadores óseos en DF

Los marcadores óseos, como fosfatasa alcalina y *crosslaps* séricos, han sido considerados en DF como un marcador de actividad de enfermedad y propuestos hasta ahora como parámetro de eficacia del tratamiento médico. Sin embargo, la adecuada interpretación clínica de los niveles de los marcadores óseos en pacientes con DF continúa siendo un desafío; de ahí la necesidad de conocer más sobre la historia natural de la tasa de remodelado óseo en este grupo de pacientes, sobre la cual existe escasa información a la fecha.^{5,6}

El análisis de la base de datos del NIH correspondiente a 178 sujetos registrados con

DF, realizada por Florenzano y col.,⁷ mostró como rasgo distintivo de la enfermedad, que el remodelado óseo disminuye con la edad. En contraste con la población general sana, se observa un incremento de la tasa de remodelado óseo en la pubertad con una declinación en la pubertad tardía, estabilización en la adultez e incremento en las mujeres posmenopáusicas y en hombres ancianos. En contraste con la población normal, los pacientes con DF presentan una persistente y progresiva disminución de la tasa de remodelado óseo, sin la estabilización observada en la etapa pospuberal o el incremento en etapas avanzadas de la vida. Se observó, además, que la gran mayoría de los pacientes con DF exhibieron una persistencia de los valores de los marcadores óseos por encima del rango de referencia específico para la edad y género, y que la fosfatasa alcalina se mantuvo elevada en el 79% de los pacientes con DF entre 18-29 años de edad y en un 60% de los mayores de 30 años sin tratamiento. En aquellos que recibieron tratamiento con bifosfonatos (BPs) se observó, después de dos años de tratamiento, que un 83% de los pacientes mostraban persistencia de niveles elevados de fosfatasa alcalina.

Este comportamiento en la tasa de remodelado óseo a lo largo de la vida observado en los pacientes con DF podría ser en parte explicado por una formación y resorción ósea anormales en las lesiones óseas displásicas, que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo. Varios estudios *in vitro* han descrito la muerte celular de aquellas células estromales que portaban la mutación del gen *GNAS*. Este hallazgo se asoció a una restauración de la “normalidad” en la histología de las lesiones displásicas, lo cual explicaría la disminución de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo.⁸

El interesante aporte realizado por Florenzano y col.⁷ sobre la historia natural de la tasa de remodelado óseo en la DF plantea el desafío de identificar un biomarcador de enfermedad capaz de reflejar la actividad biológica

intrínseca de la lesión ósea displásica, permitiendo estimar, solo o asociado a otros factores, la progresión y pronóstico de la enfermedad. Kashima y col.⁹ observaron, en muestras de tejido óseo correspondientes a pacientes con DF, una sobreexpresión de periostina (Postn) en el componente fibroso de las lesiones displásicas. A partir de este trabajo se postuló la hipótesis de que Postn podría ser un marcador candidato de actividad de enfermedad para la DF.

Postn es un novedoso marcador que está vinculado a los procesos de reparación tisular después de una lesión (p. ej., consolidación de fractura, infarto de miocardio; enfermedades inflamatorias, etc.). En el sistema esquelético, Postn es una proteína secretora de la matriz extracelular que se expresa preferentemente en los osteocitos y en los osteoblastos del periostio.¹⁰ Debido a que Postn es un factor soluble, este puede ser detectado en sangre periférica. En los últimos años se han desarrollado numerosos inmunoensayos para su medición tanto en plasma como en suero.

Guérin-Lemaire y col. estudiaron los niveles séricos de Postn en una cohorte de 64 pacientes con DF, observando niveles de Postn más elevados que los controles, principalmente en aquellos pacientes con antecedentes de fractura, en la forma poliostrófica de la enfermedad y en el SMA.¹⁰ En nuestro laboratorio evaluamos recientemente la sensibilidad de Postn como marcador de actividad de la enfermedad en una cohorte de 15 pacientes con DF. En nuestra serie no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de Postn entre los pacientes con DF y los controles, así como tampoco por la forma de presentación clínica de la enfermedad (datos aún no publicados). Postn presentó además una baja sensibilidad para detectar actividad de enfermedad [curva ROC; puntos de corte: 39.625(0,867-0,467)]. La baja sensibilidad observada en nuestra cohorte de pacientes probablemente se deba a que los inmunoensayos disponibles en la actualidad miden por igual las



8 isoformas de Postn, restándole sensibilidad como marcador de actividad en la DF.

A la luz de los conocimientos actuales podemos concluir que los marcadores óseos clásicos deben ser interpretados con cautela como parámetro de actividad de enfermedad y de eficacia de tratamiento en los pacientes adultos con DF. Los nuevos marcadores como Postn, en la actualidad disponible solo para uso experimental, requieren mayor desarrollo tecnológico que permita medir la isoforma ósea específica de Postn. Hasta entonces no se podrá afirmar ni rechazar su utilidad como marcador de actividad en la DF.

- Riesgo de fractura

La fractura en los pacientes con DF permite, en algunos casos, diagnosticar la enfermedad, mientras que en otros aparece como una complicación de la enfermedad ya conocida. Los sitios esqueléticos más propensos a fracturarse son los huesos largos (fémur, tibia, húmero y cúbito-radio); se observa un pico de fractura entre los 6 y 10 años de edad, después del cual existe una declinación a lo largo de la vida, asociada probablemente a cambios biológicos en la lesión displásica. Las formas clínicas de DF más propensas a sufrir fractura son el SMA y aquellas perdedoras de fósforo.¹² Esto podría deberse a que las lesiones displásicas son productoras del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23), existiendo una correlación entre la extensión de la enfermedad y los niveles de FGF-23.¹³ Por lo tanto, el exceso en la concentración de los niveles séricos de FGF-23 podría conducir a una osteomalacia, incrementando el riesgo de fracturas en esta población.¹⁴

En el estudio FRANCEDYS, el análisis de los datos de 372 pacientes con DF reveló que el 39% de los pacientes habían experimentado al menos una fractura: 22% al momento de realizarse el diagnóstico y 17% durante el período de seguimiento. El 85% de los pacientes fracturados tenían la forma polioestótica de la enfermedad,¹⁵ característica que resultó el pre-

dictor más importante de fractura (OR = 2,04 [1,29; 3,27]).¹⁶

Trasladando estos conceptos a la práctica clínica, se podría recomendar la valoración del fósforo sérico y urinario en los pacientes con DF polioestótica, de modo de determinar en aquellos con hipofosfatemia e hiperfosfatemia la conveniencia de suplementar con sales de fósforo. Corregir el estatus osteomalácico de las lesiones displásicas óseas podría ser una estrategia racional para reducir la incidencia de fracturas patológicas en esta población.

- DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos

La activación de la mutación somática del gen *GNAS*, responsable de las lesiones de DF, también ha sido documentada en diversos procesos malignos como los carcinomas de tiroides, páncreas, hígado y mama.

Los últimos avances en este campo fueron observados en cáncer de mama y su potencial asociación con DF. Majoor y col. comunicaron una prevalencia de cáncer de mama en pacientes con DF del orden del 4,1 a 7,4% con una edad promedio de diagnóstico entre los 36 y 46 años, es decir, en edades más tempranas que la población general (~60 años). El riesgo que presentan los pacientes con DF de desarrollar un cáncer de mama fue de 3,4 y 3,9 veces mayor comparado con el de la población general holandesa y estadounidense, respectivamente. En los pacientes con DF, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama se encuentra significativamente más elevado en aquellos en quienes la enfermedad afecta los huesos de la caja torácica, la forma clínica polioestótica de la enfermedad y el SMA (principalmente aquellos con pubertad precoz y exceso de la hormona de crecimiento).¹⁷

La asociación entre cáncer de mama y DF podría deberse a la hipersecreción hormonal observada en el SMA, donde el exceso de estrógenos, hormona esencial en la fisiopatología del cáncer de mama, es causa de pubertad precoz. En cambio, el mecanismo por el cual

el exceso de hormona de crecimiento podría incrementar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama es solo de carácter especulativo. La mutación del gen *GNAS* en pacientes con DF podría tener un papel relevante en el desarrollo de cáncer de mama generando un microambiente que favorecería la creación de nichos oncogénicos.¹⁸ Majoor y col. observaron una sobrevida del 100% de las pacientes con DF y cáncer de mama y ninguna recurrencia local o a distancia en un período de seguimiento de 8,6 años (rango: 2-15 años), lo que sugeriría un comportamiento menos agresivo del tumor.

Es menos conocido el impacto que pueden tener sobre las lesiones de DF las diferentes clases de hormonoterapia aprobadas para el tratamiento del cáncer de mama. El tamoxifeno ha sido el fármaco de referencia ("gold standard") en la terapia hormonal adyuvante para el cáncer de mama. Es un modulador del receptor de estrógenos, que se caracteriza por tener una acción agonista o antagonista según el tejido sobre el que actúa. En el caso particular del hueso, el tamoxifeno tiene un efecto de agonista parcial diferente según el estado menopáusico: se asocia a pérdida de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y ganancia en las posmenopáusicas.¹⁹ Existe suficiente evidencia científica que demuestra la expresión de receptores de estrógenos (RE) en las células del linaje osteoblástico de pacientes con SMA.²⁰ En DF, los RE de las células mutadas exhiben mayor sensibilidad a la acción de los estrógenos, probablemente debido a su mayor número. Por lo tanto, se podría inferir que en las mujeres premenopáusicas el agonismo parcial en hueso del tamoxifeno y la reducción profunda de la concentración sérica de los estrógenos endógenos inducida por los inhibidores de la aromatasa disminuirían la exposición de las células mutadas a la acción estrogénica, reduciendo la expansión de las lesiones displásicas observada en situaciones de alta concentración de estrógenos.

Trasladando la información disponible en la actualidad a la práctica clínica, se podría reco-

mendar realizar un *screening* (tamizaje) para la detección temprana del cáncer de mama en pacientes con DF, principalmente en aquellos con lesiones en la caja torácica, SMA y en mujeres jóvenes.

- Nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo en DF

El dolor es el síntoma más común de presentación de la enfermedad. El adecuado tratamiento del dolor en los pacientes con DF es primordial para mantener su calidad de vida.

La prevalencia del dolor en la DF aumenta con la edad. Chapurlat y col. observaron que los pacientes menores de 10 años no presentaban dolor, mientras que sí lo referían el 50-60% de aquellos entre 11 y 30, y que aumentaba el porcentaje de pacientes con dolor a un 85-100% en aquellos mayores de 30 años (fig. 1).²¹ No se observó asociación entre dolor y género ni estatus de vitamina D, ni pérdida urinaria de fósforo, pero sí con el exceso de hormona de crecimiento. Los mismos autores observaron que los analgésicos más utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los narcóticos y bifosfonatos, lo que hace presumir que el criterio de elección de estos analgésicos se basó en la noción de que el dolor óseo comparte la misma fisiopatología que el dolor producido en otros tejidos. Sin embargo, la fisiopatología del dolor óseo tiene características particulares que fueron motivo de un exhaustivo trabajo de revisión recientemente publicado por Oosting y col.²² El dolor óseo puede ser percibido si el periostio, la cortical o médula ósea sufren una lesión o un proceso patológico. Las fibras nerviosas sensoriales aferentes, principalmente las fibras A-delta y las fibras C que inervan estas estructuras, son responsables de conducir la información nociceptiva. Estas fibras son activadas por estímulos mecánicos, presión intramedular o acidosis local. Cuando el hueso presenta una patología que induce un aumento del remodelado óseo, como es el caso de la DF, los osteoclastos producen una acidosis local la cual puede generar



dolor óseo. En modelos animales y bajo condiciones experimentales de acidosis se observa una expresión transitoria en las fibras A-delta y las fibras C de los canales vanillico (TrpV1), un canal iónico sensible al ácido. Estos canales se activarían cuando el pH es inferior a 4 generando dolor. Los BPs, al reducir el número y actividad de los osteoclastos, disminuyen el remodelado óseo disminuyendo a su vez la acidosis local y por lo tanto el dolor óseo en la DF.

Otro mecanismo fisiopatológico involucrado en la producción del dolor óseo es la sensibilización periférica. Este mecanismo es activado cuando se produce una reducción en el umbral de despolarización por una estimulación de la expresión de los canales iónicos, produciendo una mayor sensibilización de las fibras A-delta y las fibras C al estímulo nociceptivo. La vía involucrada en la sensibilización periférica, cuando el dolor es producido por un incremento de la acidosis local, es la fosforilación de los canales iónicos y receptores ubica-

dos en fibras A-delta y C, en particular el factor de crecimiento neuronal (NGF por sus siglas en inglés) que causa fosforilación del TrpV1, haciendo que las fibras se vuelvan más sensibles a la alteración del pH. El tercer mecanismo es la sensibilización central, que ejercería un papel de modulador del dolor óseo, siendo responsable de manifestaciones clínicas como la hiperalgia y la alodinia. Este mecanismo involucraría cambios electrofisiológicos (despolarización de la membrana) y neuroquímicos que por diferentes vías moleculares causan sensibilización central, influenciando la percepción del dolor por parte del paciente.

El avance en el conocimiento sobre el dolor óseo ha permitido que surjan nuevas dianas terapéuticas. En el caso del dolor asociado a la DF serán de gran interés los nuevos avances que se produzcan en esa dirección, ya que el tratamiento del dolor es en la actualidad uno de los mayores desafíos que tiene el médico tratante de pacientes adultos con DF. En la

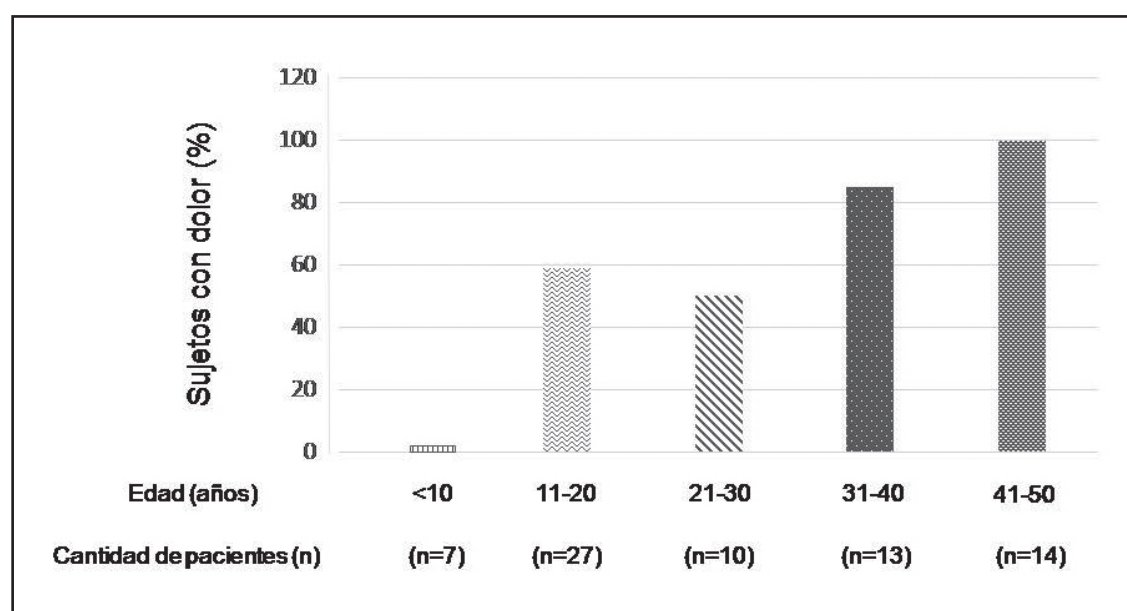


Figura 1. Prevalencia del dolor en pacientes con displasia fibrosa según edad.²¹

actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos con bloqueadores del NFG (por ej., tanezumab),²³ aunque se requieren ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad en pacientes con DF y dolor óseo, principalmente dirigidos a aquellos que no responden al tratamiento analgésico convencional (Tabla 1).

- Nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento médico de la DF

La mutación del gen *GNAS* está vinculada a la producción de interleucina 6 (IL-6), un potente factor prorresortivo. El incremento de la resorción puede tener un papel importante en el aumento del tamaño de las lesiones displásicas óseas. Por esta razón, las DF óseas son tratadas con medicamentos antirresortivos. El tratamiento médico de la DF con BPs intravenosos se inició en la década de 1990 con un esquema de administración de pamidronato de 60 mg/día durante tres días consecutivos, cada 6 meses (esquema de Chapurlat). Varios trabajos informaron una mejoría del dolor y de los marcadores de remodelado óseo en algunos pacientes con este esquema de tratamiento, pero la variabilidad de la respuesta pudo deberse a la actividad y severidad de la enfermedad que condicionó la posología.²⁴ Algunos resultados similares se observaron con la utilización de ácido zoledrónico.^{25,26}

En pacientes con formas graves de DF y escasa respuesta a los BPs se ha utilizado en forma aislada denosumab (Dmab), un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la expresión del ligando RANK (RANKL), uno de los principales mecanismos reguladores de la osteoclastogénesis. Justifican su utilización en el tratamiento médico de la DF los niveles elevados de RANKL observados en este grupo de pacientes.²⁷ De Castro y col. comunicaron que los pacientes con DF presentaban un incremento en los niveles de RANKL 16 veces mayor comparado con los casos controles, encontrándose tales niveles asociados positivamente con la severidad de la enfermedad.²⁸

En los casos comunicados de pacientes

que recibieron Dmab se observó una reducción del dolor, remodelado óseo y tasa de crecimiento de la lesión, la cual resultó ser mayor que la alcanzada con el uso de los BPs.²⁹ En los pacientes con DF se recomienda una posología de Dmab de 60 mg s.c. administrado cada tres meses para alcanzar una sustancial reducción de los marcadores óseos.³⁰ Sin embargo, deben considerarse los eventuales efectos adversos observados durante el tratamiento con Dmab en este grupo de pacientes y posteriormente a su discontinuación. Durante el tratamiento con Dmab puede observarse hipocalcemia, con aumento de los niveles de hormona paratiroidea, y la consiguiente hipofosfatemia. Al suspender el tratamiento con Dmab puede observarse marcada hipercalcemia, atribuida al efecto “rebote” del aumento del remodelado óseo.³¹ En la actualidad se está llevando a cabo un estudio clínico para evaluar la eficacia y seguridad de Dmab en pacientes con DF (NTC 03571191).

El tocilizumab, un anticuerpo antirreceptor de IL-6 utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, podría ser útil para el tratamiento médico de la DF. Se ha comunicado el caso de una paciente con DF localizada en el hueso esfenoidal, sintomática, sin respuesta al tratamiento con BPs, que presentó una marcada mejoría del dolor con tocilizumab.³² Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase II con este fármaco (estudio Tocidys) (NCT01791842).

Podemos afirmar que, aunque el tratamiento médico con mayor experiencia en la práctica clínica lo constituyen los BPs, su eficacia sobre el control de la actividad de la enfermedad continúa siendo incierta. En la actualidad están en curso varios ensayos clínicos para la evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo de Dmab y tocilizumab en aquellos pacientes con DF sin respuesta al tratamiento con BPs. Si bien se han utilizado ambos fármacos en forma aislada (prescripción *off-label*), por lo que deberían emplearse con cautela, realizando un monitoreo estricto del paciente.



Tabla 1. Agentes terapéuticos actuales utilizados en el tratamiento del dolor en pacientes con displasia fibrosa (modificada de la ref. 21).

Tipo de medicamento	Diana	Efecto	Complicaciones potenciales
Bifosfonatos	OC	Apoptosis Supresión de la actividad	Inhibición del remodelado óseo
Opioides	CNS	Estimula receptores opiodes	Sedación, constipación, dependencia
AINE	Síntesis de prostaglandinas	Bloquea sensibilización periférica y central	Intolerancia gastrointestinal, nefrotoxicidad
Denosumab* (Amgen)	Bloquea RANKL	Bloquea activación OC	Inhibición del remodelado óseo hipofosfatemia/ hipocalcemia Efecto “rebote” posdiscontinuación
Tanezumab (anti-NGF)* (Pfizer/Lilly)	Vía NGF	Bloquea sensibilización periférica y central	Cefalea, nasofaringitis, parestesia, influenza
Tocilizumab (anti-IL-6)* (Roche)	Bloquea receptor de IL-6	Inhibición de la vía de señalización de IL-6	Aumento de las transaminasas, infecciones y gastritis

OC: osteoclastos; CNS: sistema nervioso central; RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear K β ; NGF: factor de crecimiento nervioso; IL-6: interleucina 6.

* Ensayos clínicos en curso para evaluar la eficacia y seguridad de estos medicamentos en el tratamiento del dolor de la DF.

Conclusiones

El análisis exhaustivo de grandes bases de datos correspondientes a poblaciones de pacientes con DF ha permitido, en la última década, conocer más sobre la historia natural de esta enfermedad ósea infrecuente. La información resultante permitirá una mejor interpretación de datos clínicos, de los indicadores de actividad de enfermedad y las complicaciones asociadas. En la actualidad están en curso ensayos clínicos farmacológicos, cuyos resultados aportarán nuevas opciones terapéuticas así como también para el tratamiento del dolor

asociado a esta enfermedad, que seguramente contribuirá, en un futuro cercano, a mejorar la calidad de vida de los pacientes con DF.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por un subsidio de la Universidad de Buenos Aires [UBACyT 2018 (#0113)].

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 325:1688-95.
- Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22:55-69.
- Varsavsky M, Alonso G. Displasia fibrosa ósea. *Actual Osteol.* 2017; 13:233-42.
- Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: Imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* 2014; 83:1828-42.
- Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:219-26.
- Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017; 32:264-76.
- Florenzano P, Pan SK, Brown SM, et al. Age-related changes and effects of bisphosphonates on bone turnover and disease progression in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2019; 34:653-60.
- Kuznetsov SA, Cherman N, Riminucci M, Collis MT, Robey PG, Bianco P. Age-dependent demise of GNAS-mutated skeletal stem cells and "normalization" of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:1731-40.
- Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, et al. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in *c-fos*-over expressing bone lesion. *Hum Pathol.* 2009; 40:226-37.
- Guérin-Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone.* 2019; 121:68-71.
- Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporosis Int.* 2012; 23:1199-212.
- Collins MT, Chebli C, Jones J, et.al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:806-13.
- Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112:683-92.
- Corsi A, Collins MT, Riminucci M, et.al. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: Core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:1235-46.
- Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic factors from an epidemiologic evaluation of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort: the FRANCEDYS study. *J Bone Miner Res.* 2016; 31:2167-72.
- Benhamou J, Gensburger D, Maessien C, Chapurlat R. Natural history and prognostic factors of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort of 372 patients. The Francedys Study. *J Bone Miner Res.* 2015 (Supp 1) [Abstract].
- Majoor BC, Boyce AM, Bovée JVM, et.al. Increased risk of breast cancer at a young age in women with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2018; 33:84-90.
- Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature.* 2010; 464:852-7.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996; 14:78-84.
- Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, Schmidt R, Senior M, Haddad J. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *N Engl J Med.* 1988; 319:421-5.



21. Chapurlat RD, Gensburger D, Jiménez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 24 (Suppl 1) S:3.
22. Oostinga D, Steverink JG, van Wijck AJM, Verlaan JJ. An understanding of bone pain. A narrative review. *Bone*. 2020; 134:115272.
23. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010; 363:1521-31.
24. Flórez H, Peris P, Guañabens N. Displasia fibrosa. Revisión clínica y abordaje terapéutico. *Medicina Clínica (Barc)*. 2016; 147:547-53.
25. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res*. 2006, 21(Suppl 2):P114-9.
26. Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostiticfibrous displasia with severe bone destruction. *Rheumatol Int*. 2015; 35:767-72.
27. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis A. Off-label of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone*. 2019; 129:115048.
28. De Castro LF, Burke AB, Wang HD, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG pathway is involved in the pathophysiology of fibrous dysplasia and associated with disease burden. *J Bone Miner Res*. 2018; 34:290-4.
29. Majoor BCJ, Papapoulos SE, Dijkstra PDS, Fiocco M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Denosumab in patients with fibrous dysplasia previously treated with bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:6069-78.
30. Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27:1462-70.
31. Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: Report of two cases. *Osteoporos Int*. 2014; 25:777-82.
32. De Boysson H, Johnson A, Hablani N, Hajlaoui W, Auzary C, Geffray L. Tocilizumab in the treatment of a polyostotic variant of fibrous dysplasia of bone. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54:1747-9.

REPORTE DE CASOS / *Case report*

HIPOPARATIROIDISMO Y CALCIFICACIONES CEREBRALES: REPORTE DE CASO

Luis Agustín Ramírez Stieben,^{1*} Noelia Andrea Pellizzon²

¹ Servicio de Endocrinología del Grupo Gamma. ² Medicina General de Salud Pública de Rosario. Rosario, Argentina.

Resumen

Introducción. El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por la ausencia o concentraciones inadecuadamente bajas de hormona paratiroidea (PTH), que conduce a hipocalcemia, hiperfosfatemia y excreción fraccional elevada de calcio en la orina. Las calcificaciones del sistema nervioso central son un hallazgo frecuente en estos pacientes.

Caso clínico. Mujer de 56 años con antecedente de hipotiroidismo, que ingresó por un cuadro de 6 días de evolución caracterizado por astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de manos y pies. Las pruebas de laboratorio demostraron hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de hormona paratiroidea. Se realizó una tomografía computarizada de cráneo que mostró áreas bilaterales y simétricas de calcificaciones en hemisferios cerebelosos, ganglios basales y corona radiata. No se evidenciaron trastornos en el metabolismo del cobre y hierro. Se estableció el diagnóstico del síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo y se inició tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D con evolución satisfactoria.

Discusión. El síndrome de Fahr es un trastorno neurológico caracterizado por el depósito anormal de calcio en áreas del cerebro que controlan la actividad motora. Se asocia a varias enfermedades, especialmente, hipoparatiroidismo. La suplementación con calcio y vitamina D con el objetivo de normalizar los niveles plasmáticos de estos cationes es el tratamiento convencional.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, síndrome de Fahr, calcificaciones cerebrales.

Abstract

HYPOPARATHYROIDISM AND BRAIN CALCIFICATIONS: A CASE REPORT

Introduction. Hypoparathyroidism is a disease characterized by absence or inappropriately low concentrations of circulating parathyroid hormone, leading to hypocalcaemia, hyperphosphataemia and elevated fractional excretion of calcium in the urine. Central nervous system calcifications are a common finding in these patients.

Case report. 56-year-old woman with a

*E-mail: ramirez.stieben@gmail.com



history of hypothyroidism who was admitted for a 6-day course of illness characterized by asthenia, perioral paresthesias, and abnormal movements of the hands and feet. Laboratory tests showed hypocalcemia, hyperphosphatemia, and low parathyroid hormone levels. A cranial computed tomography was performed. It showed bilateral and symmetrical areas of calcifications in the cerebellar hemispheres, basal ganglia, and radiata crown. No disorders of copper or iron metabolism were evident. The diagnosis of Fahr's syndrome secondary to hypoparathyroidism was established and treatment with

calcium and vitamin D supplements was started with satisfactory evolution.

Discussion. Fahr's syndrome is a neurological disorder associated with abnormal calcium deposition in areas of the brain that control motor activity. It is associated with various diseases, especially hypoparathyroidism. The conventional treatment is supplementation with calcium and vitamin D, with the aim of normalizing their plasma levels.

Key words: hypoparathyroidism, Fahr's syndrome, brain calcifications.

Introducción

El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea (PTH), que da lugar a hipocalcemia, hiperfosfatemia y excreción fraccional elevada de calcio en la orina.¹ La etiología más común es la extirpación o lesión de las glándulas paratiroides durante la cirugía del cuello, por ejemplo, tras la tiroidectomía total o disección radical del cuello para tumores malignos de cabeza y cuello; otras etiologías menos frecuentes incluyen trastornos autoinmunes, genéticos y, muy raramente, infiltrativos (como hemocromatosis, enfermedad de Wilson y metástasis).^{2,3}

La presentación clínica varía desde una enfermedad leve, con parestesias (sensación de ardor u hormigueo) y calambres musculares hasta síntomas graves como laringoespasmos y convulsiones. Aunque el tratamiento convencional consiste en la suplementación con calcio y vitamina D, no reemplaza completamente las funciones de la PTH y se asocia con complicaciones a largo plazo, como calcificaciones extraesqueléticas.⁴

En este sentido, las calcificaciones del sistema nervioso central son un hallazgo relati-

vamente frecuente en pacientes con hipoparatiroidismo. Se observan con mayor frecuencia en los ganglios de la base pero también pueden ocurrir en la unión de la materia gris y blanca, el parénquima cerebeloso, el tálamo y el núcleo dentado.⁵ Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual suceden, la progresión de las calcificaciones a lo largo del tiempo, se asocia de forma independiente con una relación disminuida de calcio a fósforo en el suero, lo que sugiere que el metabolismo alterado del fósforo puede desempeñar un papel clave en las calcificaciones ectópicas.⁶

Se describe el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo y calcificaciones cerebrales.

Caso clínico

Mujer de 56 años con antecedente de hipotiroidismo, que ingresa por un cuadro de 6 días de evolución caracterizado por astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de las manos y los pies. Al examen físico, se encontraba bradipsíquica, con signos vitales conservados, afebril. Se constató la presencia de signos de Trousseau y Chvostek. La paciente no tenía antecedentes de irradiación

ni cirugía cervical. Tampoco presentaba antecedentes familiares de hipoparatiroidismo.

En las pruebas bioquímicas al momento de admisión se constató un calcio sérico de 6,58 mg/dl (8,5-10,5), fosfato sérico de 5,7 mg/dl (2,5-4,5), sodio sérico 141 mmol/l (135-145), potasio sérico 3,62 mmol/l (3,5-5,0), magnesemia 2 mg/dl (1,7-2,2 mg/dl), fosfatasa alcalina 77 UI/l (35-151), creatinina sérica 0.66 mg/dl (0,7-1,2) y TSH 0,5 UI/l (0,25-4,2). El calcio urinario fue de 58 mg/24 h (100-300) y el fosfato urinario de 0.15 g/24 h (0,4-1,3). La PTH fue de 5.81 pg/ml (15-65) y los niveles de 25(OH)D fueron normales (48 ng/ml). El esta-

do ácido-base fue normal. La cupremia (142 µg/dl), ceruloplasmina sérica (29 mg/dl), ferrina (55 µg/dl), transferrina sérica (216 µg/dl), ferritina sérica (42,7 ng/ml) y el cortisol matinal (18 µg/dl) fueron normales.

Se solicitó una ecografía tiroidea que mostró un parénquima heterogéneo y dos nódulos isoecogénicos de 5 y 6 mm en el lóbulo derecho tiroideo. No se observaron lesiones en relación con las glándulas paratiroides. Se solicitó una tomografía de cráneo que evidenció áreas bilaterales y simétricas de calcificaciones en hemisferios cerebelosos, ganglios de la base y corona radiata (Figura 1).

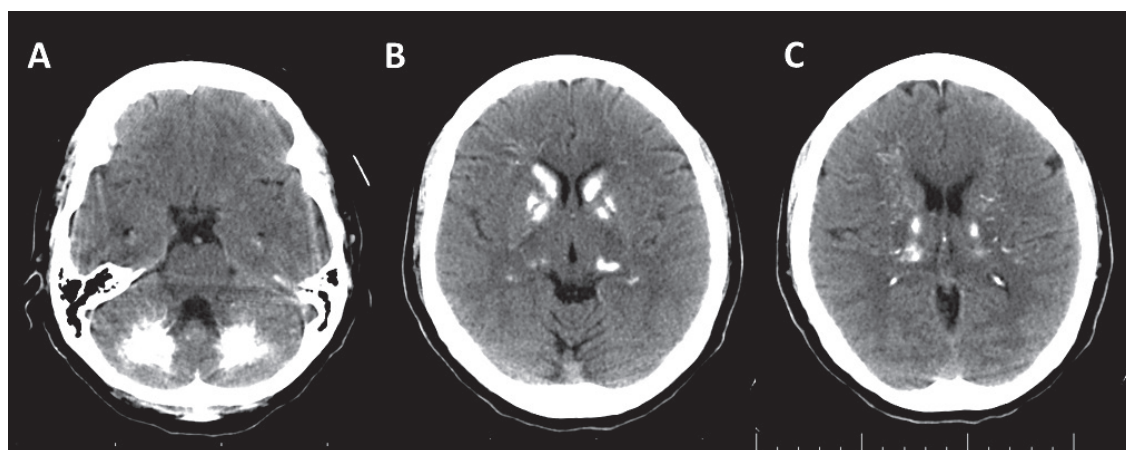


Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo. Calcificaciones en hemisferios cerebelosos (A), ganglios basales (B) y corona radiata (C).

La combinación de hipocalcemia, niveles bajos de PTH y calcificaciones cerebrales sugirió el diagnóstico de síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo. Para el tratamiento agudo de la hipocalcemia se inició tratamiento con gluconato de calcio por vía intravenosa (se infundieron 10 ml de gluconato de calcio al 10 % diluido en 100 ml de dextrosa al 5 % por vía intravenosa durante 5-10 minutos, seguido de

una infusión continua de 15 mg/kg de calcio elemental durante 8 horas). Una vez recuperado el sensorio, se inició suplementación con carbonato de calcio oral (2 g/día) y calcitriol (1 µg/día). Los síntomas agudos remitieron a las 48 horas de iniciado el tratamiento. La paciente fue dada de alta al quinto día de hospitalización bajo tratamiento con carbonato de calcio y calcitriol en las dosis descriptas.



Discusión

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina relativamente rara, caracterizada por una secreción inadecuadamente baja o nula de PTH, que deriva en hipocalcemia, hiperfosfatemia, excreción fraccional urinaria elevada de calcio y baja excreción urinaria de fosfato.¹ El diagnóstico se confirma con la combinación de niveles de calcio corregidos por albuminemia por debajo del rango normal de laboratorio (8,5 mg/dl) y PTH baja o inapropiadamente normal.² La causa más común es la remoción quirúrgica o la lesión de las glándulas paratiroides. Las causas no hereditarias de hipoparatiroidismo incluyen daño de la glándula paratiroides debido a irradiación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades infiltrativas, como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, granulomatosis o cáncer metastásico e hipoparatiroidismo funcional secundario a niveles bajos de magnesio.³ Otras causas incluyen enfermedades hereditarias raras. Respecto de las enfermedades autoinmunitarias, el síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 se diagnostica habitualmente en la infancia y se define, clínicamente, por la presencia de al menos dos componentes de una tríada que consiste en candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal.⁷ Nuestra paciente no presentó niveles bajos de cortisol ni antecedentes de candidiasis mucocutánea. Al respecto, se presume que algunos casos de hipoparatiroidismo aislado son causados por destrucción autoinmune de las glándulas paratiroides. Sin embargo, no existen criterios formales de diagnóstico, ni pruebas de laboratorio disponibles para confirmar este diagnóstico.¹

Las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo son variables y pueden afectar a casi cualquier sistema de órganos. El síntoma clásico es la irritabilidad neuromuscular debido a la hipocalcemia.³ Nuestra paciente consultó al hospital debido a astenia, parestesias periorales y movimientos anormales de las manos y los pies. Presentaba signos positivos de Trousseau y Chvostek, y una reacción lenta. No pre-

sentaba antecedentes de cirugía o irradiación a nivel cervical. Las pruebas de laboratorio demostraron hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de calcio y fosfato urinarios. La magnesemia fue normal y no se constató hipovitaminosis D. El único antecedente de enfermedad autoinmune fue el hipotiroidismo, mientras que los estudios del metabolismo del cobre y hierro fueron normales. No se realizaron estudios para determinar causas genéticas de hipoparatiroidismo por limitaciones técnicas. Por lo tanto, la etiología del hipoparatiroidismo quedó indeterminada.

Se realizó una tomografía computarizada de cráneo que evidenció la presencia de calcificaciones bilaterales y simétricas en cerebelo, ganglios basales y corona radiata. Por lo tanto, se estableció el diagnóstico del síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo. La calcificación de los ganglios de la base se denomina enfermedad o síndrome de Fahr.⁸ Sin embargo, debe señalarse que el síndrome de Fahr no es exactamente la enfermedad de Fahr; aunque presenten manifestaciones clínicas similares, existen diferencias obvias en etiología, pronóstico y tratamiento. La enfermedad de Fahr es un trastorno neurodegenerativo hereditario raro, idiopático y familiar, caracterizado por la calcificación de áreas del cerebro que controlan la actividad motora, como ganglios de la base, tálamo, núcleo dentado, corteza cerebral, cerebelo, sustancia blanca subcortical y el hipocampo.⁹ Se diagnostica tras la exclusión de enfermedades mitocondriales, tóxicas, infecciosas, metabólicas, envenenamiento u otras enfermedades sistémicas. Presenta herencia autosómica dominante y la edad de inicio se concentra entre los 40 y 60 años. Se ha sugerido que el locus en 14q (IBGC1) está involucrado comúnmente.¹⁰ Se identificó un segundo locus en el cromosoma 8 y un tercero en el cromosoma 2.^{11,12} También se ha informado una mutación de pérdida de función en el gen que codifica el transportador de fosfato dependiente de sodio tipo III2 (SLC20A2), ubicado en el cromosoma 8, como el nivel molecular que

brinda la base genética de la fisiopatología de esta enfermedad.¹³ Por su parte, el síndrome de Fahr se asocia a menudo con otras enfermedades; la disfunción paratiroidea (especialmente el hipoparatiroidismo) es su causa más común.⁹ La causa exacta de estas calcificaciones no se encuentra bien definida pero el metabolismo alterado del fosfato podría desempeñar un papel clave en la calcificación ectópica.^{1,14} También puede observarse en la neuroferritinopatía, síndrome de Kenny-Caffey tipo 1, infección intrauterina o perinatal (por ejemplo, toxoplasmosis o rubéola), complejo de esclerosis tuberosa, infección por especies de *Brucella*, etc.^{15,16}

Nuestra paciente presentó movimientos anormales, disminución del nivel de conciencia y signos de tetania latente (signos de Trousseau y Chvostek). En este sentido, el síndrome y la enfermedad de Fahr comparten manifestaciones clínicas similares, principalmente, signos neurológicos (disminución del nivel de conciencia, tetania, epilepsia, trastornos del lenguaje, papiledema, hipertensión endocraneal e incluso coma), trastornos motores (parkinsonismo, movimientos involuntarios, temblores, distonía, coreoatetosis, calambres musculares), así como también características neuropsiquiátricas (dificultad leve en la concentración y la memoria, cambios en la personalidad o en el comportamiento, psicosis y/o demencia).^{9,17,18} Mientras que la enfermedad de Fahr tiende a ser progresiva, la relevancia clínica de las calcificaciones del sistema nervioso central observadas en pacientes con hipoparatiroidismo de larga data no se encuentra establecida.¹

Los hallazgos clínicos podrían correlacionarse con el sitio de calcificación; sin embargo, esto resulta conflictivo para las calcificaciones cerebrales asociadas a hipoparatiroidismo.¹⁹ La tomografía computarizada de cráneo es el método preferible para localizar y evaluar el grado de calcificación cerebral. Las calcificaciones se observan, con mayor frecuencia, en los ganglios de la base, pero también pueden observarse en la unión entre la sustancia gris y

la sustancia blanca, el parénquima cerebeloso, el tálamo y el núcleo dentado.⁹

A diferencia de la enfermedad de Fahr, que no cuenta con un tratamiento efectivo, el síndrome de Fahr podría mejorar notablemente después de corregir la etiología primaria. En el síndrome de Fahr asociado a hipoparatiroidismo, las convulsiones, los trastornos del movimiento y la progresión clínica podrían controlarse con la corrección de los niveles de fosfato y calcio.^{9,20} También podría reducir el riesgo de progresión clínica. Al respecto, el tratamiento convencional del hipoparatiroidismo consiste en la suplementación con calcio y vitamina D. El carbonato de calcio es el agente más utilizado, con un 40% de calcio elemental, mientras que las preparaciones activas de vitamina D recomendadas son calcitriol (0,25-2 µg/día) y 1α-hidroxivitamina D₃ o alfacalcidol (0,5-3 µg/día).^{1,4} La terapia con diuréticos tiazídicos, junto a una baja dieta en sodio, puede utilizarse con el objetivo de incrementar la reabsorción distal de calcio tubular renal distal y promover la retención de calcio. Cuando no logran normalizarse los niveles de calcio o los pacientes permanecen sintomáticos, puede considerarse la administración de análogos de PTH.^{1,4}

Conclusión

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina rara, caracterizada por una secreción baja a nula de PTH, que deriva en hipocalcemia, hiperfosfatemia y baja excreción urinaria de fosfato. Las calcificaciones cerebrales son complicaciones frecuentes en los pacientes con hipoparatiroidismo. Sin embargo, la presencia de calcificaciones bilaterales de los ganglios basales u otras áreas del cerebro, junto a signos o síntomas neurológicos, trastornos motores o neuropsiquiátricos, se denomina síndrome de Fahr. El tratamiento es el del trastorno subyacente, en este caso, el hipoparatiroidismo.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020



Referencias

1. Mannstadt M, Bilezikian J, Thakker R, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17055.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2284-99.
3. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2300-12.
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2317-37.
5. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4507-14.
6. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(2):200-6.
7. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016; 1(13):e88782.
8. Koratala A, Morales Lappot J. Fahr's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019; 14:483-4.
9. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:156.
10. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65(3):764-72.
11. Dai X, Gao Y, Xu Z, et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21. 1-q11. 23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153(7):1305-10.
12. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65(3):764-72.
13. Wang C, Li Y, Shi L, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; 44(3):254-6.
14. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:200-6.
15. Perugula ML, Lippmann S. Fahr's disease or Fahr's syndrome? *Innov Clin Neurosci* 2016; 13:45-6.
16. Zhou YY, Yang Y, Qiu HM. Hypoparathyroidism with Fahr's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019; 7(21):3662-70.
17. Lauterbach EC, Spears TE, Prewett MJ, et al. Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways. *Biol Psychiatry* 1994; 35(5):345-51.
18. Benke T, Karner E, Seppi K, et al. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75:1163-5.
19. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6):895-903.
20. Calili DK, Mutlu NM, Mutlu Titiz AP, et al. Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: A Fahr Syndrome case. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(8):1029-31.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El envío de un artículo a **Actualizaciones en Osteología** es considerado como una declaración tácita de que no ha sido enviado a evaluar al mismo tiempo o aceptado para su publicación en otro medio. En las directrices para la preparación de manuscritos, **Actualizaciones en Osteología** sigue los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en la versión más reciente disponible en <http://www.icmje.org>.

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito **-en español o en inglés-** debe enviarse por correo electrónico a actualizaciones@osteologia.org.ar. Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.

*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

La **primer página** debe contener: (a) Título del trabajo en español e inglés, (b) título abreviado para el encabezado de página, (c) nombre completo de los autores -subrayado el apellido-, (d) nombre de las instituciones en la cual se desempeña cada autor, (e) dirección de correo electrónico de un autor, (f) sección de la revista a la que corresponde el artículo y (g) conflicto de intereses.

Las secciones de la revista son: **Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.**

Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se sugiere no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión.

Para cualquier tipo de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.

AUTHOR GUIDELINES

Submission of a manuscript to "**Actualizaciones en Osteología**" is regarded as a tacit declaration that has not been submitted at the same time or accepted for publication elsewhere. In the guidelines for the preparation of manuscripts, "**Actualizaciones en Osteología**" follows the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in the most recent version available in <http://www.icmje.org>.

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript **-in Spanish or in English-** should be submitted by email to actualizaciones@osteologia.org.ar. Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.

*Manuscripts that do not conform to "**Actualizaciones en Osteología**" requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

The **first page** must contain: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) complete name of the authors -the latter must be underlined-, (d) name of the institutions in which they work, (e) address and email of the corresponding author, (f) section of the journal to which paper corresponds; (g) conflict of interest.

The journal sections include: **Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.**

Original Articles should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. **Reviews** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. **Brief Communications** and **Case Reports** should have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references. **Case Reports** should be divided into Introduction, Clinical Case and Discussion.

For all type of article described previously, a **250-word Abstract in Spanish and in English**, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and,



En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).

Para las **Cartas al editor** y **Editoriales** se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se sugiere no incluir más de 10 referencias. **Agradecimientos:** la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifican la autoría se pueden enumerar en este ítem. **Conflicto de intereses:** los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las **referencias** deben ser numeradas consecutivamente. Usar números en superíndices para indicar las referencias en el texto. Para las referencias seguir los siguientes ejemplos:

1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de "et al". Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, Guldberg RE, Burr DB. Efectos de la combinación de tratamiento de raloxifeno y alendronato en las propiedades biomecánicas de hueso vertebral. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 270-6.
2. Capítulo de libro: Rigalli A. Eutanasia. En: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 31-2.
3. Sitios Web: Organización Mundial de la Salud (OMS). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas** con sus respectivos títulos explicativos se presentarán al final del manuscrito numeradas en números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas y sólo se emplearán líneas horizontales en los siguientes casos: parte superior de la tabla, parte inferior del encabezado de la tabla y final de la tabla. En el texto manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Tabla aquí".

Las **Figuras** deben ser presentadas separadamente del texto. El manuscrito sólo incluirá una leyenda explicativa. El formato requerido de imágenes es ".jpg o .tif" en calidad no menor de 300 dpi de resolución. No se aceptarán imágenes en archivos de Word ni Power Point. En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó. Tener en cuenta que en la versión *on line* la imagen se mostrará a color, mientras que en la versión impresa se observará en escala de grises. En el manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Figura aquí".

therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.

In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals).

Letters to the editor and **Editorials** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references.

Acknowledgments: technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References should be numbered consecutively. Use superscript numerals for references in the text. References should be mention according to the following examples:

1. Journals: All authors will be included if they are six or less; if more than six, the third one will be followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (also available in <http://www.nlm.nih.gov>). The names of journals should be in italics. Example: Diab T, Wang J, Reinwald S, Guldberg RE, Burr DB. Effects of the combination treatment of raloxifene and alendronate on the biomechanical properties of vertebral bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26:270-6.
2. Books chapter: Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 31-2.
3. Web sites: World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Tables and its legends will be presented at the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table. The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table here".

Figures should be submitted separately from the text. The manuscript text will only include an explanatory legend. The required format of images is ".jpg or .tif" no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. In the micrographs the scale or magnification used must be indicated. *Take into account that while in the online version the image is shown in color, in the printed version it will be presented in grayscale.* The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Figure here".

Todos los artículos publicados en **Actualizaciones en Osteología** están sujetos a revisión por pares. La revisión se hace por un editor y al menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y revisores se mantiene confidencial. El editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos de **Actualizaciones en Osteología**. El tiempo de evaluación dura entre 30 y 60 días. El autor será notificado por correo electrónico de la aceptación (con o sin correcciones) o rechazo del manuscrito. La decisión es definitiva sin posibilidad de apelar. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios de redacción necesarios de acuerdo a reglas gramaticales y de diseño. Los trabajos aceptados serán devueltos a los autores con las modificaciones solicitadas y se les concederá un periodo no mayor de 30 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

Costo de publicación: La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.

Derechos de autor. Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.

Responsabilidades éticas. Cuando se describan experiencias en seres humanos, los autores deberán indicar si los procedimientos realizados siguieron las normas éticas de un comité institucional o regional en la experimentación con seres humanos, y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los autores también enviarán el modelo de consentimiento informado utilizado para el estudio. Cuando se describen experimentos con animales, se debe indicar si se siguieron los lineamientos de un Comité o Consejo sobre el cuidado y uso de animales de experimentación.

Duplicación/publicación redundante. Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito -incluyendo todos los datos, figuras y tablas- no ha sido publicado anteriormente. Además, es responsabilidad de los autores asegurar que el manuscrito no ha sido, ni será, sometido a evaluación por otra revista mientras está bajo revisión por Actualizaciones en Osteología. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

All articles published in **Actualizaciones en Osteología** are subject to peer review. The review is made by an Editor and at least two reviewers with extensive experience in the particular subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of **Actualizaciones en Osteología**. Evaluation time takes between 30 and 60 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 30 days. After acceptance and layout, authors will be awarded 72 hours to review the galley proof.

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteología is an Open Access Journal.

Page Fees: No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.

Copyright. Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.

Ethical responsibilities. When experiments performed in humans are described, authors must indicate whether the procedures performed followed ethical standards of the (institutional or regional) committee on human experimentation, and in accordance with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. Authors must also send the informed consent model used for the study. When animal experiments are described, it should be indicated whether guidelines of an institution or research council on care and use of laboratory animals were followed.

Duplicate/Redundant Publication. The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript -including all data, figures, tables, and supplementary materials- has not been previously reported or published. Further, it is the responsibility of the corresponding author to ensure that the manuscript has not been, and will not be, submitted to another journal while under review by Actualizaciones en Osteología. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)