

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 15, Nº 2 - mayo / agosto 2019

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



*Este número incluye: XXXVI Reunión Anual de AAOMM*



### 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](http://www.osteologia.org.ar)

# Calcimax<sup>®</sup>



## OPCIONES DE CALCIO PARA PROTEGER REALMENTE AL HUESO

CITRATO DE CALCIO ULTRADENSO + TECNOLOGÍA GADOR S.A. GARANTIZAN TODAS LAS VENTAJAS DEL CITRATO DE CALCIO.

- Efectivo en pacientes que toman antiácidos.<sup>1</sup>
- Mayor solubilidad que el carbonato de calcio.<sup>2</sup>
- Puede ingerirse con o sin alimentos.<sup>1,3</sup>
- Es bien tolerado.<sup>1</sup>

**Calcimax<sup>®</sup>**  
citrato de calcio UltraDenso

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 950 mg de citrato de calcio ultradenso.

**Calcimax<sup>®</sup> Forte**  
citrato de calcio UltraDenso

Envase con 30 comprimidos, conteniendo 1905 mg de citrato de calcio ultradenso.



**Calcimax<sup>®</sup> D3**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

Envase con 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 200 UI de vitamina D3.

**Calcimax<sup>®</sup> D3 400**  
citrato de calcio UltraDenso  
vitamina D3

Envases con 30 y 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 400 UI de vitamina D3.



Para más información sobre CALCIMAX<sup>®</sup> y CALCIMAX D3<sup>®</sup> visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

1. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (3): 286-296. 2. Heller HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1237-1244. 3. Sakhaee K, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther* 1999; 6: 313-321.



# DOMEQC & 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. Segurola 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](http://www.labdl.com.ar)

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---

## XXXVI REUNIÓN ANUAL

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



*María Linzoain  
"Bahía azul", 2003  
acrílico sobre lienzo, 100 x 100 cm.  
Colección Zurbarán*

**VOL. 15, Nº 2**

**mayo /agosto 2019**

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

**[www.osteologia.org.ar](http://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. 15, Nº 2

mayo / agosto 2019

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

[www.osteologia.org.ar](http://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](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto: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 de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

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

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

## Scope

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

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

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

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

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

## EDITORES RESPONSABLES

### Virginia Massheimer

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

### Fernando Saravi

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

## EDITORAS ASOCIADAS

### Silvina Mastaglia

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

### Gabriela Picotto

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

### Lilian I. Plotkin

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

### María Josefina Pozzo

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

## EDITOR ASOCIADO SENIOR

### Julio Ariel Sánchez

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

## SECRETARIA DE REDACCIÓN

### Patricia Mandalunis

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

## COORDINACIÓN EDITORIAL

### Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

## CORRECCIÓN DE TEXTOS

### Prof. María Isabel Siracusa

---

## CUERPO EDITORIAL

### Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

### Ricardo A. Battagliano

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

### Teresita Bellido

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

### Lucas R. M. Brun

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

### David Burr

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

### Marilia Buzalaf

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

### Jorge B. Cannata Andía

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

### Haraldo Claus Hermberg

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

### Gustavo Duque

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

### Adriana Dusso

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

### Pedro Esbrit

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



**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. Inves-*

*tigadora 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.*



## **XXXVI REUNIÓN ANUAL AAOMM**

**30 de octubre - 1 de noviembre 2019**

**Salguero Plaza**

**Jerónimo Salguero 2686**

**Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina**

## **COMISIÓN DIRECTIVA AAOMM AUTORIDADES DE AAOMM 2018-2019**

### **Presidente**

Dra. Susana Zeni

### **Vicepresidente**

Dr. Lucas R. Brun

### **Secretaria**

Dra. Graciela Brito

### **Tesorera**

Dra. Mariana Seijo

### **Vocales**

Dra. Carola Bozal

Dr. Adrián Campelo

Dra. Silvana Di Gregorio

Dra. Sara Feldman

Dra. Gabriela Picotto

Dra. Gloria Rovai

Dr. Fernando Saraví

Dra. Ana Wittich

### **Revisores de Cuentas**

Dra. Patricia Mandalunis

Dra. María Silvia Larroudé



## AAOMM ES MIEMBRO DE



International Osteoporosis  
Foundation

**International  
Osteoporosis  
Foundation**



**SIBOMM**

Sociedad Iberoamericana de Osteología  
y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

**Sociedad Iberoamericana  
de Osteología y  
Metabolismo Mineral**



**ECTS**

**European Calcified  
Tissue Society**

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 15, Nº 2, mayo / agosto 2019

## ÍNDICE

### EDITORIAL / Editorial

---

- Naringina: ¿un osteoanabólico para el futuro?**  
*Naringin: an bone anabolic drug for the future?*  
 Nori Tolosa de Talamoni 76

### ACTUALIZACIONES / Review

---

- Rol de la osteocalcina más allá del hueso**  
*Role of osteocalcin beyond the bone*  
 Marina Soledad Bonanno, Mariana Rey Saravia, Mariana Seijo, Susana Noemí Zeni 78

### REPORTE DE CASOS / Case Report

---

- Osteoactivos en insuficiencia renal crónica avanzada:  
 a propósito de un caso**  
*Antiosteoporotic therapies in advanced chronic kidney disease*  
 Claudia Palumbo, Armando Negri, María Belén Zanchetta 94

- COMITÉ EVALUADOR** 103
- AUSPICIOS/DIFUSIÓN** 104
- SUBSIDIOS** 104
- AGRADECIMIENTOS** 105
- INVITADOS EXTRANJEROS** 106
- INVITADOS NACIONALES** 106
- PALABRAS DE BIENVENIDA** 107
- PROGRAMA CIENTÍFICO ABREVIADO** 109
- PROGRAMA CIENTÍFICO DETALLADO** 111
- COMUNICACIONES LIBRES** 117
- ÍNDICE DE AUTORES** 164
- INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines** 167



## EDITORIAL / Editorial

# NARINGINA: ¿UN OSTEONABÓLICO PARA EL FUTURO?

Nori Tolosa de Talamoni

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis, primaria o secundaria a otras patologías, constituyen un verdadero desafío para el médico. Algunos pacientes responden bien a los fármacos en curso; otros medianamente ya sea por falta de adherencia al tratamiento o por su base genética, y un cierto número de pacientes directamente no responde o lo hace muy débilmente. Además, los efectos deletéreos de la administración crónica de algunos medicamentos así como su eficacia a largo plazo siguen siendo problemas no resueltos.<sup>1</sup> El cambio de terapia farmacológica resulta habitual y, a veces, es motivo de confusión para el paciente acerca de la frecuencia de su administración.

Desde hace algunos años existe un creciente interés por el uso de sustancias naturales procedentes de plantas medicinales para el tratamiento de varias enfermedades crónicas, porque ofrecen esperanza de mejoría y generalmente producen menos efectos secundarios que los medicamentos convencionales. Se ha mostrado que el aumento de la ingesta de flavonoides procedente de las frutas y vegetales durante la adolescencia es relevante para la prevención de factores de riesgo de diabetes tipo 2 en la adultez temprana.<sup>2</sup> En el pomelo y en otros cítricos, al igual que en los tomates y uvas, hay un flavonoide denominado naringina (NAR, naringenina 7-O-neohesperidosa), que posee propiedades antioxidantes, antiapoptóticas y antihiperlipémicas. Se ha reportado que es un nutracéutico útil para el manejo de la diabetes y sus complicaciones.<sup>3</sup> En nuestro laboratorio hemos demostrado recientemente que NAR evita alteraciones en la microestructura y en las propiedades físicas de huesos largos de animales diabéticos; los datos indican que NAR estimula la osteoblastogénesis, inhibe la osteoclastogénesis y la adipogénesis, al menos en parte por bloqueo del estrés oxidativo.<sup>4</sup> También se ha demostrado que la capacidad de NAR para la mejoría del hueso osteoporótico está muy relacionada con su efecto pro-osteogénico en células osteoprogenitoras y en *stem* células.<sup>5</sup> Es muy amplia la lista de proteínas que son moduladas por NAR y que producen efectos beneficiosos sobre el hueso y otros tejidos.<sup>6</sup> Asimismo, hemos observado que en animales alimentados con una dieta rica en fructosa, modelo de síndrome metabólico en ratas, la inhibición de la absorción intestinal de calcio se bloquea con NAR debido a que previene el estrés oxidativo/nitrosativo y la inflamación.<sup>7</sup>

¿Cuáles son los problemas para que se extienda el uso de NAR a nivel clínico? En primer lugar, los datos que hay acerca del uso de NAR en los seres humanos son muy limitados; por lo tanto, la dosis precisa a ser empleada se desconoce. Otro factor es la baja biodisponibilidad de NAR después de su administración oral debido a su pobre solubilidad en agua y lenta velocidad de disolución. Además, tiene un intenso metabolismo *in vivo*, lo cual constituye un factor crucial que limita su eficacia terapéutica. Por otro lado, el microbioma intestinal, que es muy heterogéneo, desempeña un rol importante en la biodisponibilidad de NAR como ocurre

con todos los flavonoides y que determina la eficacia terapéutica. Recientemente ha habido intentos *in vitro* para mejorar su biodisponibilidad y absorción mediante el incremento de la solubilidad y velocidad de disolución, protección de la degradación a nivel intestinal por encapsulación en nanopartículas, micropartículas o en fibras solubles en agua.<sup>8</sup> Se necesitan aún estudios *in vivo* que determinen la liberación de NAR incorporada a diferentes *carriers* que puedan mejorar la bioactividad de esta molécula para el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas las patologías óseas. Si todos estos obstáculos pueden eliminarse o atenuarse, NAR podría constituirse en una nueva posibilidad terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis y otras patologías óseas con las ventajas de su bajo costo y escasa incidencia de efectos adversos.

Recibido: febrero 2019  
Aceptado: febrero 2019

---

### Referencias

1. Khosla S, Hofbauer L. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:898-902.
2. Penczynski KJ, Krupp D, Rienks J, et al. Flavonoid intake from fruit and vegetables during adolescence is prospectively associated with a favourable risk factor profile for type 2 diabetes in early adulthood. *Eur J Nutr.* 2018 <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1631-3>.
3. Rotimi SO, Adelani IB, Bankole GE, Rotimi OA. Naringin enhances reverse cholesterol transport in high fat/low streptozocin induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 101: 430-7.
4. Rivoira M, Rodríguez V, Picotto G, Battaglino R, Tolosa de Talamoni N. Naringin prevents bone loss in a rat model of type 1 Diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 637:56-63.
5. Che CT, Wong MS, Lam WK. Natural products from Chinese medicines with potential benefits to bone health. *Molecules.* 2016;21: 239.
6. Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, Singh Arya D. Preclinical evidences for the pharmacological actions of naringin: a review. *Planta Med.* 2014; 80:437-51.
7. Rodríguez V, Rivoira M, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. Naringin prevents the inhibition of intestinal Ca<sup>2+</sup> absorption induced by a fructose rich diet. *Arch Biochem Biophys.* 2017; 637:56-63.
8. Lavrador P, Gaspar V, Mano J. Bioinspired bone therapies using naringin: applications and advances. *Drug Discovery Today.* 2018; 23:1293-1304.



## ACTUALIZACIONES / Review

# ROL DE LA OSTEOCALCINA MÁS ALLÁ DEL HUESO

Marina Soledad Bonanno, Mariana Rey Saravia, Mariana Seijo, Susana Noemí Zeni\*

Laboratorio de Osteopatías Metabólicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA-CONICET. Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

### Resumen

Los hallazgos osteológicos se intensificaron en los últimos años. Se demostró que el esqueleto se comporta, además de sus funciones clásicas, como un órgano de secreción endocrina que sintetiza al menos dos hormonas: el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y la osteocalcina (Ocn).

La Ocn es un péptido pequeño que contiene 3 residuos de ácido glutámico. Estos residuos se carboxilan postraduccionalmente, quedando retenida en la matriz ósea. La forma decarboxilada en el primer residuo de ácido glutámico (GluOcn) fue reportada por poseer efectos biológicos; la resorción ósea es el mecanismo clave para su bioactivación.

La presente revisión se centra en los conocimientos actuales sobre la función hormonal de la Ocn. A la fecha se reporta que la Ocn regularía el metabolismo energético aumentando la proliferación de células  $\beta$  pancreáticas, y la secreción de insulina y de adiponec-

tina. Sobre el músculo esquelético actuaría favoreciendo la absorción y el catabolismo de nutrientes. La función reproductiva masculina estaría regulada mediante el estímulo a las células de Leydig para sintetizar testosterona; en el desarrollo cerebral y la cognición, la Ocn aumentaría la síntesis de neurotransmisores monoaminados y disminuiría el neurotransmisor inhibitorio GABA.

Si bien son indispensables mayores evidencias para dilucidar los mecanismos reguladores por medio de los cuales actuaría la Ocn, los resultados enumerados en los distintos estudios experimentales establecen la importancia de este novedoso integrante molecular. Dilucidar su rol dentro de estos procesos interrelacionados en seres humanos abriría la posibilidad de utilizar a la Ocn en el tratamiento de enfermedades endocrino-metabólicas.

**Palabras clave:** osteocalcina, metabolismo energético, fertilidad masculina, desarrollo cerebral.

\*Correspondencia: Prof. Dra. Susana Noemí Zeni, Investigador Principal CONICET. Av. Córdoba 2351-8° piso (1120), CABA, Argentina. Tel-Fax: 541159508972.  
E-mail: [snzeni@hotmail.com](mailto:snzeni@hotmail.com)

## **Abstract**

### **ROLE OF OSTEOCALCIN BEYOND THE BONE**

Osteological findings have intensified in recent years. The skeleton behaves as an endocrine secretion organ that synthesizes at least two hormones: osteocalcin (Ocn) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23).

Ocn is a small peptide that contains 3 glutamic acid residues. After translation, these residues are carboxylated to make possible its retention into the bone matrix. Decarboxylation on the first glutamic acid residue (GluOcn) has been reported to have biological effects. Bone resorption is the key mechanism for its bioactivation.

This review focuses on current knowledge on Ocn hormonal function. It has been reported that Ocn regulates energy metabolism by increasing the proliferation of pancreatic

$\beta$  cells, and the secretion of insulin and adiponectin. On the skeletal muscle, it may act by favoring the absorption and catabolism of nutrients. Male reproductive function might be regulated by stimulating Leydig cells to synthesize testosterone. Regarding brain development and cognition, Ocn would increase monoamine neurotransmitters synthesis and decrease inhibitory neurotransmitter GABA.

Although more evidence is needed to elucidate the regulatory mechanisms of Ocn, different experimental studies establish the importance of this novel molecular mediator. Clarifying its role within interrelated processes in humans, might open the possibility of using Ocn in different treatments of endocrine-metabolic diseases.

**Key words:** osteocalcin, energetic metabolism, male fertility, brain development.

## **Introducción**

Históricamente, los primeros descubrimientos realizados en el campo de los estudios sobre el hueso fueron llevados a cabo por patólogos quienes, a través de la observación de la morfología de las células óseas, inferían su función y su regulación.<sup>1</sup> Consideraban el esqueleto como una estructura estática cuya única función radicaba en proteger a los órganos internos, proporcionar sostén al organismo y soportar la locomoción.<sup>2</sup> Como, al mismo tiempo, es el principal responsable del mantenimiento de la homeostasis fosfocálcica, se determinó que cumplía además funciones homeostáticas.

La osteocalcina (Ocn) es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular (MEC) del hueso. La expresión de Ocn coincide con la iniciación de la mineralización de la matriz en el hueso embrionario; por ello, en esos tiempos, se infirió que Ocn participaba en el proceso de mineralización de la MEC ósea.<sup>3</sup>

La Ocn es un péptido pequeño, altamente conservado,<sup>4</sup> de 49 aminoácidos en los seres humanos (46 en ratones),<sup>5</sup> que contiene 3 residuos de ácido glutámico en las posiciones 17, 21 y 24.<sup>2,6</sup> La proteína nativa sufre pequeñas modificaciones postraduccionales: la escisión de un pre-pro-péptido<sup>7</sup> y la carboxilación vitamina K-dependiente de sus residuos de ácido glutámico a ácido carboxiglutámico. Dichos residuos carboxilados aumentan la afinidad de la Ocn por el calcio (Ca) de los cristales de hidroxiapatita quedando así retenida en la MEC ósea donde constituye el 15% del total de las proteínas no colágenas<sup>2,8,9</sup>. Para demostrar la función de Ocn en el proceso de mineralización, se les administró a roedores warfarina, inhibidor del mecanismo de carboxilación vitamina K-dependiente, observándose hipermineralización del hueso y cierre prematuro del cartílago de crecimiento. Sobre esa base se descartó su participación en el proceso de mineralización y su función permaneció así desconocida por muchos años.



A principios de la década de 1990, los hallazgos osteológicos se intensificaron gracias al advenimiento de las técnicas de ADN recombinante, que permitieron la creación de modelos animales genéticamente modificados.<sup>1</sup> Es así como, durante los últimos 20 años, se demostró que, además de sus funciones clásicas, el esqueleto se comporta como un órgano de secreción endocrina que sintetiza al menos dos hormonas: el Factor de Crecimiento de Fibroblastos 23 (FGF-23), liberado por osteocitos a la circulación y que, actuando sobre los riñones, regula el metabolismo del fósforo,<sup>10</sup> y la Ocn producida principalmente por osteoblastos (OBL), que le permitiría al esqueleto tener un rol crítico más allá del esqueleto.

Esta revisión se centra en los conocimientos actuales sobre la función de la Ocn en los procesos biológicos donde participa, analizando su posible relevancia en el ser humano tanto en condiciones normales como patológicas y su potencial acción terapéutica.

### Fisiología

La actividad de las células óseas permite el crecimiento del hueso durante la niñez (modelado) y su mantenimiento en la edad adulta (remodelado). El desarrollo de ambos procesos se produce en dos etapas: formación ejercida por la actividad de osteoblastos (OBL) y resorción ejercida por osteoclastos (OCL).<sup>8</sup>

El proceso de diferenciación del OBL depende de la acción secuencial de una serie de citoquinas, incluyendo la vía canónica de las Wnt y la de los Hedgehogs.<sup>1,11</sup> El OBL es una célula con intensa actividad sintética que secreta una gran cantidad de proteínas, como el colágeno tipo I y una serie de proteínas no colágenas, entre las que se incluye la Ocn.

La diferenciación de los precursores de OCL necesita de la señalización de dos citoquinas: el factor estimulante de colonias 1 (M-CSF) y el ligando del receptor activador

para el factor nuclear KB (RANKL), ambas secretadas por células estromales y OBL. Los precursores osteoclasticos expresan en su membrana receptores de ambas citoquinas: c-Fms y RANK, respectivamente. La señal RANK-RANKL inicia una cascada intracelular, dependiente de quinasas ERK, que induce la expresión de genes característicos del OCL como fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), catepsina K (CATK), receptor de calcitonina y  $\beta$ 3-integrina.<sup>12</sup> El inhibidor fisiológico de RANKL es la osteoprotegerina (OPG), también secretada por células estromales y OBL. La OPG actúa como un receptor soluble señuelo para RANKL, bloqueando su unión a RANK y, en consecuencia, la resorción ósea.<sup>2</sup>

La Ocn es sintetizada casi exclusivamente por OBL y, en muy pequeña cantidad, por odontoblastos y condrocitos hipertróficos. En los seres humanos se encuentra codificada por el gen *Bglap* localizado en el cromosoma 1 localización q25 (GenBank ID 632), y su síntesis está regulada por la vitamina D y el factor de transcripción Runx2.<sup>13,14</sup>

El ambiente ácido que se genera durante la resorción osteoclastica promueve la decarboxilación de sus residuos carboxilados, produciendo la pérdida de afinidad por el Ca y su liberación a la circulación sistémica. En plasma, la Ocn existe en varias formas: totalmente carboxilada, parcialmente carboxilada y completamente descarboxilada;<sup>2,5</sup> la forma descarboxilada en el primer residuo de ácido glutámico posee efectos biológicos (GluOcn);<sup>15</sup> siendo la resorción ósea el mecanismo clave para su bioactivación.<sup>8</sup>

### Hormona del osteoblasto

Las primeras evidencias de la función hormonal de Ocn fueron documentadas por el grupo de Karsenty y col. en 1996.<sup>16</sup> Para sus ensayos utilizaron ratones modificados genéticamente, carentes del gen que codifica para la Ocn (Ocn<sup>-/-</sup>),<sup>16</sup> modelo que presenta la pérdida de función de la proteína. Estos ratones

son normales al nacimiento y no presentan anomalías en su patrón esquelético ni en la formación ectópica de huesos;<sup>16</sup> sin embargo, a lo largo del tiempo, desarrollan un remodelado anormal con incremento de la masa ósea.<sup>16</sup> Sobre esta base se descartó la función de la Ocn en el proceso de mineralización<sup>16</sup> y se planteó la idea de que cumpliría roles en otros órganos blanco, fuera del hueso.<sup>16</sup> Los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> presentan, además, dos fenotipos inesperados. El fenotipo más notorio corresponde al gran aumento de la grasa abdominal y, el segundo, más subjetivo, es que se reproducen menos y en forma tardía.<sup>17</sup> Estas alteraciones sugirieron que la Ocn influiría, al menos, en dos procesos fisiológicos que no afectan directamente al esqueleto: acumulación de grasa ventral y reproducción.<sup>17</sup>

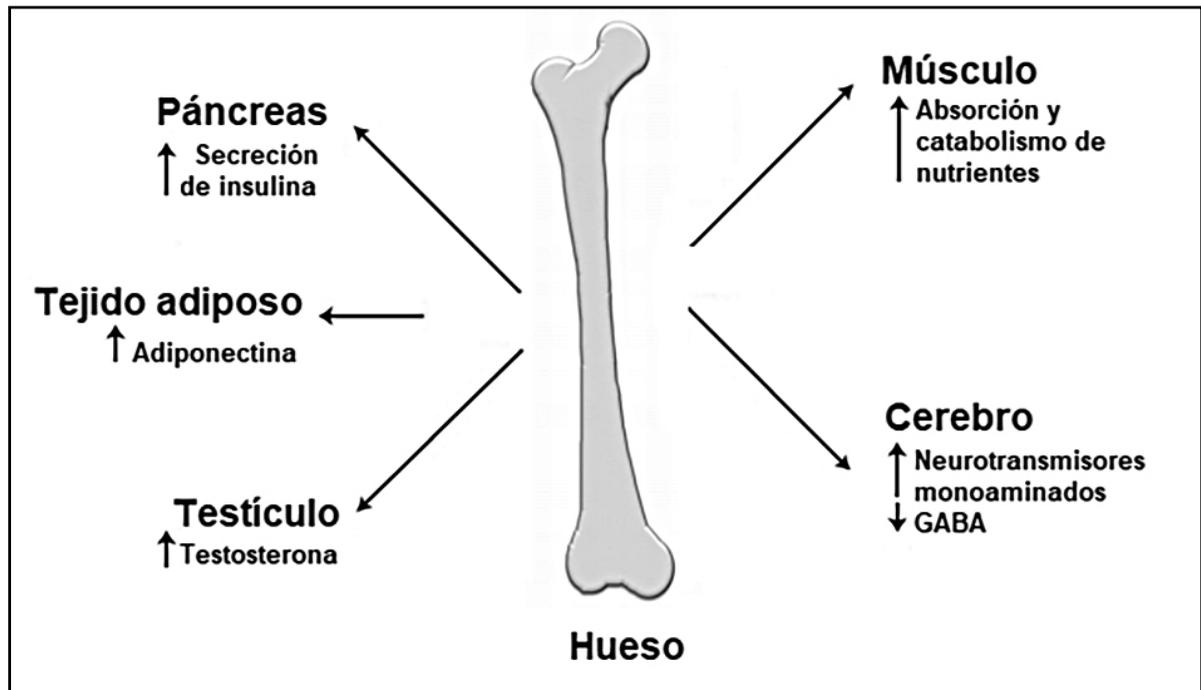
Al reanalizar el comportamiento de la molécula de Ocn observaron que presentaba ciertas características hormonales. En este sentido, como la mayoría de las hormonas peptídicas, la Ocn se sintetiza como una prepro-molécula que se escinde secuencialmente en OBL, de modo que solo se secreta la proteína madura. Al igual que muchas hormonas, sus niveles siguen un ritmo circadiano y, en la circulación sistémica, se encuentran en el orden de los ng/ml, en todas las especies evaluadas. Asimismo, como ocurre con otras proteínas carboxiladas, su bioactivación se produce a través del proceso de decarboxilación.<sup>17</sup>

Con la evidencia acumulada por los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> y sus características bioquímicas se postuló que la Ocn actuaría como una hormona peptídica secretada por OBL.<sup>17</sup> El descubrimiento de la función hormonal de la Ocn amplió significativamente el campo de la biología ósea, debido a la serie de procesos fisiológicos en los cuales dicha proteína participa. A la fecha se ha demostrado que está involucrada en la regulación del metabolismo energético,<sup>8</sup> la fertilidad masculina,<sup>18</sup> la función muscular, el desarrollo cerebral y la cognición<sup>19</sup> (Figura 1).

## Osteocalcina en la regulación de la homeostasis de la glucosa

Durante el proceso de remodelado, la actividad de los OCL y OBL requiere un elevado suministro de energía.<sup>8</sup> Para ello, ambos tipos de células envían señales acerca de sus necesidades energéticas a distintos sitios homeostáticos con el fin de que aporten su principal sustrato energético, la glucosa. Ambas células óseas presentan transportadores específicos de glucosa, entre los que se encuentra el transportador GLUT-4, dependiente de insulina (Ins). A nivel celular, el ATP generado por el metabolismo intermedio suministrará la energía y los esqueletos hidrocarbonados necesarios para la actividad biosintética de las células óseas. Otra fuente energética la constituyen los ácidos grasos libres (AGL) provenientes de la hidrólisis de los triglicéridos acumulados en el tejido adiposo. Las células óseas también cuentan con mecanismos de transporte para AGL. Los niveles circulantes de ambos sustratos energéticos se encuentran regulados por distintas hormonas, entre las que se incluyen la Ins y leptina. Estas moléculas, al interactuar con sus receptores celulares específicos, afectan la expresión de genes que controlan los procesos bioenergéticos a nivel celular. La acción regulatoria ejercida por Ins y leptina permite ajustar la producción y el depósito de energía entre diferentes tejidos y, al mismo tiempo, informa el estado energético global a los distintos centros cerebrales que controlan la saciedad y el gasto energético.

Debido a que la mayoría de las reacciones endocrinas se encuentran reguladas recíprocamente, los científicos hipotizaron que tal vez las células óseas regulen el suministro de energía que requieren para cubrir sus necesidades metabólicas.<sup>8</sup> Las primeras evidencias respecto de la regulación del metabolismo de la glucosa y la grasa corporal por Ocn fueron suministradas por los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup>.<sup>16</sup> Estos acumulan una cantidad anormalmente alta de grasa visceral y presentan alteraciones seve-



**Figura 1.** El esqueleto como órgano endocrino. La regulación endocrina ejercida por el tejido óseo sobre el metabolismo energético, la reproducción masculina y el desarrollo cerebral y la cognición estaría mediada por Ocn, proteína secretada específicamente por los osteoblastos (OBL). La Ocn regularía el metabolismo energético aumentando la secreción de insulina (Ins) y favoreciendo la proliferación de células  $\beta$  pancreáticas. En el tejido adiposo incrementaría la producción de adiponectina, hormona sensibilizaste a Ins. Sobre el músculo esquelético actuaría favoreciendo la absorción y catabolismo de glucosa y ácidos grasos libres (AGL) por las miofibras. La función reproductiva masculina estaría regulada mediante el estímulo a las células de Leydig para sintetizar testosterona. Con respecto al desarrollo cerebral y la cognición, la Ocn aumentaría la síntesis de neurotransmisores monoaminados (serotonina, dopanima y noradrenalina) y disminuiría el neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

ras en el metabolismo de la glucosa (hiperglucemia, hipoinsulinemia, bajo número de células  $\beta$  pancreáticas, disminución del gasto energético y niveles séricos reducidos de adiponectina).<sup>8,4</sup>

El receptor huérfano GPRC6A, miembro de la familia de proteínas de membrana asociadas a proteína G, fue reportado como el receptor para la GluOcn.<sup>18,20</sup> Los modelos murinos carentes del gen que codifica para este receptor (GPRC6A<sup>-/-</sup>) presentan un fenotipo similar a los desórdenes metabólicos propios de los ratones Ocn<sup>-/-</sup>.<sup>5</sup> La señal GluOcn-

GPRC6A activa quinasas ERK iniciando una cascada de señalización intracelular, tanto en células  $\beta$  pancreáticas, como en adipocitos y células de Leydig.<sup>2</sup> La señalización de GluOcn en las células  $\beta$  pancreáticas aumenta la expresión de los genes *Ins1* e *Ins2* que codifican para pre-pro-Ins. Asimismo, dicha señalización activa los genes de las quinasas dependientes de ciclinas *Cdk4*, *Ccnd1* y *Ccnd2* que regulan el ciclo celular, aumentando la proliferación de las células  $\beta$  y, en consecuencia, la producción de Ins,<sup>2,8</sup> no solo en adultos sino también durante el desarrollo

embrionario.<sup>2</sup> La señalización de GluOcn en adipocitos induce la acumulación de AMPc y la consecuente activación de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB). Este hecho activa al receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) e induce la expresión del gen *Adipoq*, que codifica para la adiponectina.<sup>11</sup> En conjunto, estos resultados demuestran que la señal GluOcn-GPRC6A actuaría directamente sobre los islotes pancreáticos aumentando la proliferación de las células  $\beta$ , la expresión y secreción de Ins,<sup>2</sup> mejorando el gasto de energía y, en los adipocitos, aumentando la expresión de adiponectina, hormona sensibilizante de la Ins.<sup>4,21</sup>

Los OBL expresan receptores de membrana funcionales para Ins (RIIns)<sup>2</sup> cuya señal estimula la síntesis de marcadores anabólicos óseos, modula la síntesis de colágeno, la producción de fosfatasa alcalina (FAL), la capacidad de respuesta a la hormona paratiroidea (PTHi) y la captación de glucosa.<sup>5</sup> El RIIns se encuentra regulado negativamente por una proteína osteotesticular tirosina fosfatasa (OST-PTP), codificada por el gen *Esp* (*Ptprv*) que se expresa en células madre embrionarias, células de Sertoli y en precursores de OBL.<sup>5</sup> La activación del gen *Esp* estimula la producción de OST-PTP y, con ello, la inactivación rápida del RIIns, lo que permite controlar la homeostasis de la glucosa evitando el desarrollo de hipoglucemia.<sup>12</sup> El ratón *Esp*<sup>-/-</sup> presenta tanto expresión como niveles séricos de Ocn normales pero, al mismo tiempo, contiene altas concentraciones de GluOcn.<sup>5</sup> Esto sugirió que la señal Ins-RIIns manifestaría un comportamiento dual: actuando directamente sobre OBL<sup>5</sup> regulando la expresión de Ocn, e indirectamente sobre OCL regulando la bioactivación y liberación a la circulación sistémica de la GluOcn.<sup>8</sup>

Años más tarde se determinó que, a nivel molecular, la señal Ins-RIIns en OBL bloquea la supresión que el factor nuclear Twist2 ejerce sobre Runx2, favoreciendo la diferencia-

ción del pre-OBL y la producción de Ocn.<sup>8</sup> Asimismo, dicha señal regula la producción de Ocn y su activación a través de FOXO1 y ATF4.<sup>4</sup> En ausencia de la señal Ins-RIIns, FOXO1 induce la expresión de los genes *Esp* y *Opg* e interactúa físicamente con Runx2 impidiendo su unión al sitio del promotor del gen *Bglap*.<sup>11</sup> La activación del gen *Esp* induce la fosforilación del RIIns y la activación del gen *Opg* aumenta la producción de OPG. Como resultado de esto último, la relación RANKL/OPG disminuye, y en consecuencia la proliferación y diferenciación de los precursores osteoclastos, inhibiendo la resorción ósea y, al mismo tiempo, reduciendo la bioactivación de la Ocn.<sup>22</sup> ATF4 induce la expresión del gen *Esp* actuando en forma conjunta con FOXO1.<sup>11</sup> En presencia de la señal Ins-RIIns, FOXO1 es fosforilado, lo que reduce su habilidad para activar a los promotores de los genes *Esp* y *Opg* e inhibir a Runx2.<sup>11</sup> Este hecho aumenta en forma directa la expresión de Ocn por los OBL, pero al mismo tiempo, inhibe la producción de OPG, aumentando la relación RANKL/OPG. Este aumento relativo de RANKL favorece la actividad osteoclastica y el incremento de la expresión de la proteasa CATK y del componente de la bomba de protones Tcigr1. El aumento de este último componente facilita el transporte de protones a la laguna de resorción osteoclastica e incrementa la acidificación de la MEC ósea. La disminución del pH, ~4,5, facilita la decarboxilación de Ocn y su liberación a la circulación sistémica.<sup>11</sup> En consecuencia, se crea una retroalimentación donde la señal Ins-RIIns en OBL promueve su diferenciación celular, la producción de FAL y RANKL y, al mismo tiempo, favorece la producción de GluOcn por el OCL<sup>2,8</sup> y la señal GluOcn-GPR6A en las células  $\beta$  pancreáticas promueve su proliferación y la producción y secreción de Ins.

Esta retroalimentación Ins-GluOcn se ve contrarrestada por la acción de la leptina.<sup>8</sup> La leptina es una hormona pleiotrópica, codificada por el gen *Ob*, secretada y liberada a la cir-



culación sistémica, principalmente, por el tejido adiposo blanco,<sup>22</sup> implicada en el control del metabolismo energético que participaría también de la modulación de la masa ósea. A nivel del OBL regula el metabolismo de la glucosa inhibiendo la secreción de Ins,<sup>23</sup> asimismo es un regulador negativo de la formación y la resorción ósea, es decir, de la producción y bioactivación de Ocn.<sup>8</sup>

En la actualidad no se encuentra completamente dilucidado el mecanismo molecular por el cual la leptina regula la actividad del OCL y del OBL, pero se reporta que tendría una acción dual. Por un lado, ensayos *in vitro* demostraron que podría ejercer una acción directa sobre los OBL estimulando su proliferación e inhibiendo el reclutamiento de OCL dependientes de OBL<sup>24</sup>. Pero la mayoría de los estudios *in vivo* demostraron que podría ejercer efectos indirectos actuando a nivel central sobre el tono simpático.<sup>22</sup> En este sentido, el grupo de Karsenty<sup>25</sup> reportó por primera vez la vía endocrina central de regulación de la leptina sobre la masa ósea, hacia el año 2000. La leptina atraviesa la membrana hematoencefálica, uniéndose a su receptor (RLep) asociado a la quinasa de Janus 2 (Jak2) expresado en las neuronas productoras de serotonina del núcleo de Rafé en el tronco encefálico.<sup>26</sup> La señal leptina-RLep activa Jak2, que fosforila residuos del RLep, en particular el residuo tirosina 985; este disminuye la expresión del gen que codifica para la enzima triptófano hidroxilasa 2 (Tph2),<sup>26</sup> enzima que cataliza el primer paso de la biosíntesis de serotonina. Las neuronas de los núcleos de Rafé se proyectan hacia los núcleos hipotalámicos ventromediales.<sup>26</sup> Allí, la señal leptina-RLep, activan a CREB, induciendo la expresión de genes involucrados en la síntesis de catecolaminas,<sup>26</sup> en particular aumentan la secreción de norepinefrina<sup>24</sup> activando el sistema nervioso simpático (SNS).<sup>8,23</sup> Esta acción es controlada por el supresor de la señal de citoquinas 3 (Socs3) que, al unirse a Jak2, evita la fosforilación del RLep. Las células óseas se

encuentran invadas por neuronas del SNS y tienen receptores  $\beta 2$  adrenérgicos (Adr $\beta 2$ ). El aumento de la secreción de norepinefrina actúa sobre los receptores Adr $\beta 2$  inhibiendo la proliferación y diferenciación osteoblástica y suprimiendo la formación ósea.<sup>8</sup>

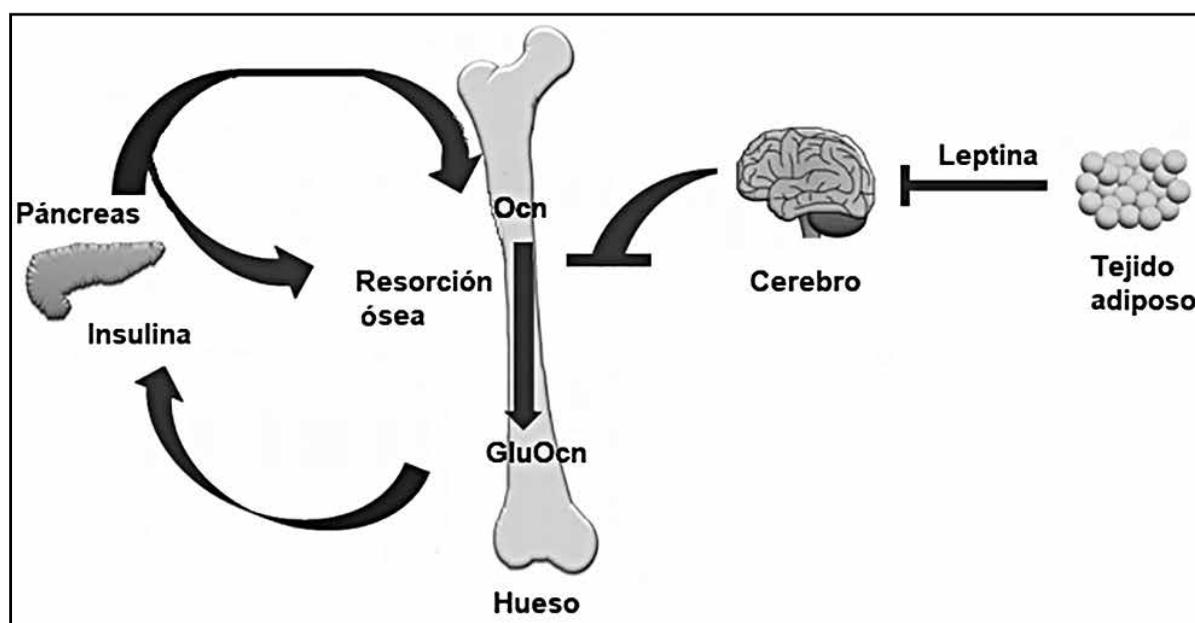
La resorción ósea, y por lo tanto la descarboxilación y la actividad de la Ocn, están reguladas positivamente por la señalización de Ins en los OBL. En contraste, la leptina, a través de la estimulación central del SNS, inhibe indirectamente la activación de Ocn (Figura 2).<sup>8</sup>

La retroalimentación que se genera entre GluOcn e Ins en modelos murinos puede observarse también en seres humanos. Los niveles de GluOcn sérica correlacionan negativamente con el índice de masa corporal (IMC), la cantidad de masa grasa y los niveles de glucosa en plasma,<sup>8</sup> la obesidad y el HOMA-IR, y positivamente con los niveles de adiponectina e Ins.<sup>2</sup> Los adultos con síndrome metabólico tienen niveles séricos menores de Ocn y GluOcn en comparación con aquellos sin síndrome metabólico, independientemente del IMC.<sup>27</sup> Además, los individuos obesos también presentan una disminución de hasta un 40% en los niveles circulantes de Ocn y GluOcn, en comparación con individuos delgados.<sup>27</sup>

### Osteocalcina, músculo y ejercicio

El músculo esquelético desempeña un rol dominante en el control del metabolismo energético sistémico y en la sensibilidad a Ins.<sup>17</sup> La mayoría de la glucosa de la dieta se incorpora al músculo esquelético en respuesta a la Ins, almacenando el exceso de glucosa en las miofibras como glucógeno muscular.<sup>17</sup> El músculo emite señales para modular la homeostasis de la energía sistémica, a través de la expresión y liberación de péptidos biológicamente activos que actúan como factores autocrinos, paracrinos o endocrinos.<sup>17</sup> Entre estas miocinas podemos citar a IL-4, IL-6, miostatina, IGF-1, FGF-2, etcétera.<sup>28</sup>

En respuesta al ejercicio, la función muscular aumenta significativamente, lo que re-



**Figura 2.** Representación esquemática de la comunicación entre el metabolismo óseo y el energético. La Ocn es secretada por OBL y es retenida en la MEC ósea. Se activa y libera por descarboxilación durante la resorción ósea. GluOcn actuaría sobre las células pancreáticas aumentando su proliferación y potenciando la producción y liberación de Ins. La Ins estimula la producción de Ocn y RANKL por OBL, favoreciendo la actividad osteoclástica y, en consecuencia, la resorción ósea y la bioactivación de Ocn, liberándola a circulación sistémica. La leptina secretada por los adipocitos, a través de la señalización neuronal del tronco encefálico inhibe la producción de serotonina cerebral, con lo cual aumenta el tono simpático. Este último es un regulador negativo de la resorción ósea al inhibir la activación de Ocn.

quiere aumentar la captación y el catabolismo de glucosa y AGL.<sup>29,30</sup> Sin embargo, durante la actividad física, los niveles circulantes de Ins disminuyen y, como además esta molécula no participa en el catabolismo de la glucosa,<sup>29,31</sup> se postuló que otras moléculas u hormonas regularían el aporte energético durante el ejercicio.<sup>30</sup>

La capacidad del hueso para detectar fuerzas mecánicas, la proximidad física con el músculo y el hecho de que tanto la capacidad para realizar ejercicios como la masa ósea disminuyen al mismo tiempo, sugieren una interrelación entre el hueso y el músculo.<sup>30</sup> Varios estudios previos establecen la existencia de tal interrelación. En este sen-

tido, el grupo de Karsenty demostró que los niveles séricos de Ocn disminuyen bruscamente en la mitad de la vida de los vertebrados,<sup>29</sup> concordante con la disminución en la masa muscular y en la capacidad para realizar ejercicio.<sup>30</sup> Asimismo, el ejercicio aumenta los niveles de Ocn y GluOcn sérica tanto en hombres como en mujeres.<sup>30,27</sup> Al estudiar el motivo del aumento en los niveles séricos de GluOcn se observó que no se producen en la misma magnitud en ratones adultos y en ratones jóvenes.<sup>29</sup> Estos hallazgos sugieren que la Ocn sería la molécula que actuaría como nexo entre el músculo y el hueso, regulando el metabolismo de la glucosa, fuente principal de energía para los músculos durante el ejercicio.



Mediante el uso de los ratones GPRC6A<sup>-/-</sup> específicamente en las miofibras se demostró que la señalización de GluOcn es necesaria para aumentar la capacidad de realizar ejercicio. En este sentido, GluOcn favorece la captación de glucosa y AGL (función que comparte con la Ins) pero, al mismo tiempo, potencia el catabolismo de ambos nutrientes para generar ATP.<sup>32</sup> El mecanismo implicado presenta tres pasos: la señalización de GluOcn en las miofibras favorece, primeramente, la descomposición del glucógeno.<sup>29</sup> En segundo lugar, promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática y, por lo tanto, mejora la captación de glucosa y la glucólisis.<sup>29</sup> Finalmente, aumenta la captación de AGL y su catabolismo,<sup>29</sup> aumentando la expresión de acil-CoA deshidrogenasa, enzima clave de la ruta metabólica de oxidación de AGLs.<sup>8</sup> A través de estas tres funciones combinadas, la señalización de GluOcn en las miofibras promueve la actividad del ciclo de Krebs y la producción de ATP, necesario para aumentar la función muscular<sup>29</sup> (Figura 3).

La Ocn también favorece la función muscular durante el ejercicio aumentando la expresión y liberación de IL-6.<sup>29</sup> Esta miocina promueve la utilización de nutrientes por las fibras musculares esqueléticas, la producción de glucosa en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo.<sup>15</sup> Asimismo, la IL-6 actuaría sobre las células de linaje osteoblástico promoviendo la actividad resorptiva del OCL, y la consiguiente bioactivación de la Ocn<sup>15</sup> (véase Figura 3).

La administración de GluOcn a ratones jóvenes y adultos, tanto en forma aguda (justo antes de un ejercicio de resistencia) como en forma crónica durante un mes, indujeron una ganancia sorprendentemente alta en la capacidad para realizar ejercicios, en ambos ratones. La señalización de GluOC indujo una ganancia de masa muscular en los ratones jóvenes mientras que, en los adultos, mantuvo la masa muscular promoviendo la síntesis de

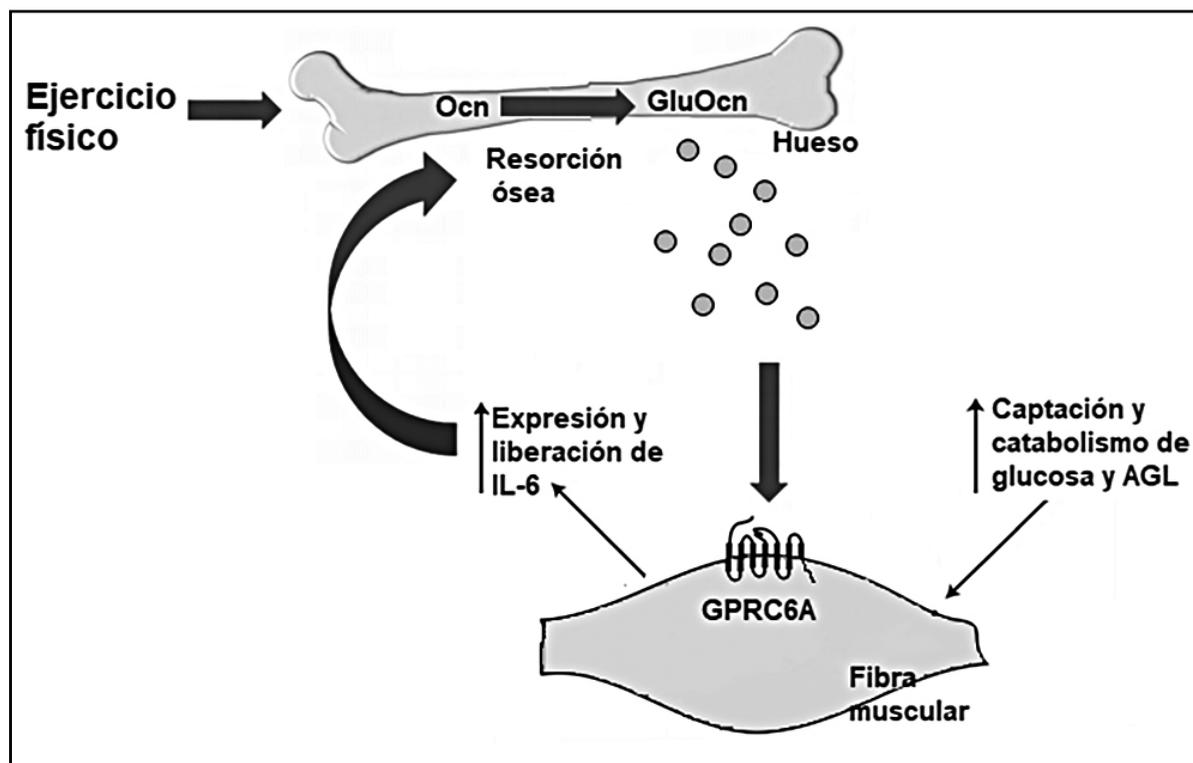
proteínas en las células musculares, sin afectar su degradación.<sup>32</sup>

Si bien se requieren mayores evidencias para dilucidar el mecanismo de regulación de la actividad muscular por Ocn, estos resultados sugieren que Ocn sería necesaria y suficiente para prevenir la pérdida muscular relacionada con la edad. Este hecho colocaría a la Ocn y su receptor como sitios terapéuticos promisorios para combatir la disminución de la fuerza muscular relacionada con la edad o aliviar el efecto de enfermedades musculares. Considerando que el rol de la Ocn en la función muscular ha sido reportado muy recientemente, se deberían ampliar el número de estudios clínicos para obtener conclusiones definitivas sobre la aplicación terapéutica de la Ocn en la comunicación hueso-músculo.

### Osteocalcina en la reproducción masculina

Durante la pubertad, el esqueleto está influenciado por hormonas sexuales que estimulan el crecimiento óseo,<sup>8</sup> en ambos géneros, la caída de esteroides sexuales da lugar a la pérdida paulatina de masa ósea.<sup>33</sup> El grupo de Karsenty planteó la posibilidad de que la Ocn tuviera capacidad endocrina reguladora de las funciones reproductivas femeninas, debido al rol central de la leptina sobre la reproducción y el remodelado óseo, junto al efecto de retroalimentación ejercido por la Ocn.<sup>32</sup>

Los primeros ensayos consistieron en añadir sobrenadante de cultivos de OBL murinos productores de Ocn y de OBL Ocn<sup>-/-</sup> a pequeños trozos de tejido ovárico, utilizando como control negativo el tejido testicular y cultivos de células de Leydig, productoras de testosterona (To).<sup>32,34</sup> Los resultados fueron inesperados, ya que demostraron que la GluOcn incrementaba la producción de To por las células de Leydig en cultivo y en tejido testicular,<sup>33</sup> favoreciendo la expresión de los genes que codifican las enzimas necesarias para la biosíntesis de To.<sup>18</sup> Esta capacidad era única de los OBL, ya que ningún otro sobrenadante de cultivos de células mesenquimales lograba aumentar los niveles de To.<sup>32</sup>



**Figura 3.** IL-6 favorece la producción de osteocalcina decarboxilada durante el ejercicio. Representación esquemática que ilustra cómo la señalización de Ocn en miofibras y la IL-6 derivada de los músculos esqueléticos cooperan para favorecer la adaptación al ejercicio.

Incluso ninguno de los sobrenadantes, incluido el cultivo de OBL, alteraban la producción de hormonas sexuales en tejido ovárico, debido a que la GluOcn no tiene efecto sobre la expresión del gen *Cyp19* que codifica para las enzimas capaces de convertir la To en estradiol.<sup>17,18,34</sup> Más adelante se confirmó que el receptor GPRC6A no se expresa en las células foliculares de los ovarios, tanto en ratones como en seres humanos, demostrando que la señal de Ocn solo afecta la esteroidogénesis testicular.<sup>6</sup>

Diversos ensayos *in vivo* utilizando ratones machos *Ocn*<sup>-/-</sup> evidenciaron la presencia de menores niveles de To en sangre, bajos niveles de reproducción, con una disminución en el tamaño de los testículos, epidídimo y vesículas seminales, una disminución del 50% en el número de espermatozoides y pobre maduración de las células de Leydig.<sup>33,34</sup> Los ratones

*Ocn*<sup>-/-</sup> específicamente en los OBL presentan también baja producción de To, mientras que el fenotipo de los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> en células de Leydig no presentó dicha alteración.<sup>34</sup>

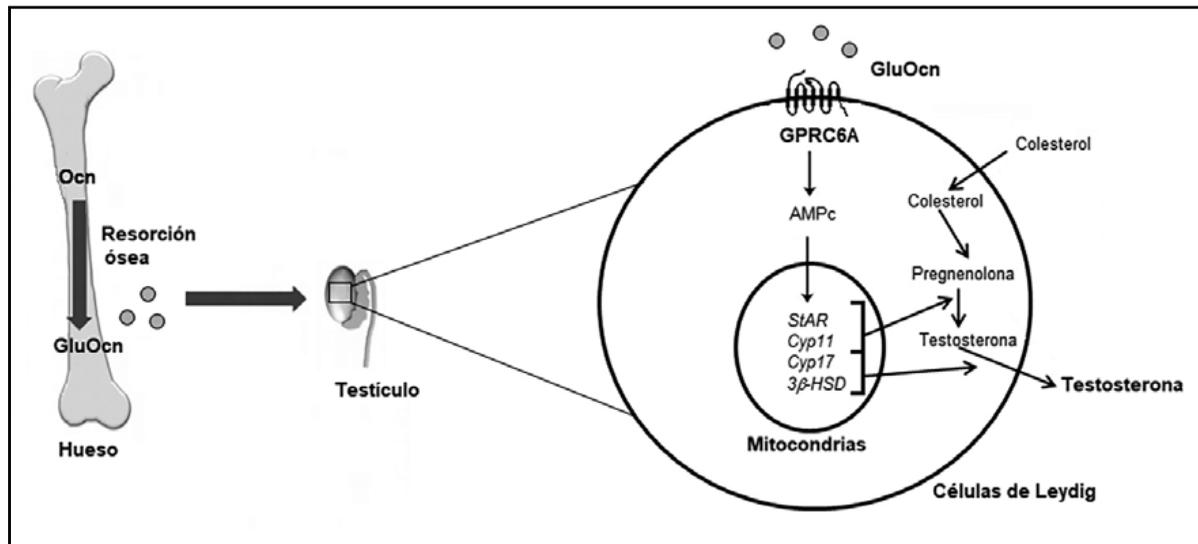
Sobre la base de estos ensayos se postuló que la Ocn sería una hormona ósea que actuaría en forma endocrina, junto al eje hipotálamo-pituitario-gonadal, regulando la reproducción masculina, al incrementar la maduración de las células de Leydig y la producción de To.<sup>6</sup> Pero la resorción osteoclastica que lleva a la decarboxilación y consecuente bioactivación de la Ocn es el determinante fisiológico del eje páncreas-hueso-testículo.<sup>6,34</sup> La señal GluOcn-GPRC6A en células de Leydig desencadena un aumento en la producción de AMPc,<sup>6</sup> lo cual activa el factor de transcripción CREB, que controla la expresión de varios genes que codifican para las enzimas



de la biosíntesis de To.<sup>6</sup> El gen *StAR* codifica para la proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR), crucial para el transporte de colesterol a las mitocondrias donde se inicia la biosíntesis de esteroides. El gen *Cyp11a* codifica la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (P450scc) que cataliza el primer paso, donde se convierte el colesterol en pregnenolona. Los genes *3b-HSD* y *Cyp17* codifican dos enzimas requeridas durante la conversión de pregnenolona a To<sup>18,35</sup> (Figura 4).

Existen consistencias entre el rol de la Ocn en la reproducción de ratones y su función endocrina en seres humanos.<sup>6</sup> Los niveles de Ocn y el recambio óseo se asocian con los niveles circulantes de To en la población general y en pacientes con trastornos óseos.<sup>6,36</sup>

Además, también se ha demostrado que existe una asociación significativa entre los niveles de GluOcn sérica y los niveles de To durante la pubertad en hombres.<sup>36,37</sup> Las evidencias genéticas se demostraron al estudiar individuos con insuficiencia testicular periférica, un síndrome bien definido en los seres humanos.<sup>6,38</sup> Una mutación puntual (T>A) en el exón 4 del gen que codifica para el receptor GPRC6A da como resultado una sustitución de aminoácidos (F464Y) en una región altamente conservada de uno de los dominios transmembrana de GPRC6A. Este mecanismo impide su localización en la membrana celular, lo cual conduce a la pérdida de la función de dicho receptor.<sup>6</sup> Estos sujetos poseen un fenotipo similar al fenotipo encontrado en los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> y *GPRC6A*<sup>-/-</sup>.<sup>18,34</sup>



**Figura 4.** Acción molecular de Ocn en la regulación de la fertilidad masculina. La señal GluOcn-GPRC6A en células de Leydig favorece la producción de AMPc que conduce a la activación del factor de transcripción CREB. CREB activa la expresión de varios genes que codifican las enzimas necesarias para la biosíntesis de testosterona, como *StAR*, *Cyp11a*, *3β-HSD* y *Cyp17*. La proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR) es crucial para el transporte de colesterol a las mitocondrias donde se inicia la biosíntesis de esteroides. *Cyp11a* codifica la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (P450scc) que cataliza el primer paso que convierte el colesterol en pregnenolona. *3β-HSD* y *Cyp17* son dos enzimas requeridas durante la conversión de pregnenolona a testosterona. La testosterona es una hormona esteroidea sexual necesaria para muchas de las funciones testiculares, como la supervivencia de las células germinales y la espermatogénesis.

### Osteocalcina, desarrollo cerebral, memoria y cognición

Impulsados por el comportamiento pasivo de los ratones *Ocn*<sup>-/-32</sup> y por el hecho de que los niveles séricos de GluOcn decaen en todos los vertebrados con la edad,<sup>30</sup> se planteó la hipótesis respecto de que la *Ocn* también regularía funciones cognitivas.

El fenotipo pasivo no se podía atribuir al hipogonadismo de estos animales ya que este comportamiento era observado tanto en ratones machos como hembras.<sup>17</sup> Los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> muestran un aumento de ansiedad y depresión junto a pobre habilidad de aprendizaje y memoria.<sup>17,32</sup> Anatómicamente, el cerebro de los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> es más pequeño y presenta hipocampo hipoplásico, con una disminución del 30% del área cubierta por la circunvolución dentada y carente de cuerpo caloso.<sup>19</sup> Bioquímicamente, los niveles de todos los neurotransmisores monoaminados (serotonina, dopamina y noradrenalina) se encuentran reducidos entre 20-50%, tanto en el cerebro medio como en el tronco encefálico.<sup>19</sup> Al mismo tiempo, la acumulación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio, se incrementa entre 15-30%, en las mismas áreas del cerebro.<sup>19</sup> Estas anomalías son secundarias, al menos en parte, a eventos transcripcionales, ya que la expresión de los genes necesarios para la síntesis de los neurotransmisores monoaminados disminuye entre 15-50%, mientras que la expresión de dos genes (*Gad1* y *Gad2*) necesarios para la síntesis de GABA se incrementan casi 50% en tallo cerebral.<sup>19</sup>

Los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup>, específicamente en los OBL experimentaron las mismas anomalías moleculares y fenotípicas.<sup>39</sup> Los animales con inactivación posnatal de *Ocn* presentan un aumento significativo en el comportamiento similar a la ansiedad y a la depresión, pero el aprendizaje espacial y la memoria solo se vieron modestamente afectados.<sup>39</sup> Los ratones *GPRC6A*<sup>-/-</sup>, que comparten con los ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> su fenotipo metabólico y reproduc-

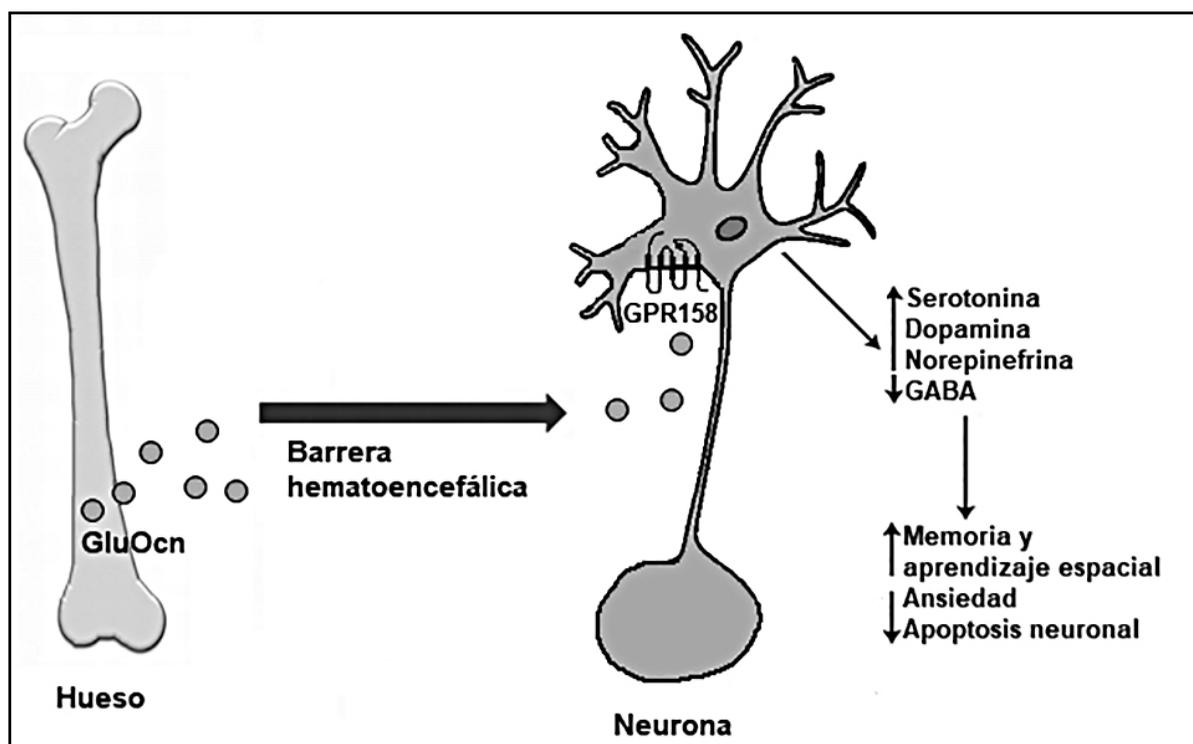
tivo, no presentan anomalías conductuales, debido a que el receptor *GPRC6A* no se expresa en cerebro.<sup>39</sup>

La administración de GluOcn a través de una infusión intracerebro-ventricular a ratones *Ocn*<sup>-/-</sup> y a ratones añosos indujo la recuperación completa de las anomalías conductuales similares a la ansiedad y la depresión, así como también a la anormal expresión génica,<sup>32,39</sup> mientras que el aprendizaje espacial y los defectos de memoria se restauraron solo parcialmente.<sup>39</sup>

Si bien GluOcn no se expresa en ninguna parte del cerebro,<sup>39</sup> es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, donde se une a las neuronas de los núcleos de Rafé dorsales en el tallo cerebral (que contiene todas las neuronas serotoninérgicas del cerebro), a las del área tegmental ventral en el mesencéfalo y a las de la sustancia negra (dos núcleos dopaminérgicos) y, también, a las de la región CA3 del hipocampo.<sup>17,19</sup> En dichas zonas, la GluOcn favorece la síntesis de todos los neurotransmisores monoaminados y disminuye la síntesis de GABA (Figura 5).<sup>32</sup> Este hecho se debe a que la señalización a través de GluOcn regula la expresión de enzimas neuronales clave para la síntesis de dichos neurotransmisores.<sup>32,39</sup> Además, previene la apoptosis neuronal en el hipocampo.<sup>32</sup>

Recientemente se identificó un segundo receptor, que transduce la señal de GluOcn en las neuronas.<sup>40</sup> Los ensayos genéticos, electrofisiológicos, moleculares y conductuales identifican a *GPR158*, un receptor huérfano acoplado a proteínas G y expresado en las neuronas de la región CA3 del hipocampo, como el transductor de la regulación de la GluOcn sobre la memoria dependiente del hipocampo.<sup>40</sup> La señal GluOcn-*GPR158* incrementa la producción de inositol 1,4,5 trifosfato (*IP*<sub>3</sub>) y actúa a través de la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).<sup>40</sup>

La *Ocn* materna es necesaria para el desarrollo normal del cerebro fetal.<sup>41</sup> Durante la



**Figura 5.** GluOcn promueve el aprendizaje espacial y la memoria y previene la ansiedad. GluOcn cruza la barrera hematoencefálica para acceder al cerebro, donde se une a las neuronas de la región CA3 del hipocampo, a las neuronas del área tegmental ventral (VTA) del mesencéfalo y a las neuronas del núcleo Rafé dorsal (DRN) y el núcleo Rafé medio (MRN) del tronco cerebral. Actúa, a través de eventos transcripcionales, para incrementar la síntesis de todos los neurotransmisores monoaminados (dopamina, serotonina y noradrenalina) y disminuir la síntesis de GABA, promoviendo el aprendizaje espacial y la memoria y disminuyendo la ansiedad. La señal GluOcn-GPR158 en la región CA3 del hipocampo promovería un incremento en la acumulación de  $IP_3$  como segundo mensajero y, eventualmente, incremente la expresión y síntesis del BDNF un mediador de la cognición.

embriogénesis, la Ocn se puede encontrar en la sangre fetal (E14.5) antes de que se exprese durante el desarrollo óseo (E16.5).<sup>41,42</sup> Algunos experimentos adicionales demostraron que la Ocn no se expresa en la placenta, pero es capaz de atravesarla, lo que indica que la Ocn embrionaria es de origen materno.<sup>39,42</sup> En ausencia de GluOcn materna y endógena, los embriones muestran una dilatación de los ventrículos laterales del cerebro y un aumento en el número de células apoptóticas en el hipocampo.<sup>41</sup> Sin embargo, las inyecciones

diarias de GluOcn a ratones hembra gestantes  $Ocn^{-/-}$  corrigen tal fenotipo anatómico y también se recupera parcialmente el déficit en aprendizaje y memoria de la descendencia.<sup>39,42</sup> Estos resultados explicarían, al menos en parte, la alta incidencia de trastornos neuropsiquiátricos en niños nacidos de mujeres que sufren de desnutrición durante el embarazo. En ellas, el déficit en la señalización de la Ocn induciría alteraciones en el correcto desarrollo del cerebro e influiría en la función cognitiva de la descendencia en la adultez.<sup>39</sup>

En los seres humanos, las numerosas anomalías óseas con deterioro cognitivo o alteraciones neurológicas asociadas sugieren una estrecha interacción de hueso y cerebro.<sup>42</sup> Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan un remodelado óseo aumentado y desarrollo de osteoporosis, respecto de personas sanas de la misma edad.<sup>43</sup> En relación con la pérdida de memoria vinculada a la edad, las personas con menor densidad mineral ósea (DMO) tienen un riesgo dos veces mayor de demencia,<sup>44</sup> lo que respalda la noción de que la alteración del hueso puede estar asociada a procesos cognitivos y de envejecimiento.

La displasia cleidocraneal (CCD) es una displasia esquelética clásica en la cual las funciones cognitivas también se ven afectadas.<sup>45</sup> Dicha enfermedad autosómica dominante es causada por la haploinsuficiencia en el locus *Runx2*.<sup>45</sup> Los estudios de ratones *Runx2*<sup>+/-</sup> (modelo animal para estudiar CCD) mostraron las primeras evidencias de que el remodelado óseo afecta las funciones cerebrales como la cognición y el comportamiento, similar a la ansiedad.<sup>45</sup> Se probó que la haploinsuficiencia de *Runx2*, un factor de transcripción expresado exclusivamente en células progenitoras de OBL y en OBL maduros, regula los niveles circulantes de GluOcn,<sup>45</sup> modulando su expresión y bioactivación a través de la resorción ósea.<sup>45</sup> Estas observaciones indican que la alteración del remodelado óseo sería suficiente para obstaculizar el aprendizaje espacial y la memoria.

## Conclusiones

Con la evidencia acumulada sobre el rol regulatorio que la Ocn ejerce sobre el meta-

bolismo de la glucosa, se sugirió la importancia de dicha molécula en el posible tratamiento de enfermedades metabólicas, incluido el síndrome metabólico, que aumenta el riesgo de patologías que presentan un incremento en su prevalencia a nivel mundial tales como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, infertilidad y cáncer.<sup>2</sup> Asimismo, se planteó la utilización de GluOcn como terapéutica farmacológica para prevenir la pérdida muscular y los desórdenes neurológicos relacionados con la edad. Con respecto al desarrollo cerebral, la GluOcn influiría en la actividad neuronal, la expresión génica, la síntesis de neurotransmisores y, finalmente, el comportamiento, similar a la ansiedad, aprendizaje espacial y memoria.<sup>19</sup>

Si bien son indispensable mayores evidencias para dilucidar los mecanismos reguladores por medio de los cuales actuaría la Ocn, los resultados “enumerados en los distintos estudios experimentales evaluados en esta revisión” establecen la importancia de este novedoso integrante molecular en la regulación del metabolismo de la glucosa y la masa grasa, el músculo y el ejercicio, la fertilidad masculina y el desarrollo cerebral y la cognición. Establecer, con exactitud, su rol dentro de estos procesos interrelacionados en los seres humanos, abriría la posibilidad de utilizar la Ocn en el tratamiento de enfermedades endocrino-metabólicas.

**Conflicto de interés:** todos los autores no reportan conflictos de interés.

Recibido: mayo 2019

Aceptado: agosto 2019



## Referencias

1. Battaglini R. El esqueleto como órgano endocrino: funciones metabólicas de la osteocalcina. *Actual Osteol* 2017; 13(3):225-32.
2. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol* 2017; 132:1-8.
3. Price PA, Otsuka AS, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73(5):1447-51.
4. Tangseefa P, Martin SK, Fitter S, Baldock PA, Proud CG, Zannettino ACW. Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility: Skeletal implications for the development of insulin resistance. *J Cell Physiol* 2018; 233:376983.
5. Oldknow KJ, MacRae VE, Farquharson C. Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *J Endocrinol* 2015; 225:R1-R19.
6. De Toni L, Di Nisio A, Rocca MS, De Rocco Ponce M, Ferlin A, Foresta C. Osteocalcin, a bone-derived hormone with important andrological implications. *Andrology* 2017; 5(4):664-70.
7. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130:456-69.
8. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia* 2011; 54(6):1291-7.
9. Montecinos BR, Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43(2):177-93.
10. Fukumoto S, Shimizu Y. Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(5):507-14.
11. Rodda SJ. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development* 2006; 133:3231-44.
12. Muñoz-Torres M, Higuera López-Frías M, Fernández García D. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotectorina-ligando del RANK. *Med Clínica* 2004; 122:75-7.
13. Ducy P, Starbuck M, Priemel M, Shen J, et al. A Cbfa1-dependent genetic pathway controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev* 1999; 13:1025-36.
14. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 1997; 16(3):307-10.
15. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of energy metabolism by bone-derived hormones. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(6):a031666.
16. Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382(6590):448-52.
17. Karsenty G, Olson EN. Bone and muscle endocrine functions: unexpected paradigms of inter-organ communication. *Cell* 2006; 164:1248-56.
18. Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 2011; 144:796-809.
19. Obri A, Khiridian L, Karsenty G, Oury F. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(3):174-82.
20. Pi M, Wu Y, Quarles LD. GPRC6A mediates responses to osteocalcin in  $\beta$ -cells in vitro and pancreas in vivo. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1680-3.
21. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates  $\beta$  cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:5266-70.
22. Zeni SN. Remodelamiento óseo, control del sistema nervioso central y rol de la leptina. *Actual Osteol* 2009; 5:171-9.
23. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone

- regulating glucose metabolism. *World J Diabetes* 2015; 6(18):1345-54.
24. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie* 2012; 94:2089-96.
25. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay: A Central Control of Bone Mass. *Cell* 2000; 100(2):197-207.
26. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 2012; 481(7381):314-20.
27. Levinge I, Brennan-Speranza TC, Zulli A, et al. Multifaceted interaction of bone, muscle, lifestyle interventions and metabolic and cardiovascular disease: role of osteocalcin. *Osteoporos Int* 2017; 28(8):2265-73.
28. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:457-65.
29. Mera P, Laue K, We J, Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab* 2016; 5:1042-7.
30. Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab* 2016; 23:1078-92.
31. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:5817-21.
32. Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. *Endocr Pract* 2017; 23:1270-4.
33. Karsenty G, Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382:521-6.
34. Oury F, Ferron M, Huizhen W, et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest* 2013; 123: 2421-33.
35. Oury F. A crosstalk between bone and gonads. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1260:1-7.
36. Hannemann A, Breer S, Wallaschofski H, et al. Osteocalcin is associated with testosterone in the general population and selected patients with bone disorders. *Andrology* 2013; 1:469-74.
37. Kirmani S, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL, Amin S, Khosla S. Relationship of testosterone and osteocalcin levels during growth. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2212-6.
38. Paduch DA. Testicular cancer and male infertility. *Curr Opin Urol* 2006; 16:419-27.
39. Oury F, Khrimian L, Denny CA, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell* 2013; 155:228-41.
40. Khrimian L, Obri A, Ramos-Brossier M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition. *J Exp Med* 2017; 214(10):2859-73.
41. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 2016; 82:42-9.
42. Rousseaud A, Moriceau S, Ramos-Brossier M, Oury F. Bone-brain crosstalk and potential associated diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 28:69-83.
43. Luckhaus C, Mahabadi B, Grass-Kapanke B, et al. Blood biomarkers of osteoporosis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009; 116:905-11.
44. Zhou R, Zhou H, Rui L, Xu J. Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11:706-13.
45. Khrimian L, Obri A, Karsenty G. Modulation of cognition and anxiety-like behavior by bone remodeling. *Mol Metab* 2017; 6:16105.



## REPORTE DE CASOS / *Case Report*

# OSTEOACTIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA AVANZADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Claudia Palumbo,<sup>1\*</sup> Armando Negri,<sup>2</sup> María Belén Zanchetta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología de Clínica Ciudad de la Vida. <sup>2</sup> Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. <sup>3</sup> Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

El propósito de la terapia en el desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica (IRC) consiste en restaurar el balance mineral, y, en la osteoporosis, mantener o aumentar la masa ósea. Ambas terapias tratan de evitar la fractura ósea. La mayoría de los osteoactivos están contraindicados en la insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5), y las terapias son empíricas. Algunos autores opinan que sin anomalías bioquímicas del desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica avanzada se podría intentar el tratamiento estándar para la osteoporosis. Antes de intentar la terapia osteoactiva se debe corregir el desorden mineral óseo que pudiera presentarse asociado a la IRC, y en la indicación del tipo de osteoactivo se sugiere seleccionar al

paciente según su estado óseo. Se aconseja que la administración de los antirresortivos se realice a dosis menores con respecto a los que tienen mejor función renal junto con aportes adecuados de calcio y vitamina D, antes y durante el tratamiento para prevenir el riesgo de severas hipocalcémias y un efecto óseo excesivo. Se presenta el caso clínico de una mujer de 65 años, con diagnóstico de osteoporosis de etiología multifactorial, fractura de pelvis, múltiples fracturas vertebrales e insuficiencia renal crónica avanzada, entre otras comorbilidades, y probable enfermedad ósea adinámica. Recibió inicialmente terapia con teriparatide y luego con denosumab, complicándose con hipocalcemia asintomática.

**Palabras clave:** osteoporosis, insuficiencia renal crónica, osteoactivos.

\* Email: [clapalumbo@intramed.net](mailto:clapalumbo@intramed.net)

## **Abstract**

### **ANTIOSTEOPOROTIC THERAPIES IN ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*The purpose of therapy for the bone mineral metabolism disorder associated with chronic kidney disease is to restore the mineral balance; and to maintain or increase bone mass in osteoporosis. The goal of both types of therapy is to avoid bone fractures. Most antiosteoporotic drugs are contraindicated in advanced chronic renal failure (CRF) stages 4 and 5, and the therapies are empirical. Some authors believe that without biochemical abnormalities of the mineral bone metabolism disorder associated with advanced chronic kidney disease, standard treatment for osteoporosis could be attempted. Before attempting antiosteoporotic therapy, the bone mineral disorder that may be associated with CRF must be corrected, and in the indication of the type drug it is suggested*

*that the patient be selected according to their bone status. It is advised that the administration of anti-resorptives be performed at lower doses in individuals with poor renal function compared to those with better renal function together with adequate calcium and vitamin D, before and during treatment to prevent the risk of severe hypocalcemia, and an excessive bone effect. We present the clinical case of a 65-year-old woman with a diagnosis of osteoporosis of multifactorial etiology, pelvic fracture, multiple vertebral fractures and advanced chronic renal failure, among other comorbidities and probable adynamic bone disease. The patient received initial therapy with teriparatide and followed by denosumab administration and exhibited asymptomatic hypocalcemia.*

**Key words:** osteoporosis, chronic renal failure, antiosteoporotic drugs.

## **Introducción**

Los tratamientos para la osteoporosis y para el desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica (AMO-ERC) tratan de evitar la fractura, con objetivos diferentes: el primero mantiene o aumenta la masa ósea,<sup>1</sup> el segundo restaura el balance mineral, controlando la calcemia, la fosfatemia y la paratohormona (PTHi) dentro de los rangos establecidos como normalidad, según el estadio de insuficiencia renal crónica (IRC).<sup>1</sup> Así es que cinacalcet, que reduce el riesgo de fractura en un 54%<sup>2</sup> y los metabolitos activos de la vitamina D, que mejoran la densidad mineral ósea (DMO), ambos disminuyen PTHi.<sup>2</sup> Con el avance de la IRC, la osteoporosis idiopática cambia a osteodistrofia renal, y el tratamiento se enfoca en la corrección del hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosfatemia, la hipovitaminosis D o la acidosis metabólica crónica,<sup>1,3,4</sup> pero, en pacientes

con baja DMO y alto riesgo de fractura luego de dicho tratamiento, puede intentarse la terapia antirresortiva para la osteoporosis.<sup>4</sup> El tratamiento osteoactivo de las fracturas en la IRC avanzada (etapas 4 y 5<sup>4</sup>) no está basado en la evidencia: se consideran análisis *post-hoc* que sugieren eficacia y seguridad en los tratamientos con alendronato, risedronato y denosumab.<sup>5</sup> La ausencia de resultados contundentes en el riesgo de fractura o complicaciones cardiovasculares (o la calcificación vascular), el riesgo potencial de enfermedad ósea adinámica secundaria a la disminución de la formación de hueso por el tratamiento, y la falta del método ampliamente disponible para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo, hace que su indicación sea restringida.<sup>1</sup> La mayoría de los osteoactivos están contraindicados en la IRC avanzada.<sup>3</sup> El tratamiento es de base empírica.<sup>3</sup> Sin embargo, algunos autores opinan que sin anomalías bioquímicas



de AMO-ERC podría indicarse el tratamiento estándar para la osteoporosis.<sup>6</sup> La eficacia del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos, teriparatida, o raloxifeno en la IRC avanzada con anormalidades bioquímicas de AMO-ERC actualmente se desconoce.<sup>7</sup>

### Caso clínico

Paciente mujer de 65 años que consulta en la institución por osteoporosis severa. Posee antecedentes de amiloidosis primaria con afectación hepática, cardíaca y renal, confirmada por biopsia renal, y punción de médula ósea 3 años atrás (el diagnóstico y tratamiento se consultó en Clínica Mayo, USA), y tratada entonces con corticoides (prednisona 80 mg/día) durante un año y busulfán. Las manifestaciones renales consisten en síndrome nefrótico (proteinuria de hasta 9,6 g/día) e insuficiencia renal crónica estadio 4. Presenta además insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria. Antecedentes: menarquia a los 13 años, ciclos siempre regulares, no tuvo embarazos, menopausia a los 55 años. Hábito sedentario. Antecedentes familiares: madre fractura de ambas caderas a los 93 años.

Un año antes de la consulta había padecido cuatro fracturas vertebrales. La fractura de la vértebra dorsal 11 presentó compromiso del canal medular por retropulsión ósea requiriendo laminectomía, foraminotomía y artrodesis. Nueve meses atrás tuvo fractura de pelvis tras caída de bajo impacto, y 15 días antes de la consulta se agravó el colapso de la vértebra dorsal 7, ya existente, con hundimiento del muro posterior hacia el canal medular. Presenta lumbalgia, incurvación de la columna dorsal e intolerancia al corsé, y requiere opiáceos para el manejo del dolor.

Los laboratorios previos muestran: aumento de FAL total desde hacía 7 años, con valor 284 U/l (VR: 30-120) 14 meses antes. En el mes previo a la consulta muestra creatinemia: 1,6 mg/dl (VR 0,60-1,20), *clearance*

de creatinina 23,6 ml/minuto, TSH:4,73 mU/l (VR 0,27-4,20), FAL total 326 U/l, GOT 16 U/l, GTP 29 U/l y un mes posterior presenta FAL total 1089 U/l, FAL fracción ósea (FAO)13% (VR hasta 21,3%), calcemia 9,9 mg/dl (VR 8,8-10,5), fosfatemia: 5,1 mg/dl (VR 2,5-4,5), PTHi: 34,9 pg/ml (VR 10-65), 25 OH Vitamina D sérica 10 ng/ml (VR > 30 suficiencia), osteocalcina:77 ng/ml (VR 11-43),  $\beta$ -crosslaps séricos ( $\beta$ CTX) 839 pg/ml (VR 74-550) (Tabla 1). Luego de recibir vitamina D<sub>3</sub> 100 000 UI vía oral (vo)/semana durante cinco semanas y kinesioterapia rehabilitadora, inicia teriparatida (hormona paratiroidea humana recombinante 1-34, [rhPTH 1-34]) 20  $\mu$ g/SC/día y concomitantemente recibe calcitriol 0,5  $\mu$ g/día, vitamina D<sub>3</sub> 100 000 UI vo/mes, y 2 g de carbonato de calcio en *mousse*/día. En respuesta al breve tratamiento con teriparatida presenta gran mejoría del dolor y comienza a caminar con bastón. A los cuatro meses, deja el bastón y practica natación. Al primer mes de tratamiento, los valores osteocalcina,  $\beta$ -crosslaps séricos y FAO aumentan en un 171%, 70% y 84%, respectivamente, con 25 OH vitamina D sérica de 43,3 ng/ml, y *clearance* de creatinina de 14,8 ml/minuto (Tabla 1). Durante la terapia, las lesiones vertebrales se mantienen estables en las radiografías. A los 135 días, su nefróloga suspende teriparatida además de calcitriol, vitamina D<sub>3</sub> y carbonato de calcio, ante la dificultad en el manejo del metabolismo fosfocálcico, que se produce en el contexto de la reagudización de su IRC. En esa instancia, el *clearance* de creatinina era 12,7 ml/minuto, la fosfatemia 6,2 mg/dl, el  $\beta$ CTX sérico 1632 pg/ml y la osteocalcina 223 ng/ml (Tabla 1). Cinco días después reanuda tratamiento con calcio carbonato 1500 mg vo/día, ergocalciferol 2000 UI/semana y calcitriol 0,25  $\mu$ g/día. El laboratorio al mes siguiente muestra los valores de osteocalcina de 68,7 ng/ml, FAO 14,6% y de  $\beta$ CTX sérico 1121 pg/ml, y 25 OH vitamina D sérica 40,9 ng/ml, calcemia 10,4 mg/dl y calcio iónico 6,3 mg/dl (Tabla 1). Dos meses posteriores

a la suspensión de teriparatida, inicia denosumab 60 mg por vía subcutánea, y pocos días después realiza estudio morfométrico de columna, que evidencia dos nuevas fracturas vertebrales dorsales 4 y 5, leves, sumando seis fracturas vertebrales en total (Tabla 2). Cinco meses después de iniciar denosumab no usa corsé, sube escaleras y toma analgésicos a demanda. A los 14 meses del inicio de la terapia con denosumab efectúa laboratorio que muestra cifras de  $\beta$ CTX sérico de 862 pg/ml, de osteocalcina de 51,2 ng/ml y *clearance* de creatinina 22 ml/minuto (Tabla 1) y otro estudio morfométrico vertebral que muestra una nueva fractura en vértebra dor-

sal 6, e incremento del grado de fractura en vértebra dorsal 5, de leve a moderado (Tabla 2). Luego realiza vertebroplastia de vértebras dorsales 5, 6 y 7, sin mejoría clara. Toma calcio carbonato en *mousse* 1 g/día y ergocalciferol vo 12 000 UI/semana. Continúa con denosumab cada 6 meses y, en la cuarta dosis, un profesional le suspende calcitriol presentando hipocalcemia asintomática de 6,9 mg/dl. Reinicia calcitriol 0,5  $\mu$ g/día, calcio carbonato 1500 mg/día, ergocalciferol vo 12000 UI/semana. Seis meses después se planifica la 5.<sup>a</sup> dosis de denosumab. Posteriormente fallece por su enfermedad de base.

**Tabla1.** Evolución de los parámetros de laboratorio con y sin tratamiento osteoactivo.

			TERIPARATIDA		1 MES POSTSUSPENSIÓN	DENOSUMAB			
			INICIO			INICIO			
FECHA	-2m	-12d	↓		↓	↓			
			20d	4m 15 d	5m 4d	6m 4d	10m 10d	21m	24m
ANALITO (VR)									
Cr s (0,60-1,20 mg/dl)	1,6	1,59	1,69	2,30	2,23	1,93	1,5	2,19	2,11
Cl cr ml/min (> 90 l/min)	23,6		14,8	12,7	22		35	22	23
Albúmina (3,5-5,2 g/dl)			2,74		3,41	3,12		2,89	
Ca total s. (8,8- 10,5 mg/dl)		9,9	9,8	9,8	10,4	9,1	8,7	9,3	6,9
Ca i (4,5-5,20 mg/dl)					6,3	4,6		4,9	4,1
P s (2,7-4,5 mg%)		5,1	5,3	6,2		4,8			
PTHi (10-65 pg/ml)		34,9	18,3	16				26,5	
25OH D (>30 ng/ml)		10	43,3	25,8	40,9			18	
Osteocalcina (11-43 ng/ml)		77	209	223	68,7			51,2	
FAO (hasta 21,3%)		13	24	14	14,6				
$\beta$ CTXs (74-550 pg/ml)		839	1425	1632	1121			862	

VR: valor de referencia; Cr s: creatinina sérica; Ca i: calcio iónico; ClCr: *clearance* de creatinina; Ps: fosfatemia; PTHi: paratohormona; FAO: fosfatasa alcalina ósea;  $\beta$ CTXs:  $\beta$ -crosslaps séricos a: año, m: meses, d: día.



**Tabla 2.** Examen vertebral semicuantitativo.

Realización del estudio		1 mes posinicio de teriparatida	2 meses postsuspensión teriparatida	14 meses posinicio de denosumab
V	D4	N	FLM	FLM
É	D5	N	FLM	FMM
R	D6	N	N	FS
T	D7	FSP	FSP	FSP
E	D8	FMA	FMA	FMA
B	D9	N	N	N
R	D10	N	N	N
A	D11	FSP	FSP	FSP
S	D12	N	N	N
	L1	FMM	FMM	FMM
	L2	N	N	N
	L3	N	N	N
	L4	N	N	N
	L5	N	N	N
RESUL-	Índice de fracturas	04/14	06/14	07/14
TADOS	Índice de deformidad	10/14	12/14	16/14

FLA: fractura leve anterior; FLM: fractura leve media; FMM: fractura moderada media; FMA: fractura moderada anterior; FSP: fractura severa posterior; FS: fractura severa. N: normal. Según la técnica semicuantitativa de evaluación de las fracturas vertebrales de Genant HK.<sup>8</sup>

## Discusión

La paciente cursa amiloidosis primaria con afectación cardíaca, hepática y renal. Esta última se manifiesta en un síndrome nefrótico con insuficiencia renal crónica oscilante entre los estadios 3 y 5. Posee múltiples fracturas vertebrales que en los estudios por imágenes se diagnosticaron debidas a osteoporosis. Esta se atribuye a etiología multifactorial, por ejemplo la edad avanzada, posmenopausia, a varios de sus trastornos comórbidos como la cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica y las terapias recibidas, especialmente corticoides en altas dosis.<sup>9</sup> La terapia con glucocorticoides típicamente reduce la superficie del hueso esponjoso, el espesor trabecular, cortical y la tasa de formación ósea, dismi-

nuye la angiogénesis, el líquido intersticial y la resistencia ósea.<sup>10</sup> En dosis altas y prolongadas (> 10 mg/día por más de 90 días) aumenta 17 veces el riesgo de fractura vertebral, pero, en los tres primeros meses después de la suspensión, el riesgo de fractura desciende notablemente,<sup>10</sup> persistiendo un mayor riesgo relativo de fractura comparados con los no tratados.<sup>11</sup>

Además, se presume la coexistencia de una lesión ósea de bajo remodelado, del tipo de enfermedad ósea adinámica,<sup>12</sup> debido a los bajos valores de la PTH para el correspondiente estadio de IRC y por los marcadores óseos bajos.<sup>12</sup>

Se indica terapia anabólica con teriparatida considerando las múltiples fracturas verte-

brales osteoporóticas para lo cual se aprobó esta droga,<sup>3,13</sup> la IRC, las terapias recibidas y el posible tipo de enfermedad ósea renal. El uso de teriparatida en la IRC avanzada puede mejorar la enfermedad ósea de bajo recambio<sup>5</sup>, en los paratiroidectomizados con hipoparatiroidismo<sup>3,5,7</sup> y en la enfermedad ósea adinámica<sup>1,3,5</sup> aumentando el recambio óseo, mejorando la DMO y la microarquitectura, y reduciendo el riesgo de fractura.<sup>5</sup> En la mujer posmenopáusica, el riesgo de fractura vertebral lo reduce en un 65%.<sup>14</sup> Su uso es *off label* en la IRC<sup>5</sup> y se contraindicaría en la enfermedad de alto recambio (hiperparatiroidismo),<sup>15</sup> que podría exacerbarla,<sup>7</sup> probablemente debido a que no haya respuesta a las dosis intermitentes de PTH 1-34 por la existencia de resistencia esquelética,<sup>5,7</sup> y, por lo tanto, los efectos anabólicos no superarían a sus efectos resorptivos.<sup>7</sup> La paciente tuvo repuesta clínica al teriparatida, con franca mejoría de la sintomatología, y en el control evolutivo por laboratorio mostró aumento de los marcadores de recambio óseo.<sup>16,17</sup> Los aumentos de las cifras de la osteocalcina y de los  $\beta$ -*crosslaps* séricos corresponderían, en parte, al menor aclaramiento renal en la IRC, pero se podría estimar el porcentaje de aumento relativo de su valor basal como se tienen en cuenta a los  $\beta$ -*crosslaps* séricos para las drogas antirresorptivas.<sup>18</sup> Según algunos autores, los rangos de referencia de los marcadores óseos en la población de IRC no existen, y sus valores predictivos mejoran en los extremos de sus niveles y en combinación múltiple para valorar el efecto de la terapia en el recambio óseo.<sup>15</sup> La FAO aumenta en el primer mes de tratamiento y continúa más lentamente hasta el año, y el máximo aumento observado es del 45% sobre el valor basal en las mujeres.<sup>16</sup> La determinación del valor de la FAO medida en la paciente por precipitación con lectina de germen de trigo pueda tener reacción cruzada con la isoforma dimérica hepática del orden del 15 al 20%, la cual siendo elevada por la cirrosis biliar determina que el resultado de las

mediciones de la FAO puedan estar artificialmente altas;<sup>19</sup> a pesar de ello, la FAO es muy específica<sup>19</sup> y, además, su valor supera dicho porcentaje. Entonces, el aumento de la FAL total, medido por método cinético a 37 °C, en la paciente durante la terapia puede atribuirse al aumento de la actividad de ambas isoformas, hepática y ósea.

El denosumab no debería indicarse en la enfermedad ósea de bajo remodelado<sup>3,15</sup>; sin embargo, en ausencia de niveles elevados de PTHi en la IRC existe un remodelamiento óseo aumentado desplazado hacia la etapa resorptiva, donde intervienen otros factores como la acidosis y el aumento de citoquinas que favorecen la diferenciación osteoclástica y aumentan la resorción y pérdida ósea en la IRC.<sup>20</sup> En nuestro caso, además de tener en consideración esto último para su indicación, percibimos un cambio en el estado óseo hacia un recambio alto, ante la persistencia aumentada de los marcadores óseos luego de la terapia con teriparatida. La acción del denosumab es reversible sobre el recambio óseo, y esto constituye una ventaja teórica en caso de producirse un cambio en el tipo de enfermedad ósea, factible en el tiempo durante la evolución de la IRC.<sup>15</sup> Los *crosslaps* séricos con la terapia disminuyen, aun en presencia de insuficiencia renal, en todos sus estadios, y se observan descensos relativos del 65 al 85%, similar a lo que ocurre con la función renal normal,<sup>18</sup> sugiriendo que la insuficiencia renal no influye en los efectos farmacodinámicos del denosumab sobre el recambio óseo,<sup>18</sup> y la magnitud del descenso de los marcadores del recambio óseo con los antirresorptivos se asocia con la reducción del riesgo de fractura.<sup>21</sup> El riesgo de padecer nueva fractura vertebral al año del tratamiento con denosumab es del 39%. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas es del 2,3 %, la reducción del riesgo relativo es del 68% en 36 meses de terapia, y para las fracturas vertebrales diagnosticadas clínicamente es del 69% para igual lapso.<sup>21</sup> Poco después del año de tera-



pia, la paciente presentó una nueva fractura vertebral y agravamiento de otra fractura vertebral en el estudio morfométrico; en relación con esto, el descenso de los  $\beta$ CTX séricos fue del 23%. Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG), por eso no tiene eliminación renal,<sup>5</sup> y su eliminación se produce por dos mecanismos: uno, la disponibilidad del fármaco mediada por el *target* (unión del OPG al RANKL) y segundo, el catabolismo por células del sistema reticuloendotelial,<sup>22</sup> regulado por la interacción con receptores FcRns de las células fagocíticas, células endoteliales y glomerulares renales. Este mecanismo puede afectarse por el menor pH, que aumenta la vida media de IgG en suero, influenciando su distribución tisular.<sup>23</sup> En los estados de uremia, con menor pH, hay una disfunción del sistema inmune innato y disminución de la capacidad fagocítica monocítica/macrofágica,<sup>24</sup> que podría llevar a una posible acumulación de dosis,<sup>24</sup> y en consecuencia mayor incidencia de eventos adversos como la hipocalcemia.<sup>24</sup> Sin embargo, se ha informado que los parámetros de farmacocinética no difieren entre los distintos grupos de insuficiencia renal<sup>25</sup>, y no sería necesario el ajuste de la dosis<sup>25</sup> con riesgo de hipocalcemia menor del 0,1%.<sup>26</sup> La incidencia de efectos adversos no difiere en los estadios 1 a 4 de IRC,<sup>27</sup> cuando reciben suplementos de calcio y de vitamina D por vía oral.<sup>26</sup> Esto plantea la posibilidad de utilizarlo en pacientes con osteoporosis e IRC.<sup>27</sup> Otros reportan hipocalcemia presente en el 5 al 13% de los pacientes y, aunque es transitoria y asintomática, los episodios pueden ser severos en la IRC,<sup>28</sup> y en esta el 11% no adhieren al tratamiento con calcio y vitamina D;<sup>29</sup> también se reportó en los que tengan PTHi por encima de los niveles aconsejados por las guías K/DIGO 2009.<sup>25,29</sup> La supresión de la actividad osteoclástica del denosumab llevaría a la incapacidad del *pool* del calcio óseo de participar en la homeostasis del calcio, que tiene un rol principal en la IRC avanzada.<sup>29</sup> La calcemia en la IRC es más dependiente del recambio óseo

mediado por la PTH.<sup>28</sup> En la paciente, la disminución de la resorción ósea debida al denosumab, unida al déficit de vitamina D, conformó un síndrome de hueso hambriento similar que derivó en la hipocalcemia. Para evitarlo es vital la suplementación con vitamina D, como calcitriol o sus análogos, hasta llegar a los niveles séricos de la primera, mayores de 75 nmol/L y PTHi dentro de las recomendaciones KDIGO, y asegurarse la suplementación de calcio.<sup>29</sup> Se sugiere, en las primeras dos a tres semanas pretratamiento de pacientes IRC estadio 5, aumentar las dosis usuales de calcio o de vitamina D, para que los niveles de calcemia corregida por la albúmina estén en la mitad máxima del rango de referencia, o si no, disminuir la dosis de denosumab.<sup>29</sup> Los bifosfonatos no se aconsejan en la enfermedad ósea adinámica u osteomalacia.<sup>1,13</sup> Reducen la tasa de formación ósea hasta el 90%<sup>9</sup> y la mayoría evolucionan a una tasa de formación ósea baja (inferior a 20  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{año}$ ) similar a la “enfermedad ósea adinámica” de los pacientes con IRC<sup>9</sup> llevándolos a la fragilidad y fracturas.<sup>1,13</sup> Sin embargo, este cuestionamiento no es concluyente, pues aun no hay evidencia robusta de que esto suceda en los pacientes con IRC.<sup>4</sup> Sus acciones esqueléticas en la IRC pueden ser prolongadas y excesivas<sup>6</sup> porque se acumulan significativamente en el plasma y en el hueso.<sup>2</sup> Puede contemplarse su uso en pacientes con IRC avanzada con baja DMO (*Z-score* menor de -2,5) y alta resorción ósea,<sup>6</sup> ya que se ha observado que el alendronato aumenta la DMO en columna lumbar<sup>2</sup> y reduce el riesgo de fracturas vertebrales (40 al 50%)<sup>14</sup> en la IRC estadio 4 en un grado similar al de aquellos sin función renal disminuida.<sup>1,2</sup> Algunos autores sugieren ajustar la dosis a la mitad registrada por la FDA para la terapia convencional de la osteoporosis posmenopáusica,<sup>3,6</sup> efectuar la restricción del tiempo de exposición a 2<sup>6</sup>, o 3 años<sup>3,6</sup>, y en los que tengan hiperparatiroidismo secundario realizar la suplementación con vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol) para evitar la

hipocalcemia, y disminuir PTH.<sup>6,13</sup> Con respecto a otros tratamientos osteoactivos como la calcitonina, que produce taquifilaxia con su uso prolongado, y la escasez de datos en los pacientes con IRC, no propician su uso en la IRC.<sup>1</sup>

El raloxifeno es un anticatabólico débil. El estudio fundamental MORE evidenció poco incremento de la DMO, disminución de fracturas vertebrales y no descenso de fractura de cadera.<sup>30</sup> Los estrógenos deben usarse en dosis bajas, ya que los niveles de estradiol libre en la mujer con IRC estadio 5 se duplican por anomalías en su unión a las proteínas.<sup>13</sup> No hay estudios sobre testosterona en los hombres con IRC.<sup>13</sup>

En conclusión, en los pacientes con IRC estadios 4 y 5 con baja DMO y alto riesgo de fractura, una vez corregidas las anomalías bioquímicas por la IRC, puede intentarse la terapia con osteoactivos, teniendo en cuenta que puedan acumularse las dosis de los antirresortivos (denosumab y bifosfonatos) con consecuencias por sus excesivos efectos óseos y adversos. Además, debe manejarse con precaución la terapia con el anabolizante teriparatide.

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

Recibido: enero 2019

Aceptado: septiembre 2019

## Referencias

1. Cunha Lima GA, Paranhos-Neto FP, Modesto Pereira GR, Perez Gomes C, Fleiuss Farias ML. Osteoporosis management in patient with renal function impairment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58(5): 530-9.
2. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74(6):721-31.
3. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin* 2011; 7(2):18-21.
4. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO - Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl* 2017; 7(1):1-59.
5. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Research* 2014; 2:140-44.
6. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphosphonates in CKD Patients with Low Bone Mineral Density. *Scientific World J.* 2013; 1:1-12.
7. Uhlig K, Moorthi R. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:76.
8. Genant HK, Chun YW, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
9. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3):1-36.
10. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(3):595-611.
11. Brance ML, Plantalech L. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento. *Actual Osteol* 2013; 9(1):14-27.
12. Mora C, Navarro JF. Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia. *Nefrología* 2001;XXI(1):26-40.



13. Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 681-92.
14. Augustine M, Horwitz MJ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein. Analogs as Therapies for Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(4):400-6.
15. Babayev R, Nickolas T L. Can One Evaluate Bone Disease in CKD Without a Biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(4):431-7.
16. FORTEO FDA. Literature revised 27 FEB, 2008. Sitio web para la FDA- [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021318s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021318s015lbl.pdf)
17. Sarli MA, Zanchetta MB, Rey PG, Spivacow FR. Tratamiento de la osteoporosis grave con teriparatide. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73:428-32.
18. Block JA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A Single-Dose Study of Denosumab in Patients with Various Degrees of Renal Impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7):1471-9.
19. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11(Suppl 6):S2-17.
20. Oliveri B, Wittich AC, Nadal MA, Zeni SN. Telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I ( $\beta$ -CTX) sérico y compromiso óseo en la insuficiencia renal crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65:321-8.
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
22. Denosumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Men and Postmenopausal Women. Monografía proporcionada por el laboratorio. 2014.
23. Tabrizi MA, Tseng ChML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006; 11(1/2):81-8.
24. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22(1):149-56.
25. Báez M, Blanco García R, Alonso Suárez M, Cossio Aranibar C, Beato Coó LV. Hipocalcemia severa posdenosumab. Cartas al director. *Nefrología* 2013; 33(4):601-22
26. Papapoulos S, Chapurlat S, Libanati C, et al. Five Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27(3):694-701.
27. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(81):1829-35.
28. Patompong Ungprasert WCh, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013; 756(31):1-756.
29. Petko I. Does the Osteoporosis Dose of Denosumab Really Cause Clinically Significant Hypocalcaemia in CKD 4 and 5. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2014; 4(2):649-59.
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.

## COMITÉ EVALUADOR 2019 XXXVI REUNIÓN ANUAL AAOMM

Bagur Alicia (Argentina)	Massheimer Virginia (Argentina)
Bellido Teresita (USA)	Mastaglia Silvina (Argentina)
Bozal Carola (Argentina)	McCarthy Antonio D. (Argentina)
Brance María Lorena (Argentina)	Negri Armando (Argentina)
Brun Lucas R. (Argentina)	Oliveri Beatriz (Argentina)
Buttazzoni Mirena (Argentina)	Picotto Gabriela (Argentina)
Cassinelli Hamilton (Argentina)	Plantalech Luisa (Argentina)
Claus-Hermberg Haraldo (Argentina)	Plotkin Lilian (USA)
Cointry Gustavo (Argentina)	Pozzo María Josefina (Argentina)
Campello Adrián (Argentina)	Rey Paula (Argentina)
Del Río Luis (España)	Rigalli Alfredo (Argentina)
Di Loreto Verónica (Argentina)	Roldán Emilio (Argentina)
Di Gregorio Silvana (Argentina)	Salerni Helena (Argentina)
Diehl María (Argentina)	Sánchez Ariel (Argentina)
Feldman Sara (Argentina)	Saraví Fernando (Argentina)
Fernández Juan Manuel (Argentina)	Schurman León (Argentina)
Ferretti José Luis (Argentina)	Sedlinsky Claudia (Argentina)
Frigeri Adriana (Argentina)	Somma Fernando (Argentina)
Giacoa Evangelina (Argentina)	Tau Cristina (Argentina)
González Diana (Argentina)	Tolosa Nori (Argentina)
Larroudé María Silvia (Argentina)	Vega Eduardo (Argentina)
Mandalunis Patricia (Argentina)	Zanchetta María Belén (Argentina)
Mansur José Luis (Argentina)	Zeni Susana (Argentina)



## **AUSPICIOS/DIFUSIÓN**

Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología (AAOT)  
Asociación Argentina para el Estudio del Clímax (AAPEC)  
Asociación Bioquímica Argentina (ABA)  
Asociación Médica Argentina (AMA)  
Federación Argentina de Endocrinología y Metabolismo (FASEN)  
International Osteoporosis Foundation (IOF)  
Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)  
Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)  
Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica (SAGG)  
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)  
Sociedad Argentina de Nefrología (SAN)  
Sociedad Argentina de Nutrición (SAN)  
Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos de la Alimentación (SAOTA)  
Sociedad Argentina de Osteología (SAO)  
Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)  
Sociedad de Medicina Interna de Córdoba (SMICBA)  
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA)  
Universidad Nacional de La Matanza - Depto. de Ciencias de la Salud (UNLaM-Salud)

## **SUBSIDIOS RECIBIDOS**

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)  
Agencia Nacional de promoción Científica y Tecnológica (FONCyT)

## **AGRADECIMIENTOS**

***Agradecemos a las empresas que colaboraron  
en la realización de esta reunión***

AMGEN  
TAKEDA PHARMA S.A.  
ULTRAGENYX  
ELI LILLY  
RAFFO  
BIOSIDUS  
GADOR S.A.  
SPEDROG CAILLON  
TRB PHARMA  
ILOLAY  
ACCESS MEDICAL SYSTEMS  
OSTEOMEDICAL  
DANONE



## **INVITADOS EXTRANJEROS**

Teresita Bellido (USA)

John Bilezikian (UK)

Luis Del Río (España)

Isidro Salusky (USA)

## **INVITADOS NACIONALES**

Alicia Bagur

Lorena Brance

Lucas R. Brun

Pablo Costanzo

María Diehl

Sara Feldman

José Luis Ferretti

Ana María Galich

Diana González

Rodolfo Guelman

María Silvia Larroudé

Antonio McCarthy

Fabio Massari

Silvina Mastaglia

Marcelo Melo

Nélida Mondelo

Armando Negri

Beatriz Oliveri

Daniel Olmedo

Luisa Plantalech

María Josefina Pozzo

Paula Rey

Paula Rozenfeld

Ariel Sánchez

## PALABRAS DE BIENVENIDA

### XXXVI REUNIÓN ANUAL AAOMM

Ha llegado el momento de concluir mi presidencia compartiendo la XXXVI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Debo recordar que esta es la principal actividad anual que ininterrumpidamente desarrolla AAOMM. En este año se produce en un momento de muy difícil situación económica, lo cual nos ha obligado a ser extremadamente austeros. Sin embargo, respondiendo al espíritu federal de nuestra Asociación, hemos tratado de posibilitar la interacción entre los distintos profesionales que conforman AAOMM y contamos con la participación de destacados invitados internacionales. Este hecho permitirá a los profesionales del interior que no siempre cuentan con la posibilidad de participar de las Reuniones Científicas que se realizan lejos de su región interactuar con referentes en el tema e interiorizarse de los nuevos adelantos en osteopatías metabólicas. Hemos transitado un año complejo, con una situación económica adversa, pero finalmente nos sentimos orgullosos de ofrecer un intenso programa que desarrollaremos en tres días. Contamos con la participación de cuatro invitados internacionales. El Dr. John Bilezikian (Columbia University, USA), extensamente conocido, que nos ha recompensado con tres charlas científicas referentes a la patofisiología de la glándula paratiroidea y su tratamiento. La Dra. Teresita Bellido (*Indiana University School of Medicine, USA*) presentará sus últimos avances científicos en el estudio de la biología ósea. El Dr. Luis Del Rio (Cetir, Barcelona), experto en el área de la densitometría ósea. El Dr. Isidro Salusky (División de Pediatría Nefrológica. *UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA*), destacado científico argentino, quien disertará sobre raquitismo hipofosfatémico y FGF23 y osteodistrofia renal.

El programa que les ofrecemos incluye 4 conferencias plenarias, 8 simposios, 1 simposio debate y 2 informes societarios. La temática es muy variada: medicina regenerativa e ingeniería de tejidos, rol de la inmunología en enfermedades óseas, adelantos en osteoporosis secundarias, epidemiología de fracturas vertebrales, tratamientos anabólicos y antirresortivos, festejo de los 50 años de los bisfosfonatos, entre otros. Los tópicos seleccionados serán abordados desde sus aspectos moleculares hasta la aplicación clínica por prestigiosos invitados nacionales de reconocida trayectoria. Nuevamente, el crédito internacional de nuestra entidad se reafirma con la realización del Simposio conjunto ASBMR-AAOMM a cargo de la Dra. T. Bellido en el cual se expondrán los temas destacados que fueron presentadas en la *American Society for Bone and Mineral Research 2019*. A su vez, a través de un convenio entre ambas Sociedades, los mejores trabajos científicos presentados en nuestro congreso serán distinguidos por ASBMR con el otorgamiento de un año de membresía a tan prestigiosa Asociación. Una mención especial merecen las comunicaciones libres. Es un orgullo para nuestra Comisión Directiva anunciar que este año, a pesar de los avatares, ha continuado aumentando el número de comunicaciones libres, alcanzando el nivel más alto de los años transcurridos. Esto refleja el crecimiento continuo de nuestra entidad que brinda al investigador un ámbito apropiado para difundir y debatir sus avances en la investigación básica, clínica o traslacional. Nuestro reconocimiento a todos los que participan en las diferentes actividades de esta reunión, disertantes, coordinadores y jurado de premios.



Un especial agradecimiento al CONICET y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica, que a través de sus subsidios prestigian esta actividad. Nuestra gratitud a la industria farmacéutica y a las empresas, que a través de sus generosas participaciones han hecho posible el desarrollo de esta Reunión Anual. Todo mi agradecimiento a los asociados a AAOMM y en especial a la Comisión Directiva que me acompañó, por su diligencia, eficiencia, entusiasmo y dedicación, que posibilitaron estos dos años de gestión. Me despido de la gestión anhelando el continuo crecimiento nacional e internacional de nuestra Entidad. Les doy una cálida bienvenida y los invito a compartir nuestra actividad científica anual.

Dra. Susana Zeni  
**Presidente AAOMM**

## PROGRAMA CIENTÍFICO ABREVIADO XXXVI REUNIÓN ANUAL AAOMM

### MIÉRCOLES 30 DE OCTUBRE

12:00 - 12:45	<b>Acreditación</b>
12:45 - 13:00	<b>Ceremonia de Apertura</b>
13:00 - 14:00	<b>Conferencia:</b> Hipoparatiroidismo.
14:00 - 15:10	<b>Comunicaciones orales</b>
15:10 - 16:10	<b>Simposio:</b> Glucocorticoides y hueso. <ul style="list-style-type: none"><li>- Glucocorticoides y vitamina D.</li><li>- Manejo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides: controversias en las guías internacionales.</li></ul>
16:10 - 16:30	<b>Intervalo</b>
16:30 - 17:00	<b>Conferencia:</b> El hueso como órgano endocrino.
17:00 - 18:30	<b>Conferencia:</b> Bifosfonatos: Celebrando el 50 aniversario. <ul style="list-style-type: none"><li>- De dónde venimos. Historia de los bifosfonatos.</li><li>- Utilidad terapéutica. Nueva visión dentro de una vieja historia.</li><li>- Tratamiento y prevención de metástasis ósea ¿Realidad o ficción?</li></ul>
18:30 - 19:30	<b>Comunicaciones orales</b>
19:30 - 20:00	<b>Conferencia:</b> Direccionalidad - Del Big-Bang a la osteoporosis.

### JUEVES 31 DE OCTUBRE

08:00 - 09:30	<b>Comunicaciones orales</b>
09:30 - 10:30	<b>Highlights ASBMR 2019</b>
10:30 - 11:00	<b>Intervalo</b>
11:00 - 11:40	<b>Conferencia:</b> Tratamiento secuencial en osteoporosis.
11:40 - 12:40	<b>Simposio/Debate:</b> Tratamiento antirresortivo durante la perimenopausia para la prevención de las fracturas por fragilidad en etapas avanzadas de la vida.
12:40 - 14:00	<b>Simposio:</b> Manejo y actualización en raquitismo hipofosfatémico familiar.
14:00 - 14:50	<b>Simposio:</b> Osteoinmunología <ul style="list-style-type: none"><li>- La inmunidad como participe de la alteración ósea.</li><li>- Regulación recíproca entre calcificaciones vasculares y osteogénesis.</li></ul>
14:50 - 16:20	<b>Simposio:</b> Adelantos en osteoporosis secundaria. <ul style="list-style-type: none"><li>- FGF23 y osteodistrofia renal.</li><li>- Hiponatremia y osteoporosis.</li><li>- Prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con antiandrógenos.</li><li>- Estrategia terapéutica para prevención de fracturas en pacientes con cáncer de mama tratados con inhibidores de la aromatasa.</li></ul>
16:20 - 16:40	<b>Intervalo</b>
16:40 - 17:20	<b>Conferencia:</b> Evaluación de resistencia ósea aplicando el análisis de elementos finitos a los modelos 3D reconstruidos desde exploraciones DXA de fémur.
17:20 - 18:50	<b>Comunicaciones orales</b>
18:50 - 19:30	<b>Conferencia:</b> Vitamina D. Situación en América Latina.
19:30 - 20:00	<b>Consenso AAOMM/SAO:</b> Osteonecrosis de maxilar.
20:00	<b>ASAMBLEA AAOMM</b>



**VIERNES 1 DE NOVIEMBRE**

- 08:00 - 09:15 **Comunicaciones orales**
- 09:15 - 10:00 **Simposio:** Bioingeniería ósea, regeneración e implantes.
- 10:00 - 10:45 **Conferencia:** Hiperparatiroidismo normocalcémico.
- 10:45 - 11:05 **Intervalo**
- 11:05 - 12:45 **Simposio:** Estrategias terapéuticas anabólicas para la prevención de fracturas vertebrales.
- 12:45 - 14:00 **Simposio:** Osteoporosis inducida por corticoides.
- 14:00 - 15:15 **Simposio:** Fracturas vertebrales.  
– Epidemiología de las fracturas vertebrales.  
– Utilidad del tratamiento intervencionista vs. el tratamiento convencional de fracturas vertebrales agudas por compresión. ¿Antagonistas o complementarios?
- 15:15 - 16:00 **Comunicaciones orales - Presentación trabajos a premio**
- 16:00 - 16:30 **Intervalo**
- 16:30 - 17:10 **Conferencia:** Utilidad de la densitometría en pediatría.
- 17:10 - 17:25 **Proyecto multicéntrico AAOMM-3D Shaper.** Valores de normalidad de parámetros tridimensionales (3D) de cadera a partir de imágenes de densitometría ósea (DXA) en la población Argentina.
- 17:25 - 18:00 **Comunicaciones orales**
- 18:00 - 18:30 **ENTREGA DE PREMIOS Y ACTO DE CLAUSURA**

## PROGRAMA CIENTÍFICO DETALLADO

**MIÉRCOLES 30 DE OCTUBRE**

12:00 - 12:45 **Acreditación**  
12:45 - 13:00 **Ceremonia de Apertura**  
13:00 - 14:00 **Conferencia:** Hipoparatiroidismo. Dr. John Bilezikian (USA)  
**Coordinadores:** Dra. Susana Zeni, Dr. Carlos Mautalen.

14:00 - 15:10 **Comunicaciones Orales**  
**Coordinadores:** Dra. Sara Feldman, Dra. Ana Wittich

**CL1. Esquema secuencial para el tratamiento de la osteoporosis idiopática en mujeres premenopáusicas. Reporte de un caso**

Mastaglia S.

**CL2. El alendronato modula la proliferación y diferenciación de células progenitoras de pulpa dental**

Fernández JM, Gangoiti MV, Cortizo AM, Molinuevo MS

**CL3. Hipopara-red. Experiencia argentina con 322 pacientes con hipoparatiroidismo**

Zanchetta MB, Robbiani D, Oliveri B, Giacoia E, Frigeri A, Kallsbrum S, Salerni H, Pérez B, Lucas S, Díaz A, Grandjean M, Tormo S, Kitaigrodsky AV, Galich AM

**CL4. Incorporación de alginato a un hidrogel de poliHEMA-EGDMA mejora su capacidad osteoinductora y su potencial de aplicación en ingeniería de tejido óseo**

Torres ML, Oberti TG, Fernández JM

**CL5. Distribución de las fracturas prevalentes e incidentes en el ensayo clínico VERO de teriparatida versus risedronato**

Geusens P, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, López-Romero P, Marin F, Florez S

**CL6. Calcificación vascular en un modelo de diabetes mellitus tipo 1 experimental: beneficio del tratamiento con naringina**

Rivoira MA, Rauschemberger MB, Rodríguez VA, Massheimer VL, Tolosa de Talamoni NG.

**CL7. Efectos a largo plazo del tratamiento con metformina y síndrome metabólico inducido por fructosa sobre la microarquitectura y biomecánica ósea**

Wanionok NE, Aguirre JI, Molinuevo MS, Fernández JM, Cortizo AM, Castillo EJ, Jiron JM, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD

**CL8. Hipofosfatemia crónica, una forma rara de presentación en pediatría**

Arrogocés C, Brenzoni L, Zanchetta MB, Núñez S, Mollerach AM, Rozenfeld P, Faccio F, Fleurquin M, Cassinelli H

**CL9. ¿Es la sarcopenia un factor de riesgo para la ruptura del manguito rotador?**

Atala NA, Bongiovanni SL, Galich AM, Rossi LA, Tanoira I, Bruchmann MG, Ranalletta M

15:10 - 16:10 **Simposio:** Glucocorticoides y hueso  
**Coordinadores:** Dra. María Silvia Larroudé, Dra. Virginia Massheimer  
– Glucocorticoides y vitamina D. Dra. Teresita Bellido (USA).  
– Manejo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides: controversias en las guías internacionales. Dra. Lorena Brance.  
16:10 - 16:30 **Intervalo**  
16:30 - 17:00 **Conferencia:** El hueso como órgano endocrino. Dr. Ariel Sánchez  
**Coordinador:** Dr. Rodolfo Guelman



17:00 - 18:30 **Conferencia:** Bifosfonatos: Celebrando el 50 aniversario.  
**Coordinadores:** Dra. Teresita Bellido, Dra. Josefina Pozzo  
– De dónde venimos. Historia de los bisfosfonatos. Dra. Nélide Mondelo  
– Utilidad terapéutica. Nueva visión dentro de una vieja historia. Dra. Diana González  
– Tratamiento y prevención de metástasis ósea ¿Realidad o ficción? Dra. Luisa Plantalech.

18:30 - 19:30 **Comunicaciones Orales**  
**Coordinadores:** Dr. Eduardo Vega, Dra. Verónica Di Loreto

**CL10. Evaluación de asimetrías en densidad mineral ósea (DMO), contenido mineral óseo (CMO) y masa magra como consecuencia de la dominancia por lateralidad fisiológica**

Brance ML, Di Gregorio S, Del Río Barquero L

**CL11. Evaluación densitométrica de pies y manos: descripción de una nueva técnica**

Abdala R, Mana D, Dalto J, Sesta M, Zanchetta MB

**CL12. Utilidad clínica de la valoración focal de la DMO en pacientes con distrofia simpático-refleja**

Brance ML, Di Gregorio S, Minoves M, Ponce A, Del Río Barquero L

**CL13. Alteraciones óseas en el síndrome metabólico experimental: efecto de un antioxidante natural**

Rivoira MA, Rigalli A, Corball L, Tolosa de Talamoni NG, Rodríguez VA

**CL14. Medicamentos psicotrópicos e inhibidores de la bomba de protones, y el riesgo de fracturas en el ensayo clínico VERO de teriparatida vs. risedronato**

Kendler DL, Marin F, Geusens P, Lespessailles E, López-Romero P, Body JJ, Minisola S, Florez S

**CL15. El tratamiento con bifosfonatos previene la pérdida ósea asociada a la suspensión del denosumab**

Zanchetta MB, Pelegrin C, Silveira F, Bogado C, Salerni H, Costanzo P

**CL16. Raquitismo hipofosfatémico familiar: descripción de 6 casos en edad adulta**

Giaccoia E, Martínez T, Tormo S, Rodríguez P, Schiró L

**CL17. Mujeres jóvenes con baja masa ósea ¿puede la microarquitectura ósea discriminar entre aquellas con y sin fracturas?**

Longobardi V, Zanchetta MB, Bogado C, Silveira F, Zanchetta JR

**CL18. Producto lácteo que contiene galactooligosacáridos (GOS), obtenidos por fermentación de la lactosa, como herramienta para asegurar la salud ósea en individuos intolerantes**

Seijo M, Bonanno MS, Vénica C, Pita Martín de Portela ML, Bergamini C, Wolf I, Perotti MC, Zeni SN

19:30 - 20:00 **Conferencia:** Direccionalidad - Del Big-Bang a la osteoporosis. Dr. José Luis Ferretti  
**Coordinador:** Dr. Haraldo Claus-Hermborg

**JUEVES 31 DE OCTUBRE**

08:00 - 09:30 **Comunicaciones Orales**  
**Coordinadores:** Dra. Silvina Mastaglia, Dra. María Angélica Rivoira

**CL19. Periostitis inducida por voriconazol**

Degrave AM, Diehl M, Buttazzoni M, Pereira TG, Aguirre A, Basquiera A, Scolnik M

**CL20. Uso del anticuerpo monoclonal anti-FGF23 en el tratamiento de niños y adolescentes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X**

Cassinelli H, Brenzoni L, Alconcher L, Forclaz V, D'Amato V, Rosenfeld P, Bergadá I

**CL21. Cambios en mediadores proinflamatorios involucrados en la mecanotransducción ósea modifican la reparación alveolar posexodoncia en un modelo de hiposialia en ratas**

Troncoso GR, Balcarcel NB, Bozzini C, Conti MI, Fernández-Solari J, Elverdin JC, Steimetz T, Mohn CE

**CL22. Biocompatibilidad posimplante de matrices fibrosas nanocompuestas electrohiladas de policaprolactona**

Missana, LR, Moreno García MF, García LA, Santiago O, Melián Salerno EJ, Camal Ruggieri IN, Ramallo M, Rivero G, Abraham GA, Feldman S

**CL23. Los pacientes con fractura de ambas cadera tienden a repetir el tipo de la misma**

Claus Hermberg H, Jorge F, Tálamo F, Sialle D, Lozano Bullrich MP, Boffa S

**CL24. Efecto del índice de masa corporal sobre los valores de osteocalcina total y subcarboxilada en hombres adultos normoglucémicos**

Bonanno MS, Brito GM, Watson DZ, Rey Saravia M, Zago L, Gonzalez Infantino JC, Oliveri MB, Zeni SN

**CL25. Tratamiento crónico de hipercalcemia producida por granulomas inducidos por metacrilato**

Vera ME, Diehl M, Varela CF, Plantalech LC

**CL26. Fractura femoral atípica incompleta: ¿qué hacer? Reporte de 3 casos con distinta evolución**

Longobardi V, Polo R, Zanchetta MB

**CL27. Evaluación de la masa ósea de columna lumbar y prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con artritis reumatoidea**

Brance ML, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, Cortese N, Raggio JC, Palatnik M, Chavero I, Soldano J, Sánchez A, Brun LR

**CL28. Estudio de la biocompatibilidad vascular y ósea de nanopartículas magnéticas recubiertas con ácido cítrico para direccionamiento de fármacos**

Campelo AE, Agotegaray MA, Cepeda SB, Sandoval MJ, Lassalle V, Massheimer VL.

**CL29. Quistes óseos aneurismáticos: Presentación de 3 casos**

Komornicki M, Diehl M, Roitman P, Galich AM

09:30 - 10:30	<b>Highlights ASBMR 2019.</b> Dra. Teresita Bellido (USA) <b>Coordinadores:</b> Dra. Gabriela Picotto, Dra. Alicia Bagur
10:30 - 11:00	<b>Intervalo</b>
11:00 - 11:40	<b>Conferencia:</b> Tratamiento secuencial en osteoporosis. Dra. Ana María Galich <b>Coordinadora:</b> Dra. María Belén Zanchetta
11:40 - 12:40	<b>Simposio/Debate:</b> – Introducción Dra. Silvina Mastaglia – Tratamiento antirresortivo durante la perimenopausia para la prevención de las fracturas por fragilidad en etapas avanzadas de la vida. Por el sí: Dra. Beatriz Oliveri. Por el no: Dra. María Silvia Larroudé
12:40 - 14:00	<b>Simposio:</b> Manejo y actualización en raquitismo hipofosfatémico familiar <b>Coordinador:</b> Dr. Walter Douthat. – Abordaje clínico y diagnóstico del paciente con XLH. Dr. Walter Douthat. – XLH - Rol de FGF23. Dr. Isidro Salusky (USA)
14:00 - 14:50	<b>Simposio Osteoinmunología</b> <b>Coordinadores:</b> Dr. Fernando Saraví, Dra. Nori Tolosa de Talamoni – La inmunidad como partícipe de la alteración ósea. Dra. Paula Rozenfeld – Regulación recíproca entre calcificaciones vasculares y osteogénesis. Dr. Antonio McCarthy
14:50 - 16:20	<b>Simposio:</b> Adelantos en osteoporosis secundaria <b>Coordinadora:</b> Dra. Luisa Plantalech – FGF23 y osteodistrofia renal. Dr. Isidro Salusky (USA) – Hiponatremia y osteoporosis. Dr. Armando Negri – Prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con antiandrógenos. Dr. Pablo Costanzo



- Estrategia terapéutica para prevención de fracturas en pacientes con cáncer de mama tratados con inhibidores de la aromatasasa. Dra. Josefina Pozzo
- 16.20 - 16.40 **Intervalo**
- 16.40 - 17.20 **Conferencia:** Evaluación de resistencia ósea aplicando el análisis de elementos finitos a los modelos 3D reconstruidos desde exploraciones DXA de fémur. Dr. Luis Del Río (España)  
**Coordinadores:** Dr. Lucas Brun, Dra. Paula Rey
- 17.20 - 18.50 **Comunicaciones orales**  
**Coordinadores:** Dra. Gabriela Picotto, Dra. Elisa Cambiazzo

**CL30. Hipercalcemia asociada con histoplasmosis, a propósito de un caso**

Pereira TG, Diehl M, Buttazzoni M

**CL31. Acciones similares de estrona a nivel óseo y vascular: ¿riesgo o beneficio?**

Crescitelli MC, Rauschemberger MB, Masheimer VL

**CL32. Respuesta al tratamiento con denosumab en lesión medular crónica**

Mastaglia S, Muzio D

**CL33. Diferencias densitométricas y estructurales en distintos tipos de fracturas de cadera**

Claus Hermberg H, Jorge F, Lozano Bullrich MP, Rey M, Pozzo MJ, Boffa S

**CL34. Relación entre parámetros glucometabólicos y magnesio en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica**

Selvaggio L, Poletti M, Morejón A, Musso C, Schurman L, Faingold C, Mingote E, Sedlinsky C

**CL35. Densidad mineral ósea y metabolismo mineral en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (HIV): influencia de la terapia antirretroviral**

Ramírez Labonia M, Cabrera S, Veló C, Rodríguez P, Giacoia E

**CL36. Osteomalacia oncogénica persistente tras exéresis de tumor mesenquimático hipofosfatúrico**

Michelli JM, Vilches F, Oliva YS, Cale J, Pastorino Casas V, Borghi Torzillo MF, Lutfi RJ, Díaz CA.

**CL37. Diagnóstico tardío de osteomalacia hipofosfatémica en el adulto**

Vilches F, Oliva YS, Michelli JM, Pastorino Casas V, Lutfi RJ, Díaz CA, Borghi Torzillo MF

**CL38. Efecto antineoplásico del flavonoide quercetina en un modelo celular de sarcoma de Kaposi**

Lezcano V, Principe G, Tapia C, Morelli S, González Pardo V

**CL39. Caso clínico: osteomalacia inducida por tumor en inicio de tratamiento con burosumab**

Salica D, García A, Sánchez A, Jarchum G

**CL40. Utilidad del PET con flúor-18 colina para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante ectópico. A propósito de un caso**

Matarreli J, Farías VS

- 18:50 - 19:30 **Conferencia:** Vitamina D. Situación en América Latina. Dr. John Bilezikian (USA)  
**Coordinadores:** Dra. Susana Zeni, Dra. Beatriz Oliveri
- 19:30 - 20:00 **Consenso AAOMM/SAO:** Osteonecrosis de maxilar. Dr. Rodolfo Guelman  
**Coordinadores:** Dr. Ariel Sánchez, Dr. José Luis Mansur
- 20:00 **ASAMBLEA AAOMM**

**VIERNES 1 DE NOVIEMBRE**

08:00 - 09:15 **Comunicaciones Orales**  
**Coordinadores:** Dr. Pablo Costanzo, Dr. Adrián Campelo

**CL41. Enfermedad de Paget ósea en 2019**

Sarli M, Colacelli MM, Zanchetta MB, Spivacow R

**CL42. Inflamación ocular asociada al tratamiento con bifosfonatos**

González VR, Diehl M, Buttazzoni M, García MM, Galich AM

**CL43. Poli-L-Láctico en la medicina regenerativa**

Vitello Xavier M, Farez N, Venegas Rojas FM, Chullo Llerena V, Díaz M, Zabalza F, Landgraf T, Orellana MF, Benevides de Oliveira G, Missana L, García Moreno MF, Jardin Munhoz A, Feldman S

**CL44. Estudio analítico, descriptivo y observacional, de casos y controles para evaluar la relación entre el nivel materno de vitamina D y el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo**

Farías VS, Matarrelli J, Levoratti E, Corral X, Mulinaris E, Parino E, Bagnato FG

**CL45. Utilidad de la valoración de los parámetros 3D en columna en fracturas vertebrales dorsales y lumbares.**

Di Gregorio S, Brance ML, del Río Barquero L.

**CL46. Influencia del índice de Tanner y el tipo de actividad física en las relaciones entre CMO y MM por DEXA en cuerpo entero y miembros de niños y adolescentes sanos**

López D, Almiray Soto AL, Capozza RF, Ferretti JL, Clark P, Cointry GR

**CL47. Un caso de raquitismo vitamino D dependiente tipo 1A sin hipocalcemia y con dosaje sérico normal de 1,25-dihidroxitamina D**

Malosetti MC, Garciarena MA, Pérez Garrido N, Marino R

**CL48. Hipoparatiroidismo congénito reversible**

Bayas SG, Komornicki M, Galich AM

**CL49. Hipercalcemia no mediada por PTH asociada al diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes trasplantados renales**

Ramajo MF, Kitaigrodsky AV, Buttazzoni M, Diehl M, Imperiali N

09:15 - 10:00 **Simposio:** Bioingeniería ósea, regeneración e implantes  
**Coordinadora:** Dra. Patricia Mandalunis  
 – Proceso de osteointegración en la regeneración ósea e implantes. Dr. Daniel Olmedo  
 – Bioingeniería ósea, nuestra experiencia. Dra. Sara Feldman

10:00 - 10:45 **Conferencia:** Hiperparatiroidismo normocalcémico. Dr. John Bilezikian (USA)  
**Coordinadores:** Dra. Ana María Galich, Dr. Lucas Brun

10:45 - 11:05 **Intervalo**

11.05 - 12.45 **Simposio:** Estrategias terapéuticas anabólicas para la prevención de fracturas vertebrales  
**Coordinadores:** Dra. María Diehl  
 – Abaloparatide. Dra. Paula Rey  
 – Antiesclerostina. Dr. Fabio Massari  
 – Teriparatida en posmenopausia. Dr. Rodolfo Guelman  
 – Teriparatida en premenopausia. Dra. Alicia Bagur

12:45 - 14:00 **Simposio:** Osteoporosis inducida por glucocorticoides. Dr. Osvaldo Messina

14.00 - 15.15 **Simposio:** Fracturas vertebrales  
**Coordinadores:** Dra. María Lorena Brance, Dr. Jorge Jacobo  
 – Epidemiología de las fracturas vertebrales. Dra. Silvina Mastaglia



- Utilidad del tratamiento intervencionista vs. el tratamiento convencional de fracturas vertebrales agudas por compresión. ¿Antagonistas o complementarios? Dr. Marcelo Melo, Dra. María Diehl

15:15 - 16:00 **Comunicaciones Orales - Presentación de trabajos con opción a premio**  
**Coordinadores:** Dra. Silvana Di Gregorio, Dra. Carola Bozal

**CL50. La suplementación con curcumina (diferuloilmetano) puede atenuar el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas al consumo de una dieta rica en grasas en ratas**

Antona ME, Ramos C, Bozzini C, Ferreira Monteiro AG, Troncoso GR, Morales MC, Friedman SM, Steimetz T, Macri EV

**CL51. Relaciones alométrico-biomecánicas entre huesos y músculos en 5 especies de anuros. Modalidades de acción del mecanostato**

Vera MC, Capozza RF, Ferretti JL, Abdala V, Cointry GR

**CL52. Recidiva del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en diálisis luego de la paratiroidectomía**

Pérez BM, Kitaigrodsky AV, Diehl M, Rosa-Diez G, Figari MF, Kozak AE, Plantalech LC

**CL53. Demostración original de la interferencia de los efectos modelatorios corticales de un entrenamiento sobre los de otro ulterior (la modelación 'marca el terreno' para la remodelación)**

Pisani L, Pilot N, Lüscher S, Mackler L, Nocciolino LM, Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF

**CL54. Hipofosfatemia crónica persistente de causa no determinada y su repercusión músculo-esquelética**

Kitaigrodsky AV, Marciano S, Jiménez GB, Plantalech LC

16:00 - 16:30 **Intervalo**

16:30 - 17:10 **Conferencia:** Utilidad de la densitometría en pediatría. Dr. Luis Del Río (España)

**Coordinadores:** Dra. Mirena Buttazzoni, Dra. Cristina Tau

17:10 - 17:25 **Proyecto multicéntrico AAOMM-3D Shaper.** Valores de normalidad de parámetros tridimensionales (3D) de cadera a partir de imágenes de densitometría ósea (DXA) en la población Argentina. Dr. Lucas Brun, Dra. Silvana Di Gregorio

17:25 - 18:00 **Comunicaciones Orales**  
**Coordinadores:** Dra. Gloria Rovai, Dra. Evangelina Giacoia

**CL55. Estudio preliminar de valoración de hueso cortical y trabecular en pacientes con enfermedad de Gaucher por reconstrucción 3D de fémur proximal por DXA**

Larroudé MS, Aguilar G, Rossi I, Brance ML, Drelichman G

**CL56. Terapias biológicas y no biológicas en la artritis reumatoide. Análisis de DMO y reconstrucción 3D del fémur proximal por DXA**

Brance ML, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, Cortese N, Raggio JC, Palatnik M, Chavero I, Soldano J, Diéguez C, Sánchez A, Del Río Barquero L, Di Gregorio S, Brun LR

**CL57. Más allá de la densitometría: comparación entre 3D Shaper y Xtreme-CT**

Longobardi V, Humbert L, Sesta M, Bogado C, Silveira F, Zanchetta MB

**CL58. El consumo de yerba mate (*Ilex paraguarensis*) se asocia con mayor densidad mineral del fémur proximal en mujeres posmenopáusicas: Análisis con 3D-Shaper**

Henríquez MM, Conforti AS, Gallo ME, Saraví FD

18:00 - 18:30 **ENTREGA DE PREMIOS Y CLAUSURA**

## COMUNICACIONES LIBRES

### XXXVI REUNIÓN ANUAL AAOMM

#### CL1. Esquema secuencial para el tratamiento de la osteoporosis idiopática en mujeres premenopáusicas. Reporte de un caso

Mastaglia S

*Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA.*

La osteoporosis idiopática (OI) afecta a individuos jóvenes, sanos, con función gonadal intacta y sin causas secundarias para pérdida o fragilidad ósea. La OI puede estar asociada a fracturas osteoporóticas mayores, tales como vertebrales o de cadera. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial en una mujer premenopáusica con diagnóstico de OI. Caso clínico: mujer de 33 años derivada por el Servicio de Ginecología para evaluación del metabolismo mineral y óseo. A los 28 años, la paciente presentó una fractura por fragilidad ósea de cadera derecha. La paciente refirió haber tenido su menarca a la edad de 9 años, ciclos regulares (estradiol: 39,3 pg/ml y hormona folículo estimulante: 8,4 mIU/l). Al momento de la consulta mostraba una densidad mineral ósea (DMO, *Hologic Discovery Wi*) en columna lumbar (CL): 0,720 g/cm<sup>2</sup>, *Z-score*: -3,2 y fémur izquierdo total (FIT): 0,536 g/cm<sup>2</sup>, *Z-score*: -3,3. No se identificaron causas secundarias para osteoporosis, por lo que se realizó el diagnóstico de OI. La paciente recibió tratamiento secuencial: teriparatida (PTH1-34®; Forteo; Eli Lilly&Co., Indianapolis, IN, USA) y denosumab 60 mg s.c. (Prolia®; Amgen Inc., California, CA, USA), ambos tratamientos por dos años, asociados a un aporte de calcio por dieta de 1000 mg/día y vitamina D<sub>3</sub> 100000 UI cada 2 meses. Resultados: al final del tratamiento secuencial se observó un incremento en la DMO de CL 19% (mínimo cambio significativo [*LSC del inglés least significant change*]: 2,2%) y del 16% en FIT (*LSC*: 3,0%). Conclusión: el tratamiento secuencial se asoció con un importante incremento de la DMO en CL y FIT. Ambos medicamentos fueron bien tolerados, no habiéndose registrado eventos adversos. Futuros estudios son necesarios para determinar la efectividad y seguridad del tratamiento secuencial en mujeres premenopáusicas con OI. Hasta entonces, este debe ser utilizado con cautela en el tratamiento de la OI.

#### CL2. El alendronato modula la proliferación y diferenciación de células progenitoras de pulpa dental

Fernández JM, Gangoiti MV, Cortizo AM, Molinuevo MS

*Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM)-Dpto. de Cs. Biológicas, Fac.de Cs. Exactas, UNLP-CICPBA, La Plata, Argentina.*

El alendronato, un bifosfonato (BP) que contiene nitrógeno, es uno de los más utilizados en el tratamiento antiosteoporótico y actúa previniendo la prenilación de proteínas pequeñas de señalización GTPasas. Se ha demostrado que las GTPasas son importantes durante la maduración de los odontoblastos, ya que regulan la expresión de dentinsialoproteína. Las células progenitoras de la pulpa dental (CPPD) se pueden obtener fácilmente a partir de la pulpa dental a través del crecimiento del explante a partir de dientes deciduos o permanentes. Los estudios *in vivo* han demostrado que el BP puede adherirse a la dentina, lo que induce la inhibición de la dentinogénesis. Sin embargo, existen pocos estudios que investiguen el efecto directo de BP en células similares a las de los odontoblastos o derivadas de pulpa dental. En el presente trabajo investigamos el efecto del alendronato sobre la proliferación y la plasticidad de las CPPD. Se aislaron CPPD de la pulpa dental de los incisivos inferiores de ratas adultas, se cultivaron en DMEM-SFB 10% y se caracterizaron en función de su plasticidad, utilizando medios de



diferenciación adecuados en presencia o en ausencia de diferentes concentraciones de alendronato. Investigamos el efecto del alendronato en la proliferación celular (ensayo cristal violeta) incubando las CPPD durante 48 h con concentraciones crecientes ( $10^{-8}$  a  $10^{-4}$  M) de alendronato. El alendronato indujo un efecto bifásico en las CPPD, estimulando a  $10^{-7}$  M ( $130\pm 3\%$  respecto del control  $p < 0,05$ ) mientras inhibió la proliferación celular entre  $10^{-6}$  M y  $10^{-4}$  M significativamente. En consecuencia, todos los experimentos siguientes se realizaron con alendronato  $10^{-7}$  M. Primero, evaluamos el efecto del alendronato en la diferenciación osteo/odontoblastica incubando CPPD en un medio osteogénico durante tres semanas en presencia y ausencia (control) de alendronato. En condiciones control, las CPPD incrementaron la actividad de la fosfatasa alcalina, el colágeno tipo I y la deposición de minerales en función del tiempo. Este efecto fue incrementado por la adición de alendronato, el cual estimuló significativamente la actividad de la FAL (después de 14 y 21 días), la producción de colágeno tipo I (después de 7 a 21 días) y la mineralización de la matriz (después de 21 días). Además, se indujo la diferenciación hacia el linaje adipogénico en presencia de  $10^{-7}$  M alendronato y en su ausencia. En condiciones control, las CPPD mostraron tinción positiva con Oil Red O, luego de 10 días de cultivo en medio adipogénico, así como también un aumento de los triglicéridos acumulados en el citoplasma; este efecto fue prevenido parcialmente con la adición de alendronato al medio de diferenciación y produjo una inhibición del 60% con respecto al control ( $p < 0,1$ ). Además, vimos que la adición de alendronato al medio miogénico previno significativamente la diferenciación después de 10 días, inhibiendo un 50% ( $p < 0,01$ ) los valores de la actividad de la creatinfosfoquinasa, un marcador reconocido para los miocitos. Por lo tanto, concluimos que el  $10^{-7}$  M alendronato estimula la proliferación de las CPPD, mientras que concentraciones mayores causan un efecto inhibitorio sobre este parámetro. Además, estimula significativamente la diferenciación osteogénica al tiempo que inhibe los fenotipos adipogénicos y miogénicos.

### **CL3. Hipopara-red. Experiencia argentina con 322 pacientes con hipoparatiroidismo**

Zanchetta MB,<sup>1</sup> Robbiani D,<sup>1</sup> Oliveri B,<sup>2</sup> Giacoia E,<sup>3</sup> Frigeri A,<sup>4</sup> Kallsbrum S,<sup>5</sup> Salerni H,<sup>5</sup> Pérez B,<sup>5</sup> Lucas S,<sup>6</sup> Díaz A,<sup>6</sup> Pieroni L,<sup>4</sup> Arce Lange MA,<sup>4</sup> Tormo S,<sup>3</sup> Kitaigrodsky AV,<sup>7</sup> Galich AM<sup>7</sup>

1. IDIM. Universidad del Salvador. 2. Mautalen, Salud e Investigación. 3. Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Posadas. 4. Unidad de Endocrinología Hospital Dr. T. Álvarez. 5. Servicio de Endocrinología Hospital Carlos G Durand. 6. Sección Osteopatías Médicas, División Endocrinología Hospital de Clínicas JSM-UBA. 7. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara, caracterizada por hipocalcemia y valores de PTH ausentes o deficientes. Nuestro objetivo es describir las características clínicas y terapéuticas en un grupo de pacientes con hipoparatiroidismo de 6 centros con experiencia en osteología en Buenos Aires, Argentina. De manera secundaria, identificar los pacientes que cumplen con los criterios de las guías internacionales para el nuevo tratamiento con hormona paratiroidea recombinante. Metodología: estudio retrospectivo observacional que incluyó pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo de más de 6 meses de evolución. Se consignaron datos demográficos, etiológicos, clínicos, bioquímicos y densitométricos. Resultados: 322 pacientes fueron incluidos; la edad media fue  $55,2\pm 16,8$  años, 85,7% eran mujeres. La edad media al diagnóstico fue  $43,8\pm 16,8$  años y el tiempo medio de seguimiento  $4,9\pm 5,1$  años. El 90% eran posquirúrgicos (50,3% cáncer de tiroides, 41% patología tiroidea benigna, 6,1% patología paratiroidea y 2,3% cáncer de cuello). Los no quirúrgicos incluyeron 5 pacientes con síndrome de Di George, 9 autoinmunes y 16 idiopáticos. Un 25,7% tenía historia de hipocalcemia con necesidad de internación, 4,6% tenían antecedentes de fractura por fragilidad (muñeca, cadera, húmero, vértebra y tibia) y 4,3% historia de convulsiones. Solo 41,9% tenían realizada ecografía renal y 15,5% presentaban hallazgos positivos

(litiasis y nefrocalcinosis). El 54% tenía realizada calciuria de 24 horas y 56,3% hipercalciuria confirmada. Un 38,9% de los pacientes con imagen cerebral realizada presentaba calcificaciones de los ganglios de la base pero solo 18% la había realizado. Sesenta y dos (22,4%) de los pacientes presentaban un *clearance* menor de 60 ml/min. La dosis diaria media de calcio era  $2019 \pm 1426$  mg y calcitriol  $0,498 \pm 0,279$   $\mu$ g. La calcemia media:  $8,4 \pm 0,8$  mg/dl y fosfatemia:  $4,7 \pm 0,9$  mg/dl. Finalmente, 38,8% cumplían los criterios para rhPTH (1-84), principalmente porque sus requerimientos de calcio excedían los 2,5 g/día. Discusión: presentamos el primer trabajo que reúne datos sobre el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo en la Argentina. El manejo bioquímico general era adecuado, aunque un porcentaje importante de pacientes requería dosis elevadas de calcio para lograrlo. Encontramos que el *screening* de complicaciones (renales y de calcificaciones extraesqueléticas) era insuficiente. Conocer nuestro manejo actual es el primer paso para mejorar nuestro manejo médico en el futuro.

#### **CL4. La incorporación de alginato a un hidrogel de poliHEMA-EGDMA mejora su capacidad osteo-inductora y su potencial de aplicación en ingeniería de tejido óseo**

Torres ML,<sup>1</sup> Oberti TG,<sup>2</sup> Fernández JM<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Facultad de Cs. Exactas, UNLP.
2. Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Cs. Exactas, UNLP, CONICET.

La ingeniería de tejido óseo es una ciencia interdisciplinaria, que toma conceptos de ciencias como ingeniería de materiales, medicina, bioquímica, farmacia y química, entre otros, para crear matrices o *scaffolds* que, una vez implantados en el sitio dañado, sirvan para regenerar el hueso. En este trabajo mostramos el efecto que produce la incorporación de alginato de sodio (NAIlg, Aldrich) en una red polimérica formada por poli 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA, Aldrich) entrecruzado con etilenglicol dimetilacrilato (EGDMA, Aldrich) en la capacidad osteogénica de células progenitoras de medula ósea. El HEMA se agregó por goteo a la solución acuosa de NAIlg (Alg-poliHEMA/EGDMA) o agua, para el caso sin alginato (poliHEMA/EGDMA) con agitación en una relación 1:1. Una vez obtenida una solución homogénea, se agregó el EDGMA y el AIBN (iniciador de polimerización), hasta disolución total. La solución obtenida se inyectó dentro del sistema de reacción, el cual está compuesto por dos vidrios y un marco de teflón de 1 mm de espesor. La reacción se llevó a cabo a 60 °C durante una hora en estufa. Transcurrido este tiempo, el material fue separado del sistema de reacción y lavado con agua destilada a reflujo durante dos días y secado hasta peso constante. Células progenitoras de medula ósea (CPMO) se obtuvieron a partir de lavados del canal diafisario medular de fémures de ratas machos jóvenes de la cepa WKAH/Hok, mantenidas en medio DMEM con 10% suero fetal bovino (SFB) a 37 °C en atmósfera humidificada con 5% CO<sub>2</sub> y 95% aire. Una vez obtenidos los *scaffolds*, sobre ellos se sembraron las CPMO en medio osteogénico (DMEM con 10% SFB suplementado con beta glicerol fosfato y ácido ascórbico) y, luego de 14 días, se evaluaron marcadores de diferenciación osteoblásticos: actividad de fosfatasa alcalina (mediante la desfosforilación de sustrato p-nitrofenilfosfato) normalizados frente a proteínas totales y la expresión de los genes de la enzima fosfatasa alcalina (FAL), de la proteína colágeno tipo 1 (COL1) y el factor de transcripción RUNX-2, mediante PCR, todos normalizados frente a beta actina. La incorporación de alginato a la red 3D poliHEMA/EGDMA no produjo cambios en la actividad de la enzima FAL ni en la expresión de su gen; sin embargo, sí produjo un aumento (\*  $p < 0,05$ ) en la expresión del marcador RUNX-2 en las células crecidas sobre Alg-poliHEMA/EGDMA ( $170 \pm 13\%$ ) respecto a poliHEMA/EGDMA ( $100 \pm 27\%$ ). De igual manera sucedió al evaluar la expresión del gen COL1. La expresión de este marcador aumentó (\*\*  $p < 0,01$ ) significativamente en aquellas CPMO crecidas y diferenciadas luego de 14 días sobre Alg-poliHEMA/EGDMA ( $136 \pm 6\%$ )



respecto de las crecidas sobre poliHEMA/EGDMA ( $100\pm 5\%$ ). De esta forma, la incorporación de alginato a la mezcla de reacción ha mejorado la capacidad osteogénica de las células CPMO crecidas sobre ellas. Si bien, se necesita realizar estudios adicionales, este nuevo material puede ser candidato para utilizarse como *scaffold* en ingeniería de tejido óseo.

#### **CL5. Distribución de las fracturas prevalentes e incidentes en el ensayo clínico VERO de teriparatida versus risedronato**

Geusens P,<sup>1</sup> Kendler DL,<sup>2</sup> Fahrleitner-Pammer A,<sup>3</sup> López-Romero P,<sup>4</sup> Marín F,<sup>4</sup> Florez S (presentador no autor)<sup>5</sup>

1. Centro Médico de la Universidad de Maastricht, Países Bajos; 2. Universidad de Columbia Británica, Canadá; 3. Universidad Médica de Graz, Austria; 4. Centro de Investigación Lilly de Europa, España; 5. Eli Lilly Interamerica Inc, Colombia.

Los estudios poblacionales indican una distribución bimodal de las fracturas vertebrales (VFX) en las uniones torácica media y toracolumbar. Describimos la distribución de las fracturas vertebrales prevalentes y las nuevas fracturas vertebrales incidentes a 12 y 24 meses de acuerdo con la localización y la severidad en el estudio VERO. Métodos: se aleatorizaron 1360 mujeres posmenopáusicas con al menos dos VFX moderadas (SQ2) o una severa (SQ3) y un *T-score* en DMO  $\leq -1,5$ , a recibir teriparatida SC diaria (TPTD, 20  $\mu\text{g}$ ) o risedronato oral semanal (RIS, 35 mg) en un estudio a 2 años. Una nueva VFX fue definida como una pérdida de altura del cuerpo vertebral de al menos 20% (y 4 mm) de una vértebra que no estaba fracturada al inicio y confirmada por un incremento de 1 o más grados de severidad de acuerdo con la escala SQ. Resultados: al inicio, las VFX estaban localizadas preferiblemente en L1, T12, L2, T11 y T8 (38,5, 37,4, 25,3, 23,5 y 23,1% de los pacientes, respectivamente). Quinientos veinticuatro (3,0%) de todos los cuerpos vertebrales fracturados tenían fracturas en L1. Se reportaron 126 nuevas VFX o empeoradas (35 TPTD; 91 RIS) en 100 pacientes a 24 meses. Los cuerpos vertebrales más frecuentemente fracturados: T12 (1,6% pacientes) seguidos por L1 y T11 (ambos 1,3%), T9 (1,2%) y T8 (1,1%). La frecuencia de VFX incidentes fue menor en todos los niveles con TPTD. Conclusión: los resultados confirman que las VFX ocurren más frecuentemente en las regiones torácica media y toracolumbar. Las VFX leves (SQ1), probablemente están representadas insuficientemente. La TPTD es más efectiva en reducir la incidencia de las VFX más comunes (T12, L1) que el RIS. Este trabajo fue presentado en EULAR (*European League Against Rheumatism*) 2019.

#### **CL6. Calcificación vascular en un modelo de diabetes mellitus tipo 1 experimental: beneficio del tratamiento con naringina**

Rivoira MA,<sup>1</sup> Rauschemberger MB,<sup>2</sup> Rodríguez VA,<sup>1</sup> Massheimer VL,<sup>2</sup> Tolosa de Talamoni NG<sup>1</sup>

1. Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, INICSA (UNC-CONICET); 2. INIBIOSUR, CONICET-UNS, Bahía Blanca, Argentina.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM) se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica y mortalidad. En los pacientes con DM, la calcificación vascular (CV) es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. La implementación de estrategias terapéuticas dirigidas a atenuar la progresión a enfermedad cardiovascular en estos pacientes se torna imprescindible. Naringina (NAR) es una flavanona que está presente en el pomelo, naranja, tomate, etc. y tiene propiedades antilipídicas, antioxidantes y antiapoptóticas. Varios estudios sugieren que el suplemento con NAR es beneficioso para

el tratamiento de la DM, pero no se ha investigado su efecto sobre la CV. El objetivo de este trabajo fue evaluar si NAR podría atenuar la CV en ratas Wistar machos adultas con DM. Se utilizaron tres grupos de animales: 1) controles (C), 2) ratas diabéticas tratadas con 60 mg de estreptozotocina/kg de peso corporal (STZ), 3) ratas STZ tratadas con NAR (40 mg/kg de peso corporal) (STZ+NAR). Después de 30 días de tratamiento, las ratas se pesaron, se extrajo sangre por punción cardíaca, se sacrificaron y se extrajeron las aortas. En cultivo de células endoteliales (CE) de dichas aortas se cuantificó el contenido de NO\*, indicador de salud vascular, por el método de Griess. Se empleó ANOVA/Bonferroni para análisis estadístico. La producción de NO\* se redujo en las ratas STZ, efecto que fue bloqueado por NAR (C: 213,40±33,30; STZ: 143,69±19,88\*; STZ+NAR: 184,66±11,99; \* p<0,01 vs. C y STZ+NAR). En las CE aisladas de aortas controles, la estrona y la genisteína estimularon la síntesis de NO\*, mientras que en las CE de aortas de ratas STZ no se observó el efecto de dichas hormonas. Sin embargo, la NAR restauró la capacidad estimuladora de estrona y genisteína. Las aortas aisladas de todos los grupos experimentales se expusieron a un medio procalcificante que contenía glicerofosfato durante 7 días; luego las aortas se descalcificaron y el calcio liberado se cuantificó por espectrofotometría. El contenido de calcio de las aortas de ratas STZ fue 74% más alto (p<0,01) que el de las ratas C. El tratamiento con NAR redujo la incorporación de calcio a valores cercanos a los valores del control. Estos datos se confirmaron mediante la tinción con nitrato de plata. Las aortas de ratas STZ mostraron múltiples sitios de calcificación, efecto que fue abolido por el tratamiento con NAR. Todos los datos sugieren que NAR podría prevenir el daño de la morfología y la funcionalidad vascular en la DM.

#### **CL7. Efectos a largo plazo del tratamiento con metformina y síndrome metabólico inducido por fructosa sobre la microarquitectura y biomecánica ósea**

Wanionok NE,<sup>1</sup> Aguirre JI,<sup>2</sup> Molinuevo MS,<sup>1</sup> Fernández JM,<sup>1</sup> Cortizo AM,<sup>1</sup> Castillo EJ,<sup>2</sup> Jiron JM,<sup>2</sup> Sedlinsky C,<sup>1</sup> Schurman L,<sup>1</sup> McCarthy AD<sup>1</sup>

1. *Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Fac. Cs. Exactas, UNLP, La Plata, Argentina.* 2. *Department of Physiological Sciences, University of Florida, Gainesville, USA.*

El control del síndrome metabólico (SM) frecuentemente incluye un tratamiento con fármacos insulino-sensibilizantes como la metformina (MET). Recientemente hemos encontrado que el SM experimental disminuye a largo plazo el potencial osteogénico de las células progenitoras de médula ósea (CPMO), lo cual puede ser prevenido por un cotratamiento con MET. Sin embargo, también observamos que un tratamiento prolongado con MET en ausencia de SM induce alteraciones en el potencial osteogénico de las CPMO, y modula su expresión génica con un incremento en la relación RANKL/OPG. El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos a largo plazo del SM experimental y un tratamiento con MET, sobre la microarquitectura y biomecánica ósea. Se usaron 46 ratas Wistar machos jóvenes divididas en 5 grupos (n= 8-10): B (basal, sacrificados al inicio del experimento), C (control, solo agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en el agua de bebida), F (20% de fructosa en el agua de bebida) y FM (fructosa+MET). Los tratamientos se continuaron por 3 meses, luego de lo cual se tomaron muestras de sangre antes del sacrificio de los animales. Adicionalmente, a todos los animales se les realizó doble marca con fluorocromo 4 y 10 días preeutanasia. Se disecaron: a) 2da. vértebra lumbar y tibia izquierda para histomorfometría estática (volumen de hueso trabecular relativo; área, espesor y espaciado trabecular; recuento de osteoblastos, osteoclastos y superficie erosionada), histomorfometría dinámica (superficie de mineralización relativa; tasa de aposición de mineral; tasa de formación ósea relativa) y pQCT (CMO cortical y trabecular, DMO cortical y trabecular, espesor cortical, circunferencia del endostio, circunferencia del periostio) y b) fémur derecho para estudios biomecánicos (rigidez; módulo elástico;



flexión, carga y trabajo a ruptura; momento de inercia). Luego de 3 meses de tratamiento se observó un incremento en la glucemia y trigliceridemia en el grupo F (vs. C) compatible con el desarrollo de SM, que fue prevenido por el tratamiento con MET (grupo FM). Al comparar los parámetros óseos de los grupos F y C, no se encontraron entre ellos diferencias significativas para ninguno de los huesos evaluados. Sin embargo, todos los animales tratados con MET (grupos M y FM) mostraron alteraciones en la tibia respecto del grupo C, observándose: a) una disminución significativa en el volumen de hueso trabecular relativo (para M y FM: 80% y 84% de C,  $p < 0,05$ ), en el área trabecular (81% y 82% de C,  $p < 0,05$ ), en el espesor de trabéculas (86% y 87% de C,  $p < 0,05$ ), en el CMO total (89% y 90% de C,  $p < 0,05$ ) y trabecular (52% y 50% de C,  $p < 0,001$ ) y en la DMO trabecular (58% y 57% de C,  $p < 0,01$ ) y b) un aumento significativo del espaciado trabecular (122% y 121% de C,  $p < 0,05$ ) y de la superficie trabecular erosionada (128% y 140% de C,  $p < 0,01$ ). Los estudios de histomorfometría dinámica (tibia y vértebras L2) y biomecánicos (fémur) no arrojaron diferencias significativas para ninguno de los cinco grupos experimentales. Este modelo de ratas con SM inducido por fructosa no induce alteraciones biomecánicas óseas a largo plazo, ni cambios detectables por histomorfometría estática o dinámica. Sin embargo, un tratamiento prolongado con MET (en presencia de SM o en su ausencia) se asocia con alteraciones en la microarquitectura del hueso esponjoso apendicular (posiblemente secundario a un incremento en la resorción trabecular) que no parecen afectar su comportamiento biomecánico.

#### **CL8. Hipofosfatemia crónica: una forma rara de presentación en pediatría**

Arrogocés C, Brenzoni L,<sup>1</sup> Zanchetta MB,<sup>2</sup> Núñez S,<sup>2</sup> Mollerach AM,<sup>3</sup> Rozenfeld P,<sup>4</sup> Faccio F,<sup>5</sup> Fleurquin M,<sup>5</sup> Cassinelli H<sup>1</sup>

1. Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá, División de Endocrinología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. 2. IDIM, Cátedra de Osteología Universidad del Salvador. 3. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. 4. IIFP-Fac. de Cs. Exactas-UNLP-CONICET, La Plata. 5. Dto. Imágenes San Gerónimo, Pcia. de Santa Fe.

La osteomalacia inducida por tumor (TIO) es una entidad paraneoplásica rara, causada por tumores que secretan el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que resulta en pérdida renal de fosfato generando hipofosfatemia crónica, alteración del metabolismo de la vitamina D y raquitismo u osteomalacia. TIO se ha descrito principalmente en adultos con tumores mesenquimales pequeños, pero su incidencia en pediatría es muy poco frecuente. La localización de los tumores responsables puede ser bastante difícil, ya que la gran mayoría son muy pequeños y pueden estar en cualquier parte del cuerpo. Por ende, el retraso en el diagnóstico de TIO es común en la práctica clínica. Presentamos un caso de TIO en una niña que comienza a los 9 años con dolores osteoarticulares, impotencia funcional progresiva, debilidad muscular e hipotonía marcada a predominio proximal, retraso de crecimiento y deformaciones de sus extremidades, con hallazgos radiográficos típicos de raquitismo. El laboratorio mostró hipofosfatemia marcada: P 2,0 mg/dl (VN: 4-6,5), FAL elevada: 592 U/L (VN: 50-300), función renal normal, creat. plasmática 0,38 mg/dl (VN: 0,5-1,0), 25OH vitamina D normal: 24 ng/dl (VN:  $>20$ ), PTH normal: 54 pg/ml (VN: hasta 70), beta *cross laps* elevados: 1903 pg/ml (VN: 144-1202), FGF-23 aumentado: 282,19 mg/dl (VN: hasta 134), RTP disminuida 85% (VN:  $90 \pm 5$ ). DMO por DXA de cuerpo total menos la cabeza (Lunar) muestra un Z-score de -4,2. Se efectúa tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme CT) para evaluar microarquitectura ósea de radio/tibia, que muestra una severa alteración de microestructura, a predominio trabecular. Se interpreta como raquitismo hipofosfatémico, y se comienza tratamiento con sales de fosfato y calcitriol, que no produce una mejoría del cuadro clínico. Con sospecha de cuadro de TIO, luego de 4 años se

efectúa PET/CT corporal total: sin evidencia de lesiones con hipermetabolismo que sugieran patología oncológica. Seis meses después se decide revalorar dicho estudio y se encuentra lesión captante de tercio proximal de tibia. Para confirmar dicho hallazgo se efectúa una RMN de dicha zona donde se informa lesión que se ubica en la región posterior de la metáfisis y epífisis tibial; los hallazgos podrían estar en relación con tumor secretor de FGF23, dados los antecedentes y analítica del paciente. Este caso ilustra la aparición de este raro síndrome paraneoplásico en niños y adolescentes, y se suma a nuestro conocimiento sobre las manifestaciones y evolución clínica, radiológica, y los hallazgos patológicos asociados con el TIO en pediatría.

### **CL9. ¿Es la sarcopenia un factor de riesgo para la ruptura del manguito rotador?**

Atala NA, Bongiovanni SL, Galich AM, Rossi LA, Tanoira I, Bruchmann MG, Ranalletta M  
*Hospital Italiano de Buenos Aires.*

La sarcopenia se define como la pérdida de masa y fuerza muscular en contexto del envejecimiento. Su prevalencia puede alcanzar hasta el 24% en la población mayor de 65 años. Actualmente se considera un factor de riesgo independiente para caídas y fracturas, discapacidad, complicaciones posoperatorias y mortalidad. Se ha demostrado que el desarrollo de rupturas del manguito rotador está influenciado por enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipotiroidismo y osteoporosis. Por lo tanto, es posible que el desarrollo de estas lesiones pueda tener, también, una relación con la presencia de sarcopenia. A nuestro entender, actualmente hay escasa información disponible sobre esta posible correlación y, dado que la prevalencia de sarcopenia y patología del manguito rotador es tan alta en la población general, creemos que es necesario definir los riesgos y las asociaciones relacionadas con ellos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de sarcopenia en pacientes con ruptura del manguito rotador y sin ella para determinar si se puede considerar un factor de riesgo para esta afección. Material y métodos: estudio prospectivo de casos y controles. Entre mayo de 2017 y mayo de 2018 se evaluaron 106 pacientes que se dividieron en dos grupos. El grupo 1 (casos) incluyó 53 pacientes consecutivos con rupturas sintomáticas crónicas del manguito rotador de espesor completo (edad media, 72±5 años) y el grupo 2 (controles) incluyó a 53 pacientes de la misma edad y sexo (edad media, 71±6 años). El índice de sarcopenia se evaluó mediante tres criterios: masa músculo-esquelética, fuerza muscular y velocidad de la marcha. La patología del manguito rotador se evaluó con resonancia magnética nuclear en todos los pacientes. Resultados: no se encontraron diferencias significativas en los datos basales y factores demográficos entre ambos grupos, a excepción del hábito de fumar ( $p=0,02$ ). La prevalencia de sarcopenia no presentó diferencias significativas entre los grupos, así como tampoco lo hizo la velocidad de marcha, fuerza muscular ni el índice de masa músculo-esquelética ( $p=0,15$ ,  $0,99$  y  $0,9$ , respectivamente). Discusión: hasta la fecha, solo un estudio publicado investigó la correlación entre sarcopenia y el desarrollo de rupturas del manguito rotador. Chung y col. concluyeron que el grado de sarcopenia es más grave en pacientes con rupturas crónicas sintomáticas del manguito rotador. Este estudio presenta varias limitaciones que afectan la interpretación de dichos resultados. En nuestro estudio no se encontró una asociación entre sarcopenia y la presencia de rupturas del manguito rotador al comparar una población de la misma edad y sexo. Por lo tanto creemos que la correlación entre estas dos patologías no se ha demostrado aún y sigue siendo solo una teoría. Conclusión: la prevalencia de sarcopenia en pacientes con ruptura del manguito rotador fue similar en comparación con una población de control apareada por edad y sexo. Por lo tanto, con estos resultados, no podemos considerar la sarcopenia como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de rupturas del manguito rotador.

**CL10. Evaluación de asimetrías en densidad mineral ósea (DMO), contenido mineral óseo (CMO) y masa magra como consecuencia de la dominancia por lateralidad fisiológica**Brance ML,<sup>1</sup> Di Gregorio S,<sup>2</sup> Del Río Barquero L<sup>2</sup>1. *Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario.* 2. *Cetir/Ascires, Barcelona, España.*

Introducción: las diferencias de DMO, CMO y masa magra (MM) consecutivas a dominancia por lateralidad entre las extremidades aún no están bien establecidas en sujetos sanos. Objetivo: evaluar las asimetrías de la DMO, la CMO y la MM entre los miembros superiores e inferiores en sujetos sanos para establecer valores de corte como criterio diagnóstico de asimetría patológica. Metodología: se incluyeron mediciones DXA de cuerpo entero de 857 sujetos sanos  $\geq 20$  años, medidas con Lunar iDXA®. Variables analizadas: DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), CMO (g) y MM (g) en ambas extremidades superiores (EES) e inferiores (EEI). Se categorizó a la población por sexo y edad (décadas D20, D30, D40, D50, D60, D70-80) y dominancia (no dominante -ND- y dominante -D-). Los resultados se expresaron como porcentaje (%) de diferencia media entre regiones dominantes y no dominantes. Se realizó t-test para establecer diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Resultados: en mujeres en miembros superiores el  $\Delta\text{DMO}$  fue de 3,72% (ND DMO: 0,621 vs. D: 0,645,  $p < 0,0001$ );  $\Delta\text{CMO}$ : 5,33% (ND 128 vs. D: 135,  $p < 0,0001$ ). En miembros inferiores, el  $\Delta\text{DMO}$ : 0,47%, (ND DMO: 1,051 vs. D: 1,056,  $p < 0,0001$ );  $\Delta\text{CMO}$ : 0,77% (ND: 363 vs. D: 366,  $p < 0,0001$ ). En extremidades superiores en hombres, el  $\Delta\text{DMO}$  fue de 3,52% (ND: 0,777 vs. D: 0,806,  $p < 0,0001$ );  $\Delta\text{CMO}$ : 4,65%, ND 204 vs. D: 215,  $p < 0,0001$ ). En miembros inferiores, el  $\Delta\text{DMO}$  fue de 0,22% (ND DMO: 1,302 vs. D: 1,305,  $p = \text{ns}$ );  $\Delta\text{CMO}$ : 0,45% (ND DMO: 548 vs. D: 549,  $p = \text{ns}$ ). Se hallaron diferencias en ambos miembros superiores en todas las décadas en ambos sexos en DMO y CMO. La máxima diferencia para DMO y CMO en ambos sexos fue hallada en la década de los 20 en miembros superiores: mujeres DMO: %D 4,3%, hombres DMO: %D 4,1%; mujeres CMO: %D 5,1%. La mayor diferencia en MM fue encontrada a partir de la década del 60. Los resultados más amplios en cada una de las variables en las regiones evaluadas fueron los siguientes: EES:  $\Delta\text{DMO}$ : 5%;  $\Delta\text{BMC}$ : 6,9%;  $\Delta\text{MM}$ : 6,18%; EEI: CMO: 2,86%. MM: 4,10%. Conclusión: la asimetría fisiológica por dominancia de lateralidad es observada principalmente en miembros superiores. El conocimiento de los valores fisiológicos de asimetría nos permitiría evaluar de forma adecuada aquellas patologías que cursan con desmineralización focal y nos permitiría realizar su control evolutivo.

**CL11. Evaluación densitométrica de pies y manos: descripción de una nueva técnica**

Abdala R, Mana D, Dalto J, Sesta M, Zanchetta MB

*Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM) – Universidad del Salvador*

Introducción y objetivos: el estudio de la densidad mineral ósea (DMO) por medio de la absorciometría por doble haz de rayos X (DXA) ha sido de utilidad en la evaluación de la pérdida ósea relacionada con patologías que afectan en forma unilateral a manos o pies, como el síndrome doloroso regional complejo, accidentes cerebrovasculares o fracturas. Muchas de ellas provocan desmineralización localizada o parcheada, por lo que la medición en una zona limitada podría no reflejar la pérdida ósea en su magnitud. Está descrita una diferencia densitométrica entre la mano dominante y la contralateral, no siendo tan clara dicha diferencia en los pies. El objetivo de nuestro trabajo fue cuantificar las diferencias densitométricas y del contenido mineral óseo entre ambas manos y pies en pacientes sanos, de ambos sexos, con 2 diferentes técnicas de DXA. Material y métodos: se reclutaron sujetos sanos que cumplieran los criterios de inclusión: sin antecedentes de patologías focales o fracturas de ambos miembros ni de inmovilización en los últimos 12 meses. Para la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) y del contenido mineral óseo (CMO, g) de ambas manos y ambos pies se utilizó un equipo Lunar Prodigy 2018 software versión

17<sup>®</sup>. Se utilizaron dos métodos: 1) análisis total de mano y pie y 2) análisis de 2 regiones de interés (ROI). En el análisis de las manos completas se utilizó un ROI principal y como límite se estableció la articulación de la muñeca. En los pies se utilizó el *software* de mano y se midió hasta la articulación tibioastragalina. Cuando se utilizaron 2 ROI regionales de la mano, el ROI 1 fue colocado en el 3<sup>er</sup> metacarpiano y tuvo una superficie de 0,5 cm de ancho por 1 cm de largo, mientras que el ROI 2 se ubicó en el 1<sup>er</sup> metacarpiano, con un área de 0,5 × 0,5 cm. En los pies, el ROI 1 se localizó en calcáneo, que midió 2 × 2 cm, mientras que el ROI 2 se localizó en astrágalo con una superficie de 1 × 1 cm. Resultados: fueron analizados los datos de 29 mujeres y 11 hombres. La edad promedio fue de 44,3 años (24 a 66). La DMO de la mano completa dominante fue de 0,407 g/cm<sup>2</sup> (intervalo de confianza -IC- 0,390-0,420), mientras que la no dominante fue de 0,394 (IC 0,380-0,411) con una diferencia entre ambas de 3,2±3,3% (p<0,0001). El CMO de la mano dominante fue de 29,5 g (IC 27,7-31,4) y la no dominante 28,5 (IC 26,6-30,4), y la diferencia fue de 3,53±4,29% (p<0,0001). En las mujeres esta diferencia fue de similar magnitud (DMO 3,3 y CMO 4,1%, p<0,0001 para ambas), mientras que los hombres mostraban una diferencia (DMO 3,6 y CMO 2%), pero solo con significancia estadística en la DMO. En relación con los pies completos, no encontramos diferencias significativas en la DMO (0,78%) ni en el CMO (-0,21%). En el estudio de los ROI 1 y 2 de las manos, la DMO mostró diferencia significativa en ambos (3% y 4,8%), mientras que el CMO solo mostró diferencia significativa en el ROI 1 (5,4%). Los ROI 1 y 2 de los pies no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la DMO (-1,2 y -2,4) ni en el CMO (-1,6 y -3,2). Conclusiones: en pacientes sanos, el estudio densitométrico de las manos mostró las diferencias relacionadas con la lateralidad tanto en la medición de la mano completa como en la medición utilizando 2 ROI. En los pies no se pudo evidenciar tal diferencia con ninguno de los dos métodos. Para aquellas patologías desmineralizantes que comprometan la extremidad completa, cualquiera de los dos métodos podrá ponerlo en evidencia, pero en aquellas enfermedades con compromiso parcial de la mano o del pie, la medición completa de la extremidad podría resultar de mayor utilidad para evidenciar diferencias.

#### **CL12. Utilidad clínica de la valoración focal de la DMO en pacientes con distrofia simpática refleja.**

Di Gregorio S,<sup>1</sup> Brance ML,<sup>2</sup> Minoves M,<sup>1</sup> Ponce A,<sup>1</sup> Del Río Barquero L<sup>1</sup>

1. *Cetir/Ascires, Barcelona, España.* 2. *Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario.*

Introducción: la distrofia simpática refleja es un complejo doloroso que afecta la parte distal de las extremidades; puede estar asociada con un complejo de signos y síntomas que resultan en la disfuncionalidad motora asociada con osteoporosis regional. El centellograma óseo en tres fases constituye un estudio complementario utilizado en esta entidad. Objetivo: evaluar la utilidad clínica de la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO), medidos por DXA en pacientes con distrofia simpática-refleja (DSR). Pacientes y métodos: se incluyeron 39 pacientes con DSR a los cuales se les realizó DXA de cuerpo entero con equipo iDXA. La región afectada fue comparada con la contralateral no afectada mediante un ROI específico. Asimismo, se incluyó un análisis manual de la articulación más cercana de extremidad afectada y se comparó con la contralateral. Se realizó, al mismo tiempo, un centellograma óseo en tres fases. Se obtuvieron datos del evento causante, las características clínicas y tiempo de evolución. En base a estudios previos se tomó como criterio diagnóstico de asimetría BMC ≥3% para miembros inferiores y ≥10% para los miembros superiores. Los cambios en BMC de las extremidades superiores entre 5-10% fueron considerados como probables. Resultados: se incluyeron mujeres (n=25) y hombres (n=14). Los sitios afectados fueron: muñecas (57,9%), tobillos (7,9%), pies (7,9%) y otros (26,3%). El tiempo medio entre el evento óseo y la exploración fue de 4 meses en pacientes sin cambios en la DMO focal (35%) y de 6,5 meses en pacientes con cambios significativos en la DMO focal (65%) en comparación con su extremidad contralateral. El BMC



fue -17,6% y el BMD -11,8% en la región afectada, mientras que BMC fue -11,5% y la BMD fue -8,3% en la extremidad total. La concordancia diagnóstica entre DXA y centellograma óseo fue de 32/39 (82%). Concordancia DXA y parámetros clínicos: 32/39 (82,1%). Concordancia parámetros clínicos y centellograma óseo 29/39 (74,3%). Conclusión: la DXA es útil para la evaluación de la pérdida ósea unilateral causada por DSR. Permite cuantificar cambios evolutivos de la enfermedad y de las estrategias terapéuticas.

### **CL13. Alteraciones óseas en el síndrome metabólico experimental: efecto de un antioxidante natural**

Rivoira MA,<sup>1</sup> Rigalli A,<sup>2</sup> Corball L,<sup>1</sup> Tolosa de Talamoni NG,<sup>1</sup> Rodríguez VA<sup>1</sup>

1. *Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-UNC).* 2. *Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Argentina.*

La administración de una dieta rica en fructosa (FRD) produce perturbaciones metabólicas características del síndrome metabólico (SM). Recientemente hemos demostrado que una FRD inhibe la absorción intestinal de calcio (Ca) y que la naringina (NAR), antioxidante natural, evita dicha disminución. El objetivo de este trabajo fue conocer el efecto de NAR sobre las alteraciones óseas en ratas que consumen FRD. Ratas Wistar machos adultas se dividieron en: 1) controles; 2) tratadas con FRD al 10% (P/V) en el agua de bebida durante 30 días; 3) tratadas con FRD y con 40 mg NAR/kg de peso corporal por 30 días. Los parámetros histomorfométricos se midieron en fémur distal y tibia proximal. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en la región cortical y trabecular de fémur. Se evaluó el estrés oxidativo en médula ósea de fémur. En secciones histológicas de tibia se realizó el conteo de adipocitos y osteocitos. La osteocalcina (OCN) se midió en suero y en secciones tisulares de tibia por inmunohistoquímica. Se empleó ANOVA/Bonferroni para análisis estadístico. Los resultados mostraron que los niveles de OCN sérica fueron menores en ratas tratadas con FRD comparados con los de las controles, y el tratamiento con NAR normalizó esos valores. Las tibias proximales de los animales FRD presentaron menor volumen óseo, menor espesor trabecular y aumento de los espacios intertrabeculares con respecto a los de los animales controles. El tratamiento con NAR normalizó los parámetros histomorfométricos alterados. En fémures distales, NAR aumentó el número de trabéculas. El análisis histológico de las tibias reveló aumento significativo en el número de adipocitos y disminución en el número de osteocitos en ratas FRD, efectos que desaparecieron con el tratamiento con NAR. El número de células OCN (+) fue menor en las ratas FRD en comparación con el de los controles. El tratamiento con NAR normalizó este parámetro. En médula ósea de ratas FRD, el contenido de GSH total fue similar al de los controles, los niveles de  $\cdot\text{O}_2^-$  se incrementaron y la actividad de catalasa disminuyó. La administración de NAR a ratas FRD incrementó el GSH total y disminuyó la actividad de catalasa, pero no afectó el contenido de  $\cdot\text{O}_2^-$ . En cuanto a la DMO, las ratas FRD presentaron menores valores que los controles en las dos regiones de estudio, efectos que se normalizaron con el tratamiento con NAR. En conclusión, la NAR evita las alteraciones óseas producidas por FRD. La normalización de la DMO y de los niveles séricos y tisulares de OCN, la disminución en el número de adipocitos y el aumento de osteocitos sugieren que NAR sería un posible protector del hueso en el SM.

### **CL14. Medicamentos psicotrópicos e inhibidores de bomba de protones, y el riesgo de fracturas en el ensayo clínico VERO de teriparatida vs. risedronato**

Kendler DL,<sup>1</sup> Marín F,<sup>2</sup> Geusens P,<sup>3</sup> Lespessailles E,<sup>4</sup> López-Romero P,<sup>2</sup> Body JJ,<sup>5</sup> Minisola S,<sup>6</sup> Florez S (presentador no autor)<sup>7</sup>

1. *Universidad de Columbia Británica, Canadá.* 2. *Centro de Investigación Lilly de Europa, España.* 3. *Centro Médico de la Universidad de Maastricht, Países Bajos.* 4. *Hospital Regional, Universidad de Orleans,*

Francia. 5. *CHU Brugmann, Bélgica*. 6. *Universidad de la Sapienza Roma, Italia*. 7. *Eli Lilly Interamerica Inc, Colombia*.

Introducción: analizar los efectos de medicamentos concomitantes asociados con mayor riesgo de baja masa ósea y fracturas. Métodos: 1360 mujeres posmenopáusicas con al menos 2 fracturas vertebrales (VFX) moderadas o una severa y un puntaje en DMO *T-score*  $\leq -1,5$  recibieron teriparatida SC diaria (TPTD, 20  $\mu\text{g}$ ) o risedronato oral semanal (RIS, 35 mg) en un ensayo clínico a 2 años. Modelos de regresión logística y regresión de Cox de riesgos proporcionales analizaron la modificación del efecto del tratamiento por medicamentos psicotrópicos: hipnóticos, benzodiazepinas y antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o norepinefrina: SSRI y SNRI) e inhibidores de bomba de protones (PPI). La asociación de estos medicamentos con mayor riesgo de fracturas incidentales también fue analizada. Resultados: de 1360 sujetos, 406, 347 y 176 sujetos tomaron PPI, benzodiazepinas/hipnóticos y SSRI/SNRI, respectivamente. Para todos los parámetros de evaluación de fractura, la reducción superior de riesgo de TPTD vs. RIS no difiere significativamente en las categorías de los medicamentos psicotrópicos. El riesgo de nuevas VFX fue mayor en los usuarios de PPIs que en los no usuarios (RR=1,70;  $p=0,0141$ ) independientemente de los tratamientos del estudio, pero no fue mayor para NVFs. Las benzodiazepinas y otros medicamentos hipnóticos incrementaron el riesgo de fracturas clínicas (HR 1,79;  $p=0,0109$ ) y NVFs (HR 2,12;  $p=0,0041$ ). Incrementos similares se observaron en los usuarios de SSRI o SNRI [fracturas clínicas (HR 1,84;  $p=0,0232$ ); NVF (HR 2,19;  $p=0,0089$ )]. Conclusión: la eficacia superior de TPTD vs. RIS fue consistente en sujetos que tomaban medicamentos psicotrópicos. El uso de PPI mostró un mayor riesgo de fractura con RIS vs. TPTD. Este trabajo fue presentado en IOF/ESCEO *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Disease* 2019.

#### **CL15. El tratamiento con bifosfonatos previene la pérdida ósea asociada a la suspensión del denosumab**

Zanchetta MB,<sup>1</sup> Pelegrin C,<sup>1</sup> Silveira F,<sup>1</sup> Bogado C,<sup>1</sup> Salerni H,<sup>2</sup> Costanzo P<sup>2</sup>

1. *IDIM, cátedra de Osteología, Universidad del Salvador*. 2. *Cicemo, Buenos Aires, Argentina*

La discontinuación del denosumab (Dmab) se asocia a una pérdida ósea significativa. En algunos casos incluso se han descrito fracturas vertebrales múltiples. El tratamiento con bifosfonatos se ha recomendado para evitar este proceso, pero pocos estudios hasta el momento han confirmado su utilidad en este contexto. Objetivo: comparar la masa mineral ósea y los marcadores de recambio óseo entre un grupo de pacientes que recibieron bifosfonatos luego de suspender denosumab y un grupo que no los recibió. Material y métodos: un grupo de mujeres posmenopáusicas que recibieron al menos dos dosis consecutivas de denosumab y luego lo suspendieron fueron incluidas en este estudio observacional. Se dividieron en dos grupos según hubieran recibido bifosfonatos o no (grupo tratado versus grupo no tratado). Las decisiones de tratamiento fueron realizadas por sus médicos de cabecera. A todas las pacientes se les realizó DXA (Lunar Prodigy Advance, software 13.6) y medición de los marcadores de recambio óseo (C-telopéptidos -CTx- y osteocalcina) de manera basal (+6 meses luego de la última dosis de Dmab) y anual (+18 meses luego de Dmab). Resultados: 98 mujeres posmenopáusicas completaron el primer año de seguimiento: 65 del grupo no tratado y 33 del grupo tratado (24 zoledronato IV; 2 risedronato oral y 7 ibandronato oral). No había diferencias significativas en edad, altura, o IMC entre los grupos (grupo sin tratamiento: 69,5 $\pm$ 8,8 años, 1,57 $\pm$ 0,07 m; 25,1 $\pm$ 3,6 kg/m<sup>2</sup> versus 69,4 $\pm$ 9,0 años; 1,61 $\pm$ 0,04 m, 24,1 $\pm$ 2,5 kg/m<sup>2</sup>). El tiempo medio de tratamiento con bifosfonatos era 2,33 años. En el grupo no tratado se observó una reducción significativa de la DMO en columna lumbar (-4,1 $\pm$ 6%;  $p<0,01$ ) y cuello femoral (-3,3 $\pm$ 5,4%  $p<0,01$ ). En el grupo tratado, la DMO de columna lumbar también disminuyó significativamente (-3,3 $\pm$  4,5%,  $p=0,05$ ) pero no la de cuello femoral (0,1 $\pm$ 4,3%,  $p=0,25$ ). Luego de suspender Dmab, los marcadores de recambio aumentaron signifi-



cativamente en ambos grupos pero en un menor grado en el grupo tratado; las diferencias entre los grupos fueron significativas. Ningún paciente en el grupo tratado presentó fracturas pero dos pacientes del grupo no tratado presentaron fracturas vertebrales (una paciente presentó una fractura asintomática y otra dos fracturas clínicas). Conclusión: en este estudio observamos que los bifosfonatos disminuyen la pérdida ósea que se produce luego de la suspensión del Dmab, especialmente en la cadera. Además atenúan el “rebote” de los marcadores de resorción. Es esencial aumentar la conciencia médica sobre la necesidad de recomendar un bifosfonato luego de suspender el tratamiento con Dmab.

### **CL16. Raquitismo hipofosfatémico familiar: descripción de 6 casos en edad adulta**

Giacoa E, Martínez T, Tormo S, Rodríguez P, Schiró L

*Hospital Posadas*

Introducción: el raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X (XLH) es una enfermedad genética que resulta de una mutación inactivante del gen PHEX. La mayoría de los casos presentan la forma familiar y un 20% son esporádicos. Su incidencia mundial es 1:20 000. Clínicamente se caracteriza por arqueamiento de miembros inferiores, baja estatura, abscesos dentales, pérdida de audición, dolores articulares y trastorno en la deambulación. El tratamiento convencional actual consiste en el aporte de sales de fósforo y calcitriol con el objetivo de prevenir la aparición lesiones sintomáticas. La evolución de la enfermedad y el tratamiento deterioran la calidad de vida de los pacientes. Objetivos: describir las características clínicas, número de fracturas y exámenes complementarios de pacientes seguidos en nuestro centro. Estimar la adherencia al tratamiento convencional. Material y métodos: se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 6 pacientes con diagnóstico de XLH. Se analizaron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), número de fracturas, deformidades óseas, requerimiento de cirugías correctivas (según radiología), calcemia, fosfatemia, PTH, fosfatasa alcalina ósea (FAO) medidos por quimioluminiscencia (QM) Beckman Coulter, vitamina D (25OHD) con QM Diasorin, *cross laps* (CTX) con IDS Elisa manual, reabsorción tubular de fósforo (RTP), índice calcio/creatinina en orina de 24 h (Cobas Roche®). Se aplicó la Escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index*) para medir funcionalidad física, dolor, rigidez (tomando: 0 como el peor y 96 como el mejor puntaje), utilizada en enfermedades musculoesqueléticas. Definimos adherencia si cumplió el 80% del tratamiento indicado de los últimos 12 meses. Para monitoreo de las complicaciones del tratamiento, se realizó ecografía renal (equipo Toshiba Xario®) y tomografía computarizada (TC) de encéfalo (equipo Toshiba Aquilion 16®). Análisis estadístico: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Resultados: se analizaron 6 pacientes del sexo femenino de  $42,6 \pm 15,9$  años, IMC  $34 \pm 7,3$  kg/m<sup>2</sup>, talla  $134,6 \pm 9,33$  cm. Tres de 6 (50%) pacientes presentaron fracturas y 6/6 (100%) deformidades óseas que requirieron en total 9 cirugías correctivas. Cinco de 6 (83%) presentaron pseudofracturas, 3/6 (50%) cifoescoliosis. Laboratorio: calcemia  $9,5 \pm 0,2$  mg/dl, fosfatemia  $2,11 \pm 0,5$  mg/dl, PTH  $90,2 \pm 26,7$  pg/ml, 25OHD  $32,5 \pm 13,2$  ng/ml, índice calcio/creatinina urinaria  $0,16 \pm 0,09$ , RTP  $65,3 \pm 24,1\%$ , FAO  $28,6 \pm 5$  UI/l, CTX  $547 \pm 339$  pg/ml. La escala de WOMAC fue de  $36 \pm 25,3$ . Cuatro de 6 (66%) no cumplían el tratamiento convencional de manera adecuada. Complicaciones atribuidas a los fármacos: 2/6 (25%) con nefrocalcinosis y litiasis renal por ecografía. No se registraron calcificaciones cerebrales por TC. Conclusión: en las pacientes estudiadas encontramos un marcado deterioro de la funcionalidad física debido al alto porcentaje de deformidades óseas (100%) y fracturas (50%). Los valores de fosfatemia permanecieron bajos, con una reabsorción tubular de fósforo disminuida, quizá reflejo de una adherencia irregular al seguimiento y tratamiento. Nos parece importante remarcar en esta población de pacientes el diagnóstico precoz, el seguimiento y el tratamiento multidisciplinario desde la infancia hasta la adultez para garantizar una mejor calidad de vida.

### **CL17. Mujeres jóvenes con baja masa ósea: ¿puede la microarquitectura ósea discriminar entre aquellas con fracturas y sin ellas?**

Longobardi V, Zanchetta MB, Bogado C, Silveira F, Zanchetta JR

*IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador.*

Introducción: si bien el diagnóstico de osteoporosis suele realizarse por densitometría (DXA), la densidad mineral ósea (DMO) no siempre refleja con precisión el riesgo de fractura. La baja masa ósea en la población joven puede no reflejar la calidad ósea, con la posibilidad de sobreestimar el riesgo de fracturas, como por ejemplo cuando no se ha alcanzado el pico de masa ósea o cuando el tamaño óseo es pequeño. La evaluación *in vivo* de la microarquitectura ósea por tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) ha demostrado predecir riesgo de fracturas por fragilidad, independientemente de la DXA. Objetivo: evaluar si la microarquitectura ósea evaluada por HR-pQCT puede discriminar entre mujeres premenopáusicas con baja masa ósea densitométrica ( $Z\text{-score} \leq -2$ ), con fracturas por fragilidad y sin ellas. Diseño: evaluamos en forma retrospectiva un grupo de mujeres premenopáusicas, que realizaron HR-pQCT de radio y tibia distal (Xtreme-CT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland), el cual fue solicitado como complemento de la evaluación clínica y densitométrica. A todas las pacientes se les realizó una entrevista evaluando factores de riesgo para osteoporosis, historial de fracturas, tratamientos concomitantes y DXA. Se excluyeron las pacientes con causas secundarias de osteoporosis y quienes recibieron tratamiento osteoactivo en algún momento de su vida. Comparamos 3 grupos de mujeres premenopáusicas: baja masa ósea con fracturas por fragilidad (grupo 1), baja masa ósea sin fracturas (grupo 2) y masa ósea dentro del rango esperado para la edad sin fracturas (grupo 3 o control). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante ANOVA de un factor, y por el test no paramétrico Kruskal-Wallis según la distribución de los datos. Resultados: se incluyeron 18 mujeres con baja masa ósea, 7 con fracturas por fragilidad y 11 sin fracturas, y 20 mujeres en el grupo control. El número de fracturas por fragilidad fue 11: 4 de muñeca, 3 vertebrales, 2 costales y 2 tibiales (2 pacientes tuvieron más de una fractura). Los 3 grupos fueron similares en edad, peso, talla e IMC ( $p=ns$ ). La edad (media $\pm$ DS) para los grupos 1, 2 y 3 fue: 29,4 $\pm$ 9,3; 35,7 $\pm$ 7,6 y 35,9 $\pm$ 6,9 años, respectivamente ( $p=ns$ ). En la DXA, el  $Z\text{-score}$  (media $\pm$ DS) en columna lumbar para los grupos 1, 2 y 3 fue: -2,1 $\pm$ 0,8; -2,4 $\pm$ 0,6; -0,2 $\pm$ 1,0 ( $p<0,01$ ), y en cadera -2,0 $\pm$ 0,1; -2,1 $\pm$ 0,3; -0,6 $\pm$ 1,1, respectivamente ( $p<0,01$ ). En cuanto a los parámetros de HR-pQCT de radio, en el grupo 1 se observó menor densidad total y cortical, y menor grosor cortical y trabecular con respecto al grupo 2 ( $p<0,01$ ), así como con respecto al grupo control, sin diferencias entre el grupo 2 y el grupo control. En la tibia, si bien el grupo 1 tuvo menor densidad total y cortical, y menor grosor cortical y trabecular respecto de los grupos 2 y control, solo alcanzó significancia estadística respecto al grupo control ( $p<0,01$ ). Conclusión: en este grupo de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea, aquellas con fracturas por fragilidad mostraron deterioro significativo de la densidad volumétrica y la microarquitectura ósea. Seguimos trabajando en el estudio de mayor número de pacientes, para establecer el alcance de estas alteraciones tanto en el riesgo como en el tipo de fracturas en esta población, y así permitir la identificación e intervención temprana.

### **CL18. Producto lácteo que contiene galactooligosacáridos (GOS), obtenidos por fermentación de la lactosa, como herramienta para asegurar la salud ósea en individuos intolerantes**

Seijo M,<sup>1</sup> Bonanno MS,<sup>1</sup> Vénica C,<sup>2</sup> Pita Martín de Portela ML,<sup>3</sup> Bergamini C,<sup>2</sup> Wolf I,<sup>2</sup> Perotti MC,<sup>2</sup> Zeni S<sup>1</sup>  
 1. *Lab. Enf. Metabólicas Óseas-INIGEM/CONICET/UBA.* 2. *Inst. de Lactología Industrial UNL/CONICET, Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe. Argentina.* 3. *Cátedra de Nutrición. FFyB-UBA.*

Ciertos prebióticos naturales de la leche humana, como los GOS pueden incorporarse a productos lácteos (p. ej., yogur), por acción enzimática sobre la lactosa de la leche. Previamente evaluamos las



características funcionales de un yogur experimental desarrollado por el Instituto de Lactología Industrial de la Universidad Nacional del Litoral/CONICET. En el presente estudio evaluamos experimentalmente, utilizando dicho yogur, la absorción de calcio (AbsCa) y fósforo (AbsP) y la masa ósea durante el crecimiento normal. Ratas Wistar macho al destete ( $n=10$  por grupo) se dividieron en dos grupos que recibieron durante 30 días una dieta de control (C) AIN'93-G o el yogur experimental (E). Se midió el consumo de alimentos; peso corporal (PC); AbsCa y AbsP durante los últimos 3 días de la experiencia por metodología de balance. Al final de la experiencia se determinó el CMO de la tibia (TT) y las DMO de la columna lumbar (CL), de TT y tibia proximal (TPr). En intestino se evaluaron los cambios en la altura de las criptas y en el fémur se analizó el contenido de Ca y P. Se aplicó test de normalidad Shapiro-Wilk y de Levene, y se realizó test  $t$  de Student para determinar diferencias entre grupos mediante programa SPSS 19.0® para Windows, considerando significativo un  $p<0,05$ . Resultados: los resultados (E vs. C) se expresaron como media $\pm$ DE. El consumo de alimentos y el PC fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de AbsP fue significativamente mayor en el grupo E ( $86,6\pm 6,6$  vs.  $78,0\pm 7,1\%$ ;  $p<0,05$ ), y el porcentaje de la AbsCa –si bien fue mayor en el grupo E– no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $84,9\pm 2,2$  vs.  $80,0\pm 5,4\%$ ;  $p=0,062$ ). Las DMO de TT ( $0,246\pm 0,022$  vs.  $0,246\pm 0,018$  g/cm<sup>2</sup>), la DMO CL ( $0,250\pm 0,017$  vs.  $0,251\pm 0,019$  g/cm<sup>2</sup>) y el CMO de TT ( $0,029\pm 0,004$  vs.  $0,030\pm 0,014$  g) no mostraron diferencias significativas, en tanto que la DMO de TPr ( $0,303\pm 0,056$  vs.  $0,266\pm 0,018$  g/cm<sup>2</sup>;  $p<0,05$ ) fue significativamente mayor en el grupo E. La altura de las criptas intestinales fue mayor en el grupo E aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $212,59\pm 12,39$  vs.  $205,12\pm 21,27$   $\mu$ m;  $p=0,28$ ). El contenido de Ca y P el fémur no mostró diferencias significativas entre grupos. Conclusiones: estos resultados sugerirían que el producto funcional ensayado sería una herramienta óptima para lograr el pico de masa ósea adecuado, previniendo alteraciones óseas futuras, en individuos intolerantes a la lactosa. Subsidio PIP y UBACyT.

#### **CL19. Periostitis inducida por voriconazol**

Degrave AM, Diehl M, Buttazzoni M, Pereira TG, Aguirre A, Basquiera A, Scolnik M  
*Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear Hospital Italiano de Buenos Aires.*

La periostitis inducida por drogas es una entidad reconocida desde hace varios años. El voriconazol es un agente antifúngico triazólico muy empleado en la profilaxis y tratamiento de infecciones micóticas, patología prevalente entre pacientes inmunosuprimidos. Existe evidencia reciente en la literatura que documenta que la terapia prolongada con voriconazol puede causar periostitis difusa. Presentamos el caso clínico de una mujer con diagnóstico de periostitis difusa por voriconazol. Caso clínico: mujer de 42 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en junio de 2017. Se realizó un trasplante de médula ósea en diciembre de 2017. A los 5 meses postrasplante, intercorre con enfermedad de injerto contra huésped y micosis profunda por *Scedosporium apiospermum* con compromiso cerebral y pulmonar, por lo que inicia tratamiento con voriconazol. A los 9 meses de inicio de la terapia antifúngica, refiere artralgiás en manos, debilidad y dolor óseo generalizado. Al examen físico se constata la presencia de tumefacciones dolorosas en los dedos de ambas manos e impotencia funcional relativa. El estudio radiográfico mostró cambios morfológicos en las falanges y metacarpos, con predominio en la mano derecha, asociados a reacción perióstica severa y aumento de partes blandas. En el laboratorio se destaca el aumento de los marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina ósea  $191,8$   $\mu$ g/l -VR hasta  $22,6$ -, osteocalcina  $152$  ng/ml -VR  $11-46$ -, beta cross laps  $4,86$  ng/ml -VR hasta  $0,573$ -) y del fluoruro en orina de 24 h  $17,22$  mg/litro (VR  $< 3$  mg/litro). La calcemia, fosfatemia y creatininemia eran normales. La exploración esquelética corporal total con tomografía por emisión de positrones determinó la presencia de lesiones periósticas hipermetabólicas de crecimiento exofítico hacia partes blandas en múltiples estructuras óseas axiales

y apendiculares incluyendo escápulas, húmeros, cúbitos, radios, parrilla costal y fémures, compatibles con periostitis extensa. Por sospecha de periostitis inducida por voriconazol, se interrumpió su uso y se inició anfotericina B liposomal. Días después de discontinuar la terapia, los síntomas mejoraron y las anomalías radiográficas disminuyeron. Discusión: la periostitis inducida por voriconazol es una entidad de presentación infrecuente recientemente reportada en la literatura. El voriconazol es un compuesto con alto contenido de flúor en comparación con otros agentes antifúngicos de su misma clase. Se postula que el aporte excesivo de flúor presente en la molécula del voriconazol causaría una elevación de los niveles de fluoruro, con aumento de la actividad osteoblástica y la consiguiente formación de hueso perióstico. La historia de dolor óseo multifocal y asimétrico en pacientes bajo tratamiento crónico con voriconazol junto a la evidencia imagenológica de reacción perióstica difusa son sugestivos del diagnóstico. En la mayoría de los casos, los síntomas aparecen después de 6 a 21 meses de iniciado el tratamiento. Se han descrito niveles elevados de fluoruro en distintos reportes de casos de periostitis por voriconazol al igual que en nuestra paciente. La medición de fluoruro puede contribuir al diagnóstico precoz. Si bien la suspensión de la terapia consigue la mejoría sintomática en 2 a 21 días, las alteraciones radiológicas pueden persistir por años.

#### **CL20. Uso del anticuerpo monoclonal anti-FGF23 en el tratamiento de niños y adolescentes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X**

Cassinelli H,<sup>1</sup> Brenzoni L,<sup>1</sup> Alconcher L,<sup>2</sup> Forclaz V,<sup>3</sup> D'Amato V,<sup>3</sup> Rosenfeld P,<sup>4</sup> Bergadá I<sup>1</sup>

1. Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá, División de Endocrinología Hospital de Niños R. Gutiérrez. 2. Unidad de Nefrología Infantil HIG Penna, Bahía Blanca. 3 Endocrinología Infantil, Hospital Nacional Posadas. 4. IIFP Fac. Cs. Exactas, UNLP-CONICET, La Plata.

Antecedentes: la hipofosfatemia ligada al cromosoma X es la forma hereditaria más común de raquitismo en niños, trastorno causado por mutaciones en el PHEX, que conduce a una secreción elevada de FGF23, con pérdida renal de fosfato y la consiguiente hipofosfatemia, disminución de la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D, raquitismo u osteomalacia y baja estatura desproporcionada. El tratamiento convencional con sales de fosfato oral y vitamina D activa cura el raquitismo y previene la falla progresiva del crecimiento, pero en una proporción sustancial de pacientes el tratamiento no tiene éxito o está asociado con efectos adversos. Desde 2018, el burosumab, un anticuerpo monoclonal humano contra FGF23, fue aprobado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X. Objetivo: comunicar nuestra breve experiencia en la eficacia y seguridad del tratamiento con burosumab en niños y adolescentes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). Métodos y pacientes: se reclutaron ocho pacientes con XLH (5 varones) (5 prepúberes y 3 puberales Tanner IV) con un rango de edad de 2,9 a 16,2 años; 6/8 tienen antecedentes familiares de XLH; los dos restantes se confirmaron con estudio molecular. Todos suspendieron la terapia convencional al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento. El burosumab se administró cada 2 semanas SC durante 6 meses, en una dosis inicial de 0,8 mg/kg. Se evaluó la velocidad de crecimiento, score de gravedad del raquitismo de Thacher, dosaje plasmático en ayunas de calcio (mg/dl), fósforo (P, mg/dl), fosfatasa alcalina (FAL, UI/L), PTH (pg/dl), 25(OH)-vitamina D (ng/ml) y la reabsorción tubular de fosfato (RTP) (X±DE) basal, 3 y 6 meses de tratamiento. Resultados: todos los pacientes tenían una 25(OH)-vitamina D normal: 35,3±8,6 ng/ml al inicio de la terapia y mostraron una mejoría significativa del P, basal: 2,2±0,51, 3 meses: 3,24±0,43 y a los 6 meses 3,01±0,38 (p<0,005). El valor medio de FAL en suero disminuyó de 686,9±410,8 a 535,8±302,4 y 402,5±106,7 (p<0,05), respectivamente. La RTP se normalizó durante el tratamiento: 67,3±9, 86±3,1 y 86,9±6,1 (p<0,001). La severidad del raquitismo también mostró una mejora significativa: 4,0±2,0, 2,3±1,2 y 1,0±0,8 (p<0,005). Los niños no puberales aumentaron



su velocidad de crecimiento en forma significativa:  $3,7\pm 1,2$ ,  $7,0\pm 1,4$  y  $7,9\pm 2,0$  ( $p<0,05$ ). Los niveles séricos de calcio y PTH no mostraron ninguna modificación significativa. Conclusiones: 1) el tratamiento con burosumab restaura el metabolismo del fosfato, 2) el crecimiento y el score de gravedad del raquitismo mejoraron durante el tratamiento y 3) todos los pacientes mostraron un buen perfil de seguridad con efectos adversos solo leves.

### **CL21. Cambios en mediadores proinflamatorios involucrados en la mecanotransducción ósea modifican la reparación alveolar posexodoncia en un modelo de hiposialia en ratas**

Troncoso GR,<sup>1</sup> Balcárcel NB,<sup>1</sup> Bozzini C,<sup>1</sup> Conti MI,<sup>1</sup> Fernández-Solari J,<sup>1,3</sup> Elverdin JC,<sup>1</sup> Steimetz T,<sup>2</sup> Mohn CE<sup>1,3</sup>  
1. Cátedra de Fisiología, FOUBA. 2. Cátedra de Anatomía Patológica, FOUBA. 3. CONICET.

La mecanotransducción es el proceso por el cual las fuerzas físicas son convertidas en señales químicas, que luego son integradas en una respuesta celular. En el tejido óseo, la célula clave que interviene en la mecanotransducción es el osteocito. La reparación ósea es un evento que implica una interacción multicelular precisa y está influenciado por la interacción entre factores bioquímicos y biomecánicos. Las prostaglandinas (PG) y el óxido nítrico (ON) son moléculas proinflamatorias muy estudiadas en el tejido óseo, ya que se las considera importantes mediadores bioquímicos en la mecanotransducción temprana. La PGE2 también regula la expresión de esclerostina, molécula fuertemente involucrada en respuesta osteocitaria ante las fuerzas mecánicas. La saliva es un elemento clave en la curación de heridas bucales. En estudios previos hemos demostrado (Mohn et al., 2015) que la hiposialia afecta los tejidos involucrados en la reparación alveolar posexodoncia. Sin embargo, poco se conoce sobre la participación del osteocito en la reparación ósea alveolar. Objetivo: estudiar bioquímica, biomecánica e histomorfométricamente, el efecto de la submandibulectomía (SMx) en la reparación alveolar, centrados específicamente en los mediadores proinflamatorios tempranos de la mecanotransducción. Métodos: se utilizaron 48 ratas Wistar macho de 21 días de edad distribuidas en 2 grupos: SMx (GSMx) y Control (GC). El día 0 se realizó bajo anestesia la SMx bilateral a la mitad de las ratas y el día 7 la exodoncia bilateral del 1<sup>er</sup> molar inferior a la totalidad de las mismas. Se les dio alimento remojado en agua para formar una dieta blanda y disminuir el efecto mecánico por aumento de la masticación en ausencia de saliva. Se practicó la eutanasia en 4 tiempos representativos de la reparación tisular en días (d) (3d, 7d, 14d y 30d) (n=6), siguiendo las normas del CICUAL de la FOUBA. Con un *punch* de 2 mm Ø fue obtenido el tejido de reparación del alvéolo exodóntico para cuantificar los niveles de PGE2 (RIA) y la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (radioconversión). Un grupo de animales a tiempo final (30d n=10) fue destinado para realizar estudios histomorfométricos y de las propiedades biomecánicas del hueso. Los datos se analizaron con el programa InfoStat® mediante un ANOVA de una vía con test a posteriori de Tukey, o test *t* de Student para comparaciones entre 2 grupos. En los datos que no presentaron una distribución normal, se utilizó el test de Mann-Whitney. El nivel de significación fue  $p<0,05$ . Resultados: se muestran los resultados significativos de GC vs. GSMx como media±DE: PGE2 (pgPG/m) a los 3d  $733,3\pm 203,2$  vs.  $1841,2\pm 646,6$  y 30d  $216,4\pm 32,2$  vs.  $309,2\pm 52,5$ ; ON (pmol NO/min/mg prot) a los 3d  $21,2\pm 5,5$  vs.  $46,1\pm 22,2$  y a los 30d  $0,88\pm 0,8$  vs.  $2,03\pm 1,1$ . La histomorfometría a los 30d reveló: B.Ar/T.Ar ( $34,8\pm 3,3$  vs.  $58,4\pm 4,9$ ), Ob.Pm ( $25,3\pm 1,8$  vs.  $34,5\pm 2,6$ ), E.Pm ( $8346\pm 0,78$  vs.  $13,63 \pm 1,1$ ), N.Ot/mm<sup>2</sup> ( $2037\pm 73,03$  vs.  $2675\pm 92,13$ ), N.E.Lc/mm<sup>2</sup> ( $117,4\pm 52,6$  vs.  $624,7\pm 59,6$ ) Conclusión: la SMx provoca cambios en los niveles de PGE2 y ON que podrían conducir a una alteración de la mecanotransducción osteocitaria en la reparación ósea alveolar, dando lugar a la formación de un tejido con propiedades biomecánicas e histomorfométricas diferentes del control. Estudios futuros complementarios podrían dilucidar el efecto de la SMx sobre la función del osteocito en la reparación ósea posexodoncia. UBACYT 2018-2020 /159BA.

### **CL22. Biocompatibilidad posimplante de matrices fibrosas nanocompuestas electrohiladas de policaprolactona**

Missana, LR,<sup>1</sup> Moreno García MF,<sup>1</sup> García LA,<sup>2</sup> Aimone M,<sup>2</sup> Santiago O,<sup>2</sup> Melián Salerno EJ,<sup>2</sup> Camal Ruggieri IN,<sup>2</sup> Ramallo M,<sup>2</sup> Rivero G,<sup>3</sup> Abraham GA,<sup>3</sup> Feldman S<sup>1,4</sup>

1. FOUNT-Proimi-Conicet. 2. LABOATEM, Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes Fac. Cs. Médicas UNR. 3. INTEMA (UNMDP-CONICET) Mar del Plata. 4. CIUNR-CO-NICET.

La ingeniería de tejidos pretende generar estrategias que regeneren tejido perdido *de novo*. Estamos investigado la implementación de matrices (PCL-nHAp) electrohiladas basadas en poli(caprolactona) que se prepararon por mezclas de poli(caprolactona), poliéster biocompatible y biorreabsorbible, y partículas de nanohidroxiapatita, biocerámico bioactivo de estructura nanofibrosa. Nuestro objetivo fue considerar en un modelo *in vivo* si existía biocompatibilidad frente al implante de estas matrices. Se cortaron discos de 5,1 mm de diámetro de PCL-nHAp, se modificaron superficialmente para incrementar la hidrofiliidad por tratamiento alcalino y se esterilizaron con ácido peracético. Dieciocho conejos hembras (New Zealand, 4 meses de edad) se dividieron al azar en tres grupos (n=6) I, II y III. I y II se sometieron a lesión ósea femoral metafisaria de 3 mm de profundidad y 5 mm de diámetro con trefina estéril. Tratamiento anestésico: hidrocloreuro de ketamina, 35 mg/kg de peso, clorhidrato de xilazina en dosis de 18 mg/kg de peso y acepromazina maleato en dosis de 1 mg/kg de peso; tratamiento del dolor: tramadol, 6 mg/kg/día, IV, durante 3 días; tratamiento antibiótico: cefalexina 50 mg/kg/día por 3 días. I recibió implante PCL-nHAp, II no recibió implante alguno. Los animales del grupo III se dejaron como controles. La evolución clínica de los animales fue adecuada, sin afectaciones en la marcha, como previamente habíamos observado. Se realizaron estudios de recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y plaquetas, así como actividad de transaminasas (reactivos Wiener lab.). Los datos obtenidos al aplicar cada variable fueron procesados estadísticamente mediante programa computarizado infostat UNC. Se aplicó el test de Kruskal Wallis, a los efectos de analizar si había diferencias intergrupales en cada etapa, y el test de Wilcoxon para realizar comparaciones, en cada grupo, de los estados iniciales días 1, 15 y 90, pero no se observaron diferencias significativas intergrupales. Estudios histológicos realizados en muestras descalcificadas (4n) según técnicas convencionales mostraron lo siguiente: matriz de PCL-nHAp que presenta un aspecto corrugado, rodeada, desde el exterior hacia el interior: A. médula ósea hematopoyética con megacariocitos o grasa, con áreas congestivas. B. escasas trabéculas incipientemente formadas, de formas variadas. C. presencia de células gigantes multinucleadas, macrófagos y linfocitos, con áreas de hemorragia y congestión. Esta última capa de células inflamatorias combina diferentes niveles de densidad. Conclusión: desde un punto de vista bioquímico se puede observar una adecuada biocompatibilidad de la matriz, la que en su inminente proceso de degradación no ha afectado los parámetros estudiados. Histológicamente se observa una respuesta no tóxica y biológicamente activa, con niveles moderados de inflamación. Consideramos que periodos posimplante más prolongados permitirán conclusiones definitivas.

### **CL23. Los pacientes con fractura de ambas caderas tienden a repetir el tipo de la misma**

Claus Hermberg H,<sup>1</sup> Jorge F,<sup>2</sup> Tálamo F,<sup>2</sup> Sialle D,<sup>2</sup> Lozano Bullrich MP,<sup>1</sup> Boffa S<sup>3</sup>

1. Servicio de Endocrinología. 2. Servicio de Ortopedia y Traumatología. 3. Sección Densitometría Ósea. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Aproximadamente el 10% de los pacientes que sufrieron una fractura de cadera tienen un nuevo evento en la cadera contralateral en los próximos 5 a 10 años. El riesgo relativo de una segunda fractura es



2,4 en relación con la población en general. En este contexto, es de interés investigar si hay coincidencia en el tipo de ambas fracturas (cervical o transtrocanterica), pues podría sugerir dos mecanismos básicos en la etiología de las mismas. En el caso de no ser coincidentes podría interpretarse que, en el contexto de la predisposición a la fractura de cadera, esta ocurre en forma aleatoria en el tiempo (estocástica). Por el contrario, una coincidencia estadísticamente significativa indicaría que, además de la predisposición general, la competencia mecánica de la cadera o la configuración de la caída contribuirían a determinar el tipo de fractura. Objetivo: determinar la coincidencia o no del tipo de fractura, cervical (FC) o transtrocanterica (FTT), en pacientes que sufrieron fractura de ambas caderas. Materiales y métodos: entre las pacientes mujeres con fractura de cadera atendidas en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán entre enero de 2015 y mayo de 2019, se identificaron 22 que tuvieron previamente una fractura de cadera contralateral. En 18 casos se tuvo acceso a la imagen de la primera fractura. En los cuatro restantes se consideraron válidos el informe radiológico o los datos consignados en historia clínica. La evaluación de las imágenes y clasificación del tipo de fractura estuvo a cargo de 2 ortopedistas, especialistas en cirugía de cadera, de manera ciega. Hubo coincidencia en el 100% de las 110 imágenes evaluadas. Estadística: se calculó la proporción de fracturas coincidentes en su tipo y su intervalo de confianza (para una sola proporción). Además se determinó la mediana del intervalo entre ambas fracturas en meses. Resultados: 18 de 22 pacientes incurrieron en el mismo tipo de fractura que en la primera; proporción  $p=0,812$ , IC (95%): 0,657-0,979,  $p=0,0014$  (estadística z, rechaza la hipótesis de nulidad de proporción = 0,5). Nueve pacientes sufrieron la secuencia FTT/FTT, 9 pacientes la secuencia FC/FC, 2 pacientes la secuencia FTT/FC y 2 pacientes la secuencia FC/FTT. La mediana del intervalo entre fracturas fue 19,5 meses (rango: 3-118 meses). La mediana de edad de la primera fractura fue 83,5 años (rango: 68-91 años) y la mediana de edad de la segunda fractura fue 87 años (rango: 73-95 años). No hubo diferencias en la edad de las distintas secuencias de fractura. Conclusión: los pacientes que sufren dos fracturas de cadera tienden a repetir el tipo de la misma, lo que significa que no se producen en forma estocástica. Esto sugeriría que presentan ciertas características predisponentes para la repetición del tipo de fractura, relacionadas con la competencia mecánica de la cadera o la configuración de la caída.

#### **CL24. Efecto del índice de masa corporal sobre los valores de osteocalcina total y subcarboxilada en hombres adultos normoglucémicos**

Bonanno MS,<sup>1</sup> Brito GM,<sup>2</sup> Watson DZ,<sup>2</sup> Rey Saravia M,<sup>1</sup> Zago L,<sup>3</sup> González Infantino JC,<sup>4</sup> Oliveri MB,<sup>1</sup> Zeni SN<sup>1</sup>  
1. Laboratorio Osteopatías Metabólicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires. 2. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de La Matanza (UNLAM), Buenos Aires. 3. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. 4. Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires. Argentina.

Obesidad y osteoporosis son dos enfermedades crónicas ampliamente distribuidas que se encuentran interconectadas, ya que provienen de la desregulación de un precursor mesenquimal común. Ambas afectan la homeostasis de la glucosa dependiente de insulina, a través de osteocalcina (OCN) y leptina, mediante distintos mecanismos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre los niveles de OCN total (OCNt) y OCN subcarboxilada (OCNsc) en hombres adultos no diabéticos con sobrepeso y distintos grados de obesidad. Se incluyeron 33 hombres adultos no diabéticos con niveles normales de glucosa (80 a 110 mg/dl) y de hemoglobina A1c (HbA1c <5,7%), determinados por métodos de laboratorio habituales. Los hombres se dividieron según el IMC (29,6 a 49,4 kg/m<sup>2</sup>) en: sobrepeso (SP) y obesidad (OB) tipo(T) I, II o III. Los niveles de OCNt (ng/ml), OCNsc (ng/ml), leptina (ng/ml), insulina ( $\mu$ U/l) y CTX (ng/ml) fueron analizados por ELISA y los de 25 hidroxivitamina D (25OHD)

(ng/ml) por ensayo de competición proteica. Resultados (SP, OB TI, OB TII, OB TIII, respectivamente) (media±DE) letras diferentes indican diferencias significativas. Como se esperaba, los niveles séricos de leptina (21±19c, 19±11c, 27±11b, 41±22a) se incrementaron con el aumento del IMC ( $p<0,01$ ). La insulina (12,10±3,20b; 12,40±4,10b; 24,20±8,80a; 23,40±4,10a) fue mayor en OB TII y OB TIII respecto de SP y OB TI ( $p<0,05$ ). Dicho aumento fue acompañado por una tendencia al aumento en los niveles de glucemia, sugiriendo resistencia a la insulina, confirmada por el aumento en el HOMA-IR (datos no mostrados). Los niveles de OCNT (25,8±15,40a; 18,80±6,70b; 15,30±4,20c; 8,30±4,10d) disminuyeron con el aumento en el IMC. La OCNsc (3,98±0,73b; 4,49±1,09a; 4,81±1,22a; 4,31±0,59a) fue menor en SP que en obesos OB ( $p<0,01$ ). Este resultado podría interpretarse en forma similar a la leptina como presencia de resistencia a la OCNsc. El CTX (355±30a; 313±101b; 318±54b; 344±8b) fue mayor en SP respecto de obesidad ( $p<0,01$ ), sin encontrar diferencias en el CTX entre los tres grados de obesidad. Los menores niveles de 25OHD (21,20±2,40a; 20,70±6,80a; 22,30±7,90a; 16,80±2,80b) se observaron en la OB TIII, mientras que los tres grupos restantes no presentaron diferencias entre ellos. Conclusión: aunque los estudios deberán ampliarse para llegar a una conclusión definitiva, los resultados del presente estudio evidencian la influencia negativa del IMC sobre el remodelado óseo (OCNT y CTX), lo cual contribuiría a una alteración en la homeostasis de la glucosa ejercida por factores proteicos sintetizados por las células formadoras del tejido óseo (OCNsc), liberadas durante el proceso de resorción. Parcialmente financiado por los UBACyTs 20720130100006BA y 20020170100011BA; PROINCE E006UNLAM.

#### **CL25. Tratamiento crónico de hipercalcemia producida por granulomas inducidos por metacrilato**

Vera ME,<sup>1</sup> Diehl M,<sup>1</sup> Varela CF,<sup>2</sup> Plantalech LC<sup>1</sup>

1. Servicios de Endocrinología Metabolismo y Medicina Nuclear. 2. Servicios de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Las enfermedades granulomatosas pueden producir hipercalcemia mediada por 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D por aumento de la actividad de 1 $\alpha$ -hidroxilasa, asociada en algunos casos a hipercalcemia, litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal. En los últimos años se han reportado granulomatosis por reacción a cuerpo extraño luego del uso de metacrilato con fines estéticos. El glucocorticoide es la terapia de primera línea, ya que inhibe la actividad de las células mononucleares, modula citoquinas inflamatorias e inhibe la 1 $\alpha$ -hidroxilasa. Los fármacos antirresortivos son parte del tratamiento habitual de la hipercalcemia. Otras opciones terapéuticas propuestas son la hidroxicloquina, el ketoconazol y los anticuerpos anti TNF-alfa. El objetivo de esta presentación es comunicar el tratamiento a largo plazo de una paciente con granulomas inducidos por metacrilato e hipercalcemia de difícil manejo. Caso clínico: mujer de 43 años que consulta en 2014 por hipercalcemia, litiasis e insuficiencia renal. Presenta como antecedente la colocación de metacrilato en miembros inferiores con fines estéticos. El laboratorio objetiva: calcemia 13 mg/dl (VR 8,5-10,5), fosfatemia 3,5 mg/dl (VR 2,5-4,5), creatinina 2,58 mg/dl (VR 0,5-1,20), fosfatasa alcalina 63 UI/l (VR 31-100), CTX 2,75 ng/ml (VR hasta 0,573), PTH <3 pg/ml (VR 8,7-77,1), 25OH-vitamina D 18,8 ng/ml (VR >30), 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D 180 pg/ml (VR 18-60). El PET-CT muestra imágenes nodulares hipermetabólicas en ambos glúteos y muslos. Se realiza biopsia renal con hallazgo de nefrocalcinosis y necrosis tubular aguda y de la región glútea que evidencia reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño. Se diagnostica hipercalcemia asociada a granulomas posaplicación de metacrilato. Requiere por esta causa múltiples internaciones por hipercalcemia. Recibe tratamiento con hidratación, corticoterapia, bifosfonatos (ibandronato e.v.) e hidroxicloquina, que se suspende por intolerancia. Se inicia tratamiento con ketoconazol 400 mg/día, meprednisona 6 mg/día y alendronato 70 mg/semanal con descenso de la calcemia (9,6 mg/dl) y mejoría de la función renal (creatinina a 1,49 mg/dl). Continúa en la actualidad normocalcémica con este esquema



terapéutico, sin efectos adversos. Conclusiones: la hipercalcemia inducida por granulomas asociada al uso de metacrilato fue descripta en nuestro medio por Pozzo MJ y col. (Actual Osteol. 2013). En este caso, los antecedentes clínicos, los niveles de  $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D y PET-TC fueron de utilidad para el diagnóstico. El tratamiento ha sido un desafío por falta de respuesta o intolerancia a los esquemas terapéuticos habituales. Finalmente, la asociación de baja dosis de glucocorticoide, ketoconazol y alendronato logró mantener la calcemia normal y mejorar la función renal durante el período de un año.

#### **CL26. Fractura femoral atípica incompleta: ¿qué hacer? Reporte de 3 casos con distinta evolución**

Longobardi V,<sup>1,2</sup> Polo R,<sup>2</sup> Zanchetta MB<sup>1,2</sup>

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, IDIM. 2. Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador, Argentina.

La fractura femoral atípica (FFA), es una complicación rara pero grave, asociada al uso prolongado de agentes antirresortivos como los bifosfonatos (BF) y denosumab (Dmab). Cuando ocurre una FFA incompleta, debe suspenderse el fármaco antirresortivo, pero no está bien establecido qué opción terapéutica seguir. Las conductas propuestas son: 1) tratamiento conservador, es decir, aporte de calcio, vitamina D y disminuir la carga de peso en la extremidad afectada, 2) tratamiento anabólico con teriparatida (TPTD) y 3) tratamiento quirúrgico profiláctico. Describimos 3 casos clínicos de mujeres que presentaron FFA incompleta, asociada a tratamiento antirresortivo por osteoporosis posmenopáusica. Caso 1: 54 años, recibió BF orales por 3 años. Luego de 3 años sin tratamiento, presentó fractura osteoporótica vertebral por lo que recibió zoledronato anual por 2 años consecutivos. A los 24 meses de la última dosis refirió dolor en muslo derecho de 6 meses de evolución, con radiografía y centellograma óseo que confirmaron la presencia de FFA incompleta derecha. La paciente no quiso realizar tratamiento quirúrgico ni farmacológico, por lo que realizó solo tratamiento conservador. A los 18 meses del diagnóstico de la FFA incompleta, la paciente evolucionó con mejoría parcial del dolor y desaparición de la línea radiolúcida observada en radiografía basal. Caso 2: 80 años, recibió BF orales durante 6 años continuos. A los 5 años de la última dosis presentó fractura vertebral osteoporótica, por lo que inició tratamiento con Dmab, el cual recibió por dos años consecutivos hasta el hallazgo incidental de FFA incompleta en diáfisis femoral izquierda, asintomática, de tiempo de evolución incierto, en centellograma y confirmado por radiografía. Se indicó suspender Dmab, medidas generales y TPTD. Actualmente lleva 12 meses de tratamiento con TPTD y –si bien no tuvo síntomas asociados para objetivar mejora clínica– continúa su vida habitual sin limitación funcional, con mejoría radiológica de la lesión, con desaparición de la línea radiolúcida. Caso 3: 74 años, recibió BF por vía oral durante 15 años en forma ininterrumpida por osteoporosis severa. Presentó FFA completa izquierda, y en el control radiológico posquirúrgico se encontró FFA incompleta contralateral, observándose solo engrosamiento cortical sin línea radiolúcida evidente. A partir de ese momento se le indicó la suspensión del BF, medidas generales y TPTD. A los 6 meses del tratamiento, la paciente refirió mejoría del dolor en ambos muslos, pero a los 11 meses progresó a FFA completa derecha en forma espontánea, pese a continuar con TPTD con buena adherencia. Conclusión: en estas 3 pacientes con FFA incompleta y seguimiento de al menos un año posterior al diagnóstico, el caso 1 presentó buena evolución con tratamiento conservador, el caso 2 excelente respuesta a TPTD, y, en el caso 3, TPTD no logró evitar la progresión a FFA completa. A pesar de tratarse de fracturas de baja incidencia, es fundamental la prevención mediante el uso responsable de antirresortivos, así como la sospecha clínica para un diagnóstico precoz. Si bien el uso de TPTD puede ser beneficioso, la evidencia actual es limitada. Hasta disponer de trabajos prospectivos y controlados se debe evaluar en forma individual el riesgo de cada paciente y el tratamiento a instaurar.

### CL27. Evaluación de la masa ósea de columna lumbar y prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con artritis reumatoide

Brance ML,<sup>1,2,3</sup> Pons-Estel BA,<sup>4</sup> Quagliato NJ,<sup>5</sup> Jorfen M,<sup>1</sup> Berbotto G,<sup>1</sup> Cortese N,<sup>6</sup> Raggio JC,<sup>1</sup> Palatnik M,<sup>7</sup> Chavero I,<sup>1</sup> Soldano J,<sup>6</sup> Sánchez A,<sup>8</sup> Brun LR<sup>2,3</sup>

1. Reumatología y Enfermedades Óseas. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas UNR. 3. CONICET. 4. Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR). 5. Instituto CAICI, Rosario. 6. Facultad de Ciencias Médicas UNR. 7. Centro de Reumatología. 8. Centro de Endocrinología. Rosario. Argentina.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica con elevada prevalencia de osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la masa ósea y la prevalencia de fracturas vertebrales (VFX) en pacientes con AR. Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR. Como grupo control (GC) se incluyeron sujetos sin AR u otras enfermedades, o uso de drogas que pudieran afectar la masa ósea, apareados por edad, sexo e índice de masa corporal. Se evaluó densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (L1-L4) anteroposterior por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) con un equipo Hologic Discovery Wi®. La microarquitectura ósea se evaluó por TBS (*Trabecular Bone Score*) sobre los *scans* de columna lumbar con el *software* TBS iNsight® (Medimaps, Suiza). La prevalencia de fracturas vertebrales se analizó a través de densitometrías de columna lateral (T4-L4) por DXA (VFA, *Vertebral Fracture Assessment*). Las VFX se clasificaron en grado I, II y III de acuerdo con el porcentaje de disminución de la altura vertebral (clasificación de Genant). Los datos se expresan como media±SD. Las diferencias entre los grupos se analizaron utilizando la prueba *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney según correspondiese. La diferencia se consideró significativa si  $p < 0,05$ . Resultados: se incluyeron 34 sujetos controles y 89 con AR sin diferencias en edad e IMC (edad= GC: 56,1±12,7; AR: 52,6±11,6 años; IMC= GC: 27,9±4,7; AR: 27,8±4,7 kg/m<sup>2</sup>). El grupo AR mostró significativamente menor DMO de columna lumbar (0,995±0,148 vs. 0,928±0,144, -7,2%;  $p=0,02$ ) respecto del grupo control, sin diferencias en el TBS. La prevalencia de VFX fue significativamente mayor en el grupo AR (20,6 [5/34] vs. 49,4% [44/89], OR: 5,6;  $p=0,0004$ ). Los sujetos del GC con VFX (5/34) presentaron fracturas únicas (3 grado I, 2 grado II). Entre los pacientes con AR con VFX (44/89), 61,4% (27/44) presentó fracturas únicas (70% grado I, 30% grado II), mientras que 38,6% presentó fracturas múltiples (de 2 a 4; 67% grado I, 33% grado II). De la totalidad de fracturas, solo un sujeto (2%) presentó VFX sintomáticas, mientras que el resto fueron asintomáticas. Los sujetos con VFX presentaron significativamente menor DMO de columna lumbar (GC: 0,973±0,137, AR: 0,911±0,155,  $p=0,02$ ) y menor TBS (GC: 0,973±0,137, AR: 0,911±0,155,  $p=0,03$ ). Conclusiones: la AR presenta alta prevalencia de VFX, mayoritariamente asintomáticas y con un elevado porcentaje de VFX múltiples. El uso del VFA y el TBS podría considerarse como un enfoque complementario a la DMO para la evaluación de la microarquitectura ósea y la presencia de fracturas en la AR.

### CL28. Estudio de la biocompatibilidad vascular y ósea de nanopartículas magnéticas recubiertas con ácido cítrico para direccionamiento de fármacos

Campelo AE,<sup>1,2</sup> Agotegaray MA,<sup>3</sup> Cepeda SB,<sup>1</sup> Sandoval MJ,<sup>1</sup> Lassalle V,<sup>3</sup> Massheimer VL<sup>1</sup>

1. INBIOSUR-UNS (BByF)-CONICET, Universidad Nacional del Sur. 2. Dpto. de Matemática, Universidad Nacional del Sur. 3. INQUISUR-CONICET, Dpto. de Química, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

En los últimos años han sido desarrollados diversos nanomateriales, siendo numerosas sus aplicaciones biomédicas. Dentro de estos, las nanopartículas magnéticas (NPM), conformadas por un nú-



cleo de óxido de hierro, podrían ser transportadas a través del sistema vascular y retenidas en un sitio específico bajo la influencia de un campo magnético externo, aumentando así su biodisponibilidad en el sitio deseado y permitiendo el direccionamiento de fármacos. Es esencial que las NPM sean biocompatibles y estables, para lo cual es necesario diseñar recubrimientos que eviten su agregación y actúen además como plataforma para la carga de biomoléculas. El ácido cítrico es un agente de recubrimiento interesante por su estructura simple, que les confiere a las NPM características hidrofílicas que aumentan su estabilidad. Al ser el torrente sanguíneo la vía de entrada propuesta para las NPM y el tejido óseo el lugar al que se las desea dirigir, el objetivo del presente trabajo es evaluar la biocompatibilidad de NPM recubiertas con ácido cítrico (NPMac) en células endoteliales vasculares (CE) y óseas. Metodología: las NPMac fueron obtenidas mediante el método de coprecipitación. Se las caracterizó mediante la determinación de su diámetro hidrodinámico y carga superficial (DLS y TEM). Cultivos primarios de CE y de preosteoblastos (OB) fueron obtenidos mediante la técnica de explante a partir de aorta y calvarios de ratas Wistar, respectivamente. Las células en cultivo fueron expuestas a dosis de 1, 10 y 100  $\mu\text{g/ml}$  de NPMac durante 24 a 48h. La biocompatibilidad se determinó mediante marcadores de funcionalidad específicos de cada tipo celular. Resultados: las NPMac presentaron propiedades fisicoquímicas de tamaño y carga superficial óptimas para aplicaciones biomédicas con  $D_h = 260 \pm 14 \text{ nm}$  y  $z = -25,7 \pm 4,3 \text{ mV}$ . La viabilidad celular se evaluó empleando el ensayo de reducción del MTT y fragmentación nuclear. En CE la presencia de las NPM no afectó la viabilidad celular a concentraciones  $\leq 10 \mu\text{g/ml}$  y no se observaron alteraciones de la morfología nuclear con ninguna de las concentraciones ensayadas. En OB se observaron resultados similares, con una disminución de la viabilidad celular con concentraciones  $\geq 10 \mu\text{g/ml}$  (16% vs. control  $p < 0,01$ ). La funcionalidad de CE se evaluó empleando como marcador de funcionalidad la capacidad de producir el vasoactivo NO (técnica de Griess). Se determinó que la producción basal de NO no se vio afectada en ninguna de las concentraciones de NPMac, conservando las CE la capacidad de responder a acetilcolina (AC), su agonista natural ( $4,0 \pm 0,2$ ;  $5,8 \pm 0,4$ ,  $5,9 \pm 0,3 \text{ nmoles NO/ml}$  Cont; AC; NPMac+AC  $p < 0,01$ ). En OB se evaluaron, como marcadores de funcionalidad, la actividad de fosfatasa alcalina (FAL) y la mineralización extracelular por cuantificación espectrofotométrica o por formación de núcleos de calcificación mediante tinción con rojo de alizarina y microscopía óptica. No se observaron cambios significativos en la cinética de expresión de FAL ni en la mineralización extracelular a las concentraciones y tiempos ensayados. Al estudiar el efecto de las NPMac en concentraciones  $\leq 100 \mu\text{g/ml}$  no se encontró efecto en la velocidad de eritrosedimentación, fragilidad eritrocitaria o morfología de las células sanguíneas. Conclusión: los resultados obtenidos demuestran la biocompatibilidad vascular y ósea de las NPMac *in vitro*, sugiriendo su potencial uso como dispositivos de transporte y direccionamiento de agentes terapéuticos.

### **C29. Quistes óseos aneurismáticos: presentación de 3 casos**

Komornicki M, Diehl M, Roitman P, Galich AM

*Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Los quistes óseos aneurismáticos (QOA) son lesiones óseas benignas. Se localizan con mayor frecuencia en metáfisis de huesos largos, pelvis o vértebras. Pueden ser primarios o secundarios a diferentes tumores primitivos óseos, como quiste óseo esencial, displasia fibrosa o tumor de células gigantes. Son poco frecuentes. Se presentan predominantemente durante las dos primeras décadas de vida y raramente después de los 30 años. Clínicamente se manifiestan con dolor, edema, masa palpable; los de localización espinal con rigidez y contractura muscular, o más raramente con déficit neurológico y dolor radicular. El

diagnóstico diferencial debe realizarse con quiste óseo simple, fibroma no osificante, displasia fibrosa, fibroma condromixóide, tumor de células gigantes, granuloma eosinófilo y osteosarcoma telangiectásico. Los objetivos del tratamiento son erradicar la lesión, reducir el riesgo de recurrencia, aliviar el dolor y revertir el deterioro funcional. A la hora de planificar el tratamiento se deben considerar el sitio comprometido, tasa de crecimiento, complicaciones estéticas, alteración funcional, preferencia del paciente y su estado de salud. Existen distintas alternativas propuestas, como embolización selectiva, curetaje quirúrgico, escleroterapia y crioterapia. Recientemente se ha utilizado la terapia con bifosfonatos exitosamente como tratamiento definitivo. Presentamos 3 pacientes con distintas manifestaciones de esta entidad. Caso 1: mujer de 28 años que consulta por tumor costal con citología compatible con lesión de aspecto fibrohistiocítico con células gigantes multinucleadas. Antecedente de deficiencia de factor V de Leyden. RMN: lesión endomedular expansiva de 55 × 52 mm en 6° arco costal derecho. Ante el diagnóstico probable de tumor de células gigantes, se decidió la exéresis quirúrgica de dicha lesión. El estudio histopatológico demostró displasia fibrosa con quiste óseo aneurismático. Caso 2: mujer de 38 años con diagnóstico de quiste óseo aneurismático en cuerpo de 7ª vértebra cervical confirmado por punción. Refería cervicalgia de 10 años de evolución. RMN: formación ósea lítica de C7, con niveles líquidos, en cuerpo vertebral y arco neural izquierdo. Se realizó embolización selectiva de la lesión con mejoría parcial del dolor. Debido a su localización, con riesgo de lesión medular quirúrgica, se indicó tratamiento con ibandronato endovenoso, que produjo franca mejoría del dolor. Caso 3: mujer de 34 años con diagnóstico, por punción de la lesión, de displasia fibrosa con quiste óseo aneurismático secundario en 6° arco costal. Manifestaba dolor en dicha región desde hacía 11 años y cedía con AINE. El dolor se intensificó en los últimos meses previos a la consulta. En RMN: formación de aspecto quístico en 6° arco costal posterior derecho de 29 × 22 × 91 mm, bordes de aspecto escleroso, niveles líquidos y septos en su interior. Recibió tratamiento con ibandronato endovenoso, con mejoría significativa del dolor. Conclusiones: los QOA plantean un desafío tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Dada su localización, extensión, tasa de recurrencia y naturaleza benigna, no existe un único tratamiento de elección. Es importante tener presente que el uso de bifosfonatos es una alternativa alentadora tanto terapéutica como complementaria, con mejoría de la sintomatología e incluso resolución total.

### **CL30. Hipercalcemia asociada con histoplasmosis, a propósito de un caso**

Pereira TG, Diehl M, Buttazzoni M

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

La histoplasmosis es una infección fúngica poco frecuente, pero América Latina es considerada una zona endémica para esta micosis. Nuestro objetivo es describir un caso de hipercalcemia e histoplasmosis en un paciente con trasplante renal. Caso clínico: se presenta el caso de un varón de 40 años con antecedente de trasplante renal por enfermedad renal crónica de etiología no filiada. Inmunosuprimido con meprednisona, micofenolato y tacrolimus. Se internó por síntomas inespecíficos: fiebre, tos persistente, pérdida de peso y sudoración nocturna de un mes de evolución. Presentaba al ingreso calcemia total 12,2 mg/dl (VR: 8,5-10,5), calcemia iónica 1,4 mmol/l (VR: 1,00-1,35), parathormona 44,8 pg/ml (VR: 8,7-77,1), 25OH-vitamina D 24,9 ng/ml (suficiencia >30), creatininemia 3,40 mg/dl (VR: 0,60-1,30), fosfatasa alcalina 57 U/L (VR: 31-100). En el laboratorio previo se observaba parathormona 479 pg/ml, calcemia total 8,6 mg/dl y creatinina 2,37 mg/dl. Se interpretó el cuadro como hipercalcemia no mediada por PTH, teniendo en cuenta el descenso de la hormona con respecto al valor anterior. El paciente no tenía signos ni síntomas de hipercalcemia. Se realizó restricción de lácteos en la dieta, se suspendió suplemento de colecalciferol y se indicó hidratación parenteral. Sin respuesta bioquímica; por el contrario, alcanzó valores de calce-



mia iónica de 1,66 mmol/l. Por los síntomas respiratorios se realizó tomografía axial computarizada de tórax que informó: patrón micronodulillar de forma difusa bilateral asociado a áreas de vidrio esmerilado, formación nodular cavitada en segmento medial del lóbulo inferior derecho de 15 mm, formaciones ganglionares axilares y mediastinales. Se tomó muestra mediante biopsia transbronquial, cuyo cultivo desarrolló *Histoplasma capsulatum* y su anatomía patológica informó inflamación granulomatosa. Se sospechó hipercalcemia mediada por 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D asociada con enfermedad granulomatosa, aunque su determinación no se encuentra disponible en nuestro hospital. Se inició tratamiento dirigido a la enfermedad de base con anfotericina B liposomal. Al séptimo día presentó normalización de la calcemia, sin mediar otro tratamiento. Discusión: la hipercalcemia puede ser una de las manifestaciones iniciales de las enfermedades granulomatosas. Es causada por el incremento de los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D por la hidroxilación en los macrófagos del granuloma a través de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo. El tratamiento debe estar dirigido a corregir la granulomatosis. Además, se debe disminuir la ingesta de calcio a menos de 400 mg diarios y suspender los suplementos de vitamina D. Los glucocorticoides y bifosfonatos también son de utilidad. La hipercalcemia en pacientes con enfermedad renal constituye un desafío. Como en el caso de nuestro paciente, la hormona paratiroidea puede no estar completamente inhibida, dificultando la interpretación diagnóstica. Por otra parte, la disminución del filtrado glomerular puede ser una contraindicación para el uso de bifosfonatos y la experiencia de tratamiento con denosumab en pacientes trasplantados es limitada. En nuestro caso, el diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad de base permitió la resolución de la hipercalcemia, sin necesidad de tratamiento antirresortivo.

### **CL31. Acciones similares de la estrona a nivel óseo y vascular: ¿riesgo o beneficio?**

Crescitelli MC, Rauschemberger MB, Massheimer VL

Cátedra de Bioquímica Clínica II, BByF, UNS. LIEByC, INBIOSUR (CONICET-UNS).

Es sabido que la disminución de niveles de estrógenos durante la menopausia impacta negativamente en la remodelación ósea y la función vascular. Durante esta etapa, si bien los niveles circulantes de estradiol (E2) son considerablemente bajos, los de estrona (E1) se mantienen debido a su síntesis periférica y representan la mayor fuente de estrógenos circulantes. E1 es el segundo estrógeno de producción ovárica con actividad biológica relevante. Si bien en trabajos previos hemos reportado que E1 exhibe una acción positiva sobre hueso promoviendo la osteoblastogénesis, también hallamos indicios de efectos negativos a nivel vascular tendientes a la promover la ateromatosis, cuya etapa más avanzada implica la calcificación vascular. Objetivo: el objetivo de este trabajo fue comparar los efectos osteogénicos de E1 sobre osteoblastos de calvarios y en células musculares lisas vasculares transdiferenciadas a linaje óseo, evaluando específicamente parámetros asociados a la diferenciación celular. Resultados: como sistemas experimentales se emplearon cultivos primarios de osteoblastos (OB) de calvarios de ratas Wistar neonatas, aislados por digestión enzimática, y células musculares lisas vasculares obtenidas de aortas de ratas Wistar de 1 mes de edad inducidos a transdiferenciar a linaje óseo (CMLV-OB), por incubación durante 21 días en medio con  $\beta$ -glicerofosfato y calcio. Los OB y CMLV-OB fueron expuestos *in vitro* a E1 (10<sup>-8</sup> M) durante las últimas 48 h de cultivo. El estrógeno mostró un efecto mitogénico sobre ambos tipos celulares, estimulando la proliferación de las CMLV-OB y OB, evaluada por el ensayo de conversión de MTT (27% s/C p<0,05 y 39% s/C p<0,05, respectivamente) y confirmada por conteo celular (28% s/C p<0,05 y 41% s/C p<0,05, respectivamente). La caracterización del modelo de transdiferenciación demostró que las CMLV-OB exhiben niveles elevados de actividad de FAL (medido en medio de cultivo y lisados de OB, usando ensayos enzimá-

ticos) y depósito de calcio extracelular (tinción con rojo de alizarina), similares a los de OB maduros. Al evaluar el efecto de E1 sobre las CMLV-OB observamos que el esteroide aumentó la actividad FAL ( $3,72 \pm 0,25$  vs.  $3,00 \pm 0,14$ ; E1 vs. C, UI.  $10^{-2}$ /mg proteína,  $p < 0,001$ ) y el número y tamaño de núcleos de calcificación en la matriz extracelular (56% s/C,  $p < 0,05$ ). En concordancia con este resultado, observamos descensos marcados del contenido de calcio en medio de cultivo (C vs. E1,  $735,0 \pm 30,5$  vs.  $468,2 \pm 21,1$   $\mu\text{g}$  calcio/mg proteína, método colorimétrico de o-cresoltalein complexona,  $p < 0,001$ ). Empleando la tinción de rojo sirio estudiamos el efecto de la hormona sobre el depósito de colágeno extracelular. Se detectó un aumento significativo en el depósito de colágeno en CMLV-OB ( $\uparrow 19\%$  s/C,  $p < 0,05$ ). Resultados similares se obtuvieron en células nativas óseas (OB). El tratamiento con E1 estimuló la actividad FAL ( $4,64 \pm 0,32$  vs.  $3,37 \pm 0,25$ ; E1 vs. C; UI.  $10^{-2}$ /mg proteína,  $p < 0,001$ ), el depósito de calcio (40,2% s/C,  $p < 0,05$ ) y de colágeno en la matriz extracelular ( $\uparrow 21\%$  s/C,  $p < 0,05$ ). En conclusión, los resultados presentados muestran una acción similar de E1 en ambos sistemas celulares. Desde un punto de vista biológico, los datos sugieren que la relevancia fisiológica es contrapuesta: una acción beneficiosa a nivel óseo favoreciendo la osteoblastogénesis y otra deletérea a nivel vascular, promoviendo la calcificación vascular.

### CL32. Respuesta al tratamiento con denosumab en lesión medular crónica

Mastaglia S,<sup>1</sup> Muzio D<sup>2</sup>

1. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. 2. Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP).

La osteoporosis es una complicación frecuente asociada a lesión medular (LM). El denosumab (Dmab) ha sido efectivo y seguro para incrementar la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con LM reciente (1,2). Objetivo: analizar en un paciente con LM crónica la respuesta a la administración de Dmab en la DMO correspondientes a las áreas esqueléticas por debajo del nivel de la lesión medular. Caso clínico: paciente de 36 años que sufrió un accidente automovilístico a los 18 años con lesión medular a nivel dorsal (D6). A los 10 años del accidente realizó su primera densitometría, que mostró los siguientes valores en columna lumbar (CL: L2-L4):  $1358 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: 1,6; fémur derecho total (FDT):  $0,611 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: -3,3 y fémur izquierdo total (FIT):  $0,681 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: -2,8 con marcadores de resorción ósea levemente por encima de los valores de referencia para la edad [cross laps sérico (CTXs):  $790 \text{ ng/l}$  (valor de referencia (VR):  $508,53 \pm 188$ )]. Se indicó ácido zoledrónico 5 mg anual. El paciente regresó a la consulta 6 años después mostrando los siguientes valores de DMO en CL:  $1496 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: 2,0, FDT:  $0,651 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: -3,0 y FIT:  $0,728 \text{ g/cm}^2$ ; Z-score: -2,5, observándose un incremento del 7% en ambos fémures y niveles de CTXs de  $370 \text{ ng/l}$  (VR: 14-450). Debido a que el paciente reiniciaría el programa de rehabilitación y ante el riesgo de fracturas durante el desarrollo de este, se indicó Dmab 60 mg s.c. cada 6 meses. Después de un año de tratamiento se observó un incremento de la DMO de FDT del 8% (Z-score: -2,6) y FIT del 4% (Z-score: -2,2) con niveles de CTXs de  $73 \text{ ng/l}$ , acorde con lo esperado bajo la administración de Dmab. Conclusión: Dmab continuaría siendo efectivo para incrementar la masa ósea en las regiones esqueléticas que se encuentran por debajo de la injuria medular en pacientes con LM crónica (17 años de evolución en nuestro paciente), lo que sugiere el papel relevante que tendría el eje OPG/ RANKL en el mecanismo de pérdida de masa ósea tardía aun en pacientes con LM crónica. Referencias: 1. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, et al. Osteoporos Int 2016; 27:405-410. 2. Gifre L, Ruiz-Gaspá S, Carrasco JL, et al. Osteoporos Int 2017; 28:2707-2715. 3. Zeni SN, Casco C, Mastaglia SR, et al. Bone Min Res. 21 (Suppl 1) 2006:S 235.

**CL33. Diferencias densitométricas y estructurales en distintos tipos de fracturas de cadera**Claus Hermberg H,<sup>1</sup> Jorge F,<sup>2</sup> Lozano Bullrich MP,<sup>1</sup> Rey M,<sup>1</sup> Pozzo MJ,<sup>1</sup> Boffa S<sup>3</sup>*1. Servicio de Endocrinología. 2. Servicio de Ortopedia y Traumatología. 3. Sección Densitometría Ósea. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.*

Las fracturas de cadera son un evento de causa multifactorial. La competencia mecánica de la cadera es uno de los factores inmediatos. Ella es el resultado de la interacción de múltiples propiedades como tamaño, forma y geometría. De la densitometría de la cadera por DXA solo se considera la densidad mineral ósea (DMO) areal como subrogado de su fortaleza, ignorando medidas geométricas que contribuyen a esta, como demostraron estudios experimentales y de imágenes. Hay estudios, la mayoría de caso-control, que describen asociaciones de algunas propiedades geométricas medidas por DXA con las fracturas, con resultados contradictorios. Objetivos: evaluar si existen diferencias en la DMO y en propiedades geométricas entre mujeres que experimentaron una fractura cervical (FC) o transtrocanterica (FTT) de cadera, comparadas con aquellas sin fractura. Material y métodos: incluimos 46 pacientes mujeres con fractura de cadera atendidas en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Alemán entre 2015 y 2018 y que habían realizado una DMO por DXA (Lunar Prodigy Advance®) dentro de los 5 años anteriores al ingreso al estudio. Se incluyeron 40 controles de la misma edad seleccionados en forma aleatoria. Se analizaron: edad, *T-score* de cadera total, cuello y triángulo de Ward, área del cuello, longitud del eje de la cadera y ángulo cervico-diafisario. Se calculó la "robustez" de la cadera: ancho promedio de cuello cadera (área cuello/1,5 cm)/longitud del eje de cadera, informándose como robusto o esbelto. Estadística: test *t* de Student para casos y controles; test no paramétricos: Kruskal Wallis para diferencias globales entre tres grupos y Mann-Whitney para diferencias entre dos grupos,  $\chi^2$  para la diferencia de proporciones. Resultados: las pacientes que sufrieron una fractura de cadera tienen menor DMO en cuello, cadera total y triángulo de Ward ( $p < 0,001$ ). Además tienen una mayor longitud del eje de la cadera ( $p = 0,042$ ) y mayor ángulo cervico-diafisario ( $p = 0,07$ ). Se observó una gradación decreciente de la DMO entre los controles, FC y FTT, en ese orden ( $p = 0,006$ ). El triángulo de Ward del grupo FTT es inferior a los controles y a FC. En FC, el mismo es similar a los controles. *T-score*  $\leq -2,5$  se observó en: 20% en los controles, 32% de FC y 66% de FTT ( $\chi^2 = 0,0023$ ). Se observó que FC tienen el ángulo cervico-diafisario más abierto ( $p = 0,039$ ), mayor longitud de eje de la cadera ( $p = 0,06$ ) y una menor robustez del cuello (más esbelto) que los controles ( $p = 0,046$ ). El grupo FTT es similar a los controles. La edad del grupo FTT es mayor que la correspondiente al grupo FC. Conclusión: la clasificación ortopédica de las fracturas de cadera en transtrocantericas y cervicales tienen en el presente estudio su correlato con los factores clínicos, densitométricos y geométricos de la cadera asociados. Las FTT se corresponden con el concepto clásico de fractura osteoporótica: tienen mayor edad y DMO más baja. Las FC no tienen en su mayoría DMO en niveles osteoporóticos pero sí parámetros geométricos que las distinguen de los controles: mayor ángulo cervico-diafisario, cuello más esbelto y mayor longitud del eje de la cadera.

**CL34. Relación entre parámetros glucometabólicos y magnesio en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica**

Selvaggio L, Poletti M, Morejón A, Musso C, Schurman L, Faingold C, Mingote E, Sedlinsky C

*UA. Dr. César Milstein*

La cirugía bariátrica (CB) es una estrategia terapéutica efectiva en pacientes con obesidad grado 2 y 3. La pérdida de peso posterior se asocia a una mejora metabólica sustancial, independientemente del tipo de procedimiento, y a una reducción en la prevalencia de comorbilidades asociadas a la obesidad.

**Objetivos:** evaluar la relación entre parámetros glucometabólicos y magnesio en pacientes diabéticos (DM2) y no diabéticos (noDM2) antes de la CB y un año después. **Materiales y métodos:** estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con criterios de elegibilidad para CB (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 35$  con comorbilidades), reclutados entre julio de 2015 y febrero de 2018 en nuestra institución. Se dividió a la población en DM2 y noDM2. Se evaluó la correlación entre parámetros glucometabólicos: hemoglobina glicosilada (HbA1c, en %), índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) e índice triglicéridos/HDL colesterol (TG/HDL-c) como marcador de insulinoresistencia, con el magnesio sérico (Mg, en mg/dl), antes y 12 meses después de CB. Para el análisis de los datos se emplearon pruebas no paramétricas acordes con la distribución de las variables. Las variables cuantitativas se describen en mediana y rango, y las cualitativas en porcentaje. La correlación lineal fue evaluada mediante el coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** se incluyeron 39 pacientes (mediana 64, rango 38 a 72 años); 92,3% eran mujeres y 43,6% del total tenían diagnóstico de DM2. En DM2 el valor pre CB de TG/HDL-c fue de 3,23 (1,53-10,6) y de HbA1c fue de 6,3 (4,8-11). Post CB TG/HDL-c 2,18 (1,36-4,22) y HbA1c 5,5 (4,9-7,7). En no DM2, pre-CB TG/HDL-c fue 2,87 (1,15-4,82) y de HbA1c fue de 5,6 (4,8-6,1). Post-CB TG/HDL-c 2,52 (1,0-4,32) y HbA1c 5,1 (4,8-5,5). En el análisis de los datos previos a la CB se halló menor concentración de Mg en DM2 vs. no DM2: 1,73 (1,41-2,17) vs. 2,09 mg/dl (1,74-2,39),  $p=0,0001$ . En DM2, Mg correlacionó negativamente con HbA1c ( $p=0,01$ ). Se observó también una correlación no significativa negativa entre Mg y el índice TG-HDL-c ( $p=0,113$ ) en DM2, y positiva en noDM2 ( $p=0,132$ ). Al año pos-CB se observó en DM2 un aumento de Mg de 1,7 (1,4-2,1) a 2,0 (1,5-2,7) mg/dl ( $p=0,008$ ) y una correlación negativa significativa entre Mg y el índice TG/HDL-c ( $p=0,046$ ). Los niveles de Mg no mostraron correlación significativa con el IMC en DM2 y noDM2 pre-CB ni pos-CB. **Conclusión:** observamos en los pacientes con DM2 niveles más bajos de Mg que los no DM2 antes de la CB, igualándose pos-CB al grupo noDM2, probablemente asociado con el mejor control metabólico. En pacientes DM2 hubo una correlación negativa pre-CB significativa entre HbA1c y Mg, que no se observó pos-CB. En cuanto a los datos de los parámetros de insulinoresistencia se observó una correlación negativa entre Mg y TG/HDL-c en DM2, que solo fue significativa pos-CB. Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía donde se demuestra una asociación entre magnesio y el control glucometabólico. La hipomagnesemia se asocia con resistencia a la insulina en pacientes DM2, y la disminución en la secreción de insulina se asocia a hipomagnesemia. Además, fue demostrado el rol de la insulina en la regulación de la reabsorción tubular de magnesio por el canal TRPM6, favoreciendo su pérdida renal. Los mecanismos intrínsecos entre el rol dinámico del magnesio en la diabetes no han sido completamente dilucidados aún. Estudios futuros nos ayudarán a comprender esta asociación.

### **CL35. Densidad mineral ósea y metabolismo mineral en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (HIV): influencia de la terapia antirretroviral**

Ramírez Labonia M, Cabrera S, Veló C, Rodríguez P, Giacoia E

*Hospital Posadas. Buenos Aires.*

La infección por HIV y la terapia antirretroviral (TAR) producen un incremento en la pérdida de masa ósea. El uso de algunas drogas como el tenofovir o los inhibidores de proteasas (IP) estarían asociados a una mayor pérdida, pero es tema de discusión. De manera secundaria pueden presentarse alteraciones del metabolismo fosfocálcico a nivel bioquímico. **Objetivo:** evaluar el impacto óseo del tratamiento antirretroviral en pacientes HIV utilizando la medición de la densidad mineral ósea y el análisis bioquímico. **Material y método:** se analizaron 74 pacientes que asistieron a nuestro centro desde marzo de 2018 hasta marzo de 2019 y se seleccionaron 38. Se realizó densidad mineral ósea (DMO) y *trabecular bone score* (TBS) en equipo Lunar Prodigy®. **Variables:** edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), años HIV y TAR,



calcemia, fosfatemia, índice calcio/creatinina urinario (Cobas Roche®) hormona paratiroidea (PTH), vitamina D (25OHD), fosfatasa alcalina ósea (FAO) (quimioluminiscencia), *cross laps* (CTX) (IDS manual). Se clasificó TAR en: inhibidores de proteasas e inhibidores de la transcriptasa reversa. Se dividieron en 2 grupos por 1) DMO conservada: menores a 50 años,  $Z > -2$  y mayores 50 años  $T > 1,1$  y 2) DMO disminuida: menores a 50 años,  $Z \leq -2$  y mayores de 50 años  $T < 1,1$ . Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con HIV bajo tratamiento TAR. Criterios de exclusión: glucocorticoides en altas dosis (prednisona  $> 7,5$  mg más de 3 semanas), tabaquismo activo, enolismo, bajo IMC, hipogonadismo e hiperparatiroidismo primario. Análisis estadístico: estudio transversal, descriptivo; se utilizó el programa STATA 12.0®. Se calculó media con desvío estándar o mediana con rango para las variables continuas y los porcentajes para categóricas. En variables categóricas se utilizó el test  $\chi^2$  o de Fisher. En variables numéricas: test *t* de Student o Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ . Resultados: edad: 48 años (18-73), sexo femenino: 26/38 (68%), masculino 12/38 (32%), IMC: 24,6 (19-34,4) kg/m<sup>2</sup>, años con HIV: 4 (1-28), años de TAR: 11(1-28). Presentaron DMO conservada: columna lumbar (CL) L1-L4 25/38 (66%) y cuello femoral izquierdo (CFI) 27/38 (71%). DMO disminuida: CL 13/38 (34%), siendo el atazanavir 6/12 (46%) y el ritonavir 9/13 (69%) las drogas con mayor repercusión sin tener significación estadística ( $p = 0,41$  y  $0,49$ ). En CFI 10/38, ritonavir 7/10 (70%) y lamivudina 5/10 (50%) tuvieron mayor porcentaje de afectación, sin significación estadística ( $p = 0,59$  y  $0,44$ ). A 12/38 pacientes se les realizó el TBS con un valor de 1453 (982-1568), interpretando como normal la medición indirecta de la microarquitectura ósea. No se hallaron diferencias significativas en el laboratorio con respecto al valor de calcemia, fosfatemia, PTH, CTX y FAO. Conclusiones: en pacientes HIV encontramos que la terapia antirretroviral no se asoció con alteraciones significativas en la DMO y la medición del TBS fue normal. Las determinaciones bioquímicas se encontraron dentro del rango para nuestro método. Consideramos nuestro trabajo como preliminar; se requiere en el futuro un mayor número de pacientes para evaluar el real impacto de la terapia antirretroviral.

### **CL36. Osteomalacia oncogénica persistente tras exéresis de tumor mesenquimático hipofosfatúrico**

Michelli JM, Vilches F, Oliva YS, Cale J, Pastorino Casas V, Borghi Torzillo MF, Lutfi RJ, Díaz CA

*Complejo Médico Churruca Visca, Servicio de Endocrinología y Metabolismo.*

La osteomalacia oncogénica conocida como osteomalacia inducida por tumor (TIO), es un desorden paraneoplásico causado por tumores mesenquimáticos pequeños, de difícil localización, que secretan factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Se han reportado 500 casos hasta 2018. La extirpación tumoral con un margen amplio y el seguimiento son imprescindibles para evitar persistencia o recidiva. Caso clínico: paciente femenina de 62 años, antecedentes de HTA, gastritis y fractura de pelvis por caída de propia altura, derivada por Traumatología en 2012 para evaluación fosfocálcica. Medicación habitual: quinapril, esomeprazol, pregabalina, tramadol y diclofenac. Refiere dolor óseo generalizado asociado a artalgias y debilidad muscular proximal. Examen físico: lúcida, hemodinámicamente estable, deambulación asistida. Se solicita: laboratorio 06/12: hemograma, hepatograma normal, creatinina 0,8 mg/dl, creatininuria 1300 mg/24 h, Ca 9,6 mg/dl, calciuria 124 mg/24 h, fosfato 1,2 mg/dl (VN 2,5-4,6 mg/dl), fosfaturia 650 mg/24 h, Mg 2,2 mg/dl (VN 1,7-2,6 mg/dl), albumina 4,8 g/dl, Na 141 mEq/l, natriuria 65 mEq/24 h, K 4 mEq/l, kaliuria 59 mEq/24 h, beta *cross laps* 534 ng/l, RTP 66,7 (VN >85%), CL P 37,61 mg/24 h (VN 5-15 mg/24 h), CL creatinina 112 ml/min. Centellograma óseo 03/12: múltiples imágenes inespecíficas en costillas, unión L5-S1, acetábulos, isquion derecho, rodillas, tibias, unión tibio-astragalina y calcáneos. PET/TC con FDG 11/12: negativo. Frente al diagnóstico bioquímico de probable TIO se indica suplementación con fósforo 6 g/día, vitamina D3 100000 UI/15 días, calcitriol 0,5 µg/día, citrato de calcio 1 comp/12 h. Regresa a la consulta 2 años después. Se solicita: laboratorio 03/14: creatinina 0,7 mg/dl, creatininuria 700 mg/24 h,

Ca 9,6 mg/dl, calciuria 100 mg/24 h, fosfato 1,1 mg/dl, fosfatúria 750 mg/24 h, PTH 106 pg/ml (VN 12-88 pg/ml), 25OHD 70,6 ng/ml (VN >30 ng/ml), FAL 1027 mUi/ml (VN hasta 300 mUi/ml), FAL ósea 195,3 µg/l (VN hasta 20,1 µg/l), RTP 31,82%, CL P 47,34 mg/24 h, CL creatinina 69 ml/min. Se reinicia tratamiento con fósforo 6 g/día, vitamina D3 100000 UI/15 días, calcitriol 0,5 µg/día, citrato de calcio 1 comp/12 h. Se solicita: cámara gamma, barrido corporal total con octeótrido 10/15: no se observan alteraciones en la distribución del radiotrazador. PET/CT con Galio 68 DOTATATE 03/17: foco hipercaptante dominante sin claro correlato morfológico con TC ubicado en sector derecho del cuerpo vertebral de D2. RMN columna cervical y dorsal 03/17: a nivel del sector anterior del cuerpo vertebral D2 imagen redondeada, hiperintensa en T1 y T2 de aproximadamente 8 mm con realce poscontraste. Sin edema óseo. En septiembre de 2017 se realiza artrodesis transpedicular D1-D3 con corporectomía D2. Anatomía patológica: tumor mesenquimático fosfatúrico. Durante el posquirúrgico: se objetiva leve mejoría clínica, Ca 8,3, P 1,5, Mg 1,9, albúmina 3,2, en el seguimiento posterior, persiste con hipofosfatemia y dolores óseos generalizados. Laboratorio 07/19 FGF23: 1278,54 pg/ml (VN 0-134.04 pg/ml). Hepatograma normal, creatinina 0,52 mg/dl, creatinuria 464 mg/24 h, Ca 8,4 mg/dl, fosfato 1,7 mg/dl, Mg 2 mg/dl, albúmina, 4,1 g/dl, Na 136 mEq/l, K 4,2 mEq/l, FAL 592 mUi/ml (VN hasta 150 mUi/ml), FAL ósea 233,6 µg/l, PTH 306 pg/ml, 25OHD 66 ng/ml. Pendiente realización de nuevo PET/CT con Galio 68 DOTATATE. Comentario: se presenta este caso infrecuente y de difícil manejo donde, a pesar de la localización y tratamiento quirúrgico, aún persiste comprometiendo la calidad de vida.

### **CL37. Diagnóstico tardío de osteomalacia hipofosfatémica en el adulto**

Vilches F, Oliva YS, Michelli JM, Pastorino Casas V, Lutfi RJ, Díaz CA, Borghi Torzillo MF  
*Complejo Médico Churruca Visca, Servicio de Endocrinología y Metabolismo.*

La osteomalacia inducida por tumor (TIO) es una enfermedad paraneoplásica producida por un tumor mesenquimático secretor de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Se caracteriza por debilidad muscular, dolor óseo difuso y alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico. Se asocia a fracturas, debilidad, trastornos en la marcha y dolor. Hasta fines del año 2018 se habían reportado 500 casos. Su diagnóstico es bioquímico y en general tardío. La localización suele ser dificultosa y plantea un gran desafío por tratarse en la mayoría de los casos de tumores pequeños. Caso clínico: paciente masculino de 64 años, antecedentes de enfermedad de Parkinson, IAM, meningioma sin resolución quirúrgica; medicado con levodopa-carbidopa, dexketoprofeno, paroxetina, atenolol, clonazepam, parches de morfina y pregabalina. Cursó internación en 2018 para tratamiento del dolor y estudio de imágenes interpretadas como secundarismo óseo halladas en centellograma, con tumor primario desconocido. Fue derivado a nuestro servicio para evaluación fosfocálcica. Refiere deterioro, dolor e impotencia funcional progresiva de dos años de evolución, con posterior semipostración. Examen físico: paciente lúcido, hemodinámicamente estable, deambulación asistida, debilidad y dolor generalizado que impide la bipedestación y limita francamente su movilidad. Aporta: laboratorio 01/18: hemograma, hepatograma y función renal normal, Ca 6,9 mg/dl (VN 8,3-10,1 mg/dl), fosfato 2,3 mg/dl (VN 2,5-4,6 mg/dl), FAL 828 mUI/ml (VN hasta 300 mUI/ml), PSA total 8,12 ng/ml (VN hasta 4 ng/ml). Centellograma óseo 12/17: múltiples áreas con concentración patológica del radionucleido, vinculable a secundarismo óseo generalizado. PET TC con 18-FDG 12/18: formación nodular ya conocida a nivel de cisterna peritroncal, prepontina izquierda de 21 × 12mm, heterogénea. Trazo fracturario a nivel de omóplato derecho, arcos costales bilaterales, ambos huesos ilíacos y tercio proximal del fémur derecho. No se evidencian focos hipermetabólicos de naturaleza primaria. RMN próstata 01/18: heterogénea. Biopsia prostática 08/18: hiperplasia glandular. VEDA-VCC 04/18: diverticulosis colónica, gastropatía erosiva. Se solicita: laboratorio 3/19 hemograma y transaminasas



hepáticas normales, Cr 0,97 mg/dl, creatinuria 1230 mg/24 h, Ca 10,1 mg/dl, calciuria 67 mg/24 h, fosfato 1,7 mg/dl, fosfaturia 490 mg/24 h, Mg 1,93 mg/dl, magnesuria 92 mg/24 h, albúmina 4,5 g/dl, Na 137 mEq/l, natriuria 195 mEq/24 h, K 4,3 mEq/l, kaliuria 60 mEq/24 h, FAL 533 mUI/ml, beta cross laps 737 ng/l (VN 80-590 ng/l), 25OHD 26,7 ng/ml (VN>30 ng/ml), FAL ósea 99 µg/l (VN hasta 20,1 µg/l), PTH 100 pg/ml (VN 12-88 pg/ml), RTP: 78 (VN >85%), CL P 20 (VN 5-15 mg/24 h), CL CR 94,9 ml/min/24 h. Se descarta enfermedad celíaca. El proteinograma electroforético es normal. Radiografías de zonas hipercaptantes 03/19: radiolucidez, adelgazamiento de corticales. Se indica: fosfato monopotásico 2500 mg/día, vitamina D3 100000 UI/mes, calcitriol 1 µg/día, citrato de calcio 1 comp/día. Ante la alta sospecha de TIO se solicita medición de FGF 23 7/19: 176,76 pg/ml (VN 0-134,04 pg/ml). Se solicita PET/CT con Galio 68 DOTATATE para localización y posterior tratamiento definitivo. Al mes de iniciado el tratamiento médico, el paciente refiere y se objetiva franca mejoría clínica. Comentario: se presenta este caso para dar relevancia a una entidad infrecuente, cuyo diagnóstico suele ser tardío, produce gran deterioro clínico y en la cual el tratamiento sustitutivo mejora la morbilidad y la mortalidad.

### **CL38. Efecto antineoplásico del flavonoide quercetina en un modelo celular de sarcoma de Kaposi**

Lezcano V, Principe G, Tapia C, Morelli S, González Pardo V

*Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR). Dpto. Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.*

Existe una tendencia global al uso de compuestos bioactivos naturales, como los fitoestrógenos. La quercetina es un flavonoide presente en gran variedad de alimentos, que ha demostrado tener diversos efectos biológicos y farmacológicos, como actividad antitumoral, antioxidante y cardiovascular. El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor maligno inducido por el herpes virus humano 8 que se caracteriza por la angiogénesis y la proliferación de células fusiformes, las cuales presentan características de células endoteliales activadas. Previamente hemos demostrado que el calcitriol presenta efectos antitumorales y antiinflamatorios en un modelo celular de SK. En el presente trabajo se estudió el efecto antineoplásico de la quercetina en el modelo celular de SK, y la modulación de las vías de señalización MAPK-ERK1/2, AKT y Wnt/ $\beta$ -catenina con el fin de evaluar a futuro sus efectos en combinación con calcitriol. Las células tumorales fueron tratadas con diferentes concentraciones de quercetina (1-50 µM) durante 24 y 48 h. Mediante tinción con violeta cristal y posterior cuantificación se evaluó el número de células. Los resultados revelaron que la quercetina disminuye significativamente la proliferación celular en forma dependiente del tiempo y la dosis. Luego de 24 h la proliferación disminuyó a 77,8±5,17% y 85,7±7,54%, con 20 y 50 µM de quercetina, respectivamente. Luego de 48 h de tratamiento encontramos valores de 66,4±6,32% 10 µM vs. Ctrl. (p<0,01), 55,9±2,02% 20 µM vs. Ctrl. (p<0,01) y 50,8±7,37% 50 µM vs. Ctrl. (p<0,01). Microfotografías representativas de cada condición acompañan este resultado, mostrando un incremento de células que presentan una morfología característica de células apoptóticas. Los ensayos de viabilidad celular, utilizando el método colorimétrico MTS, demostraron que la viabilidad disminuye significativamente a dosis altas de quercetina luego de 24 h de tratamiento (84,47±7,16% 20 µM vs. Ctrl.[p<0,05] y 86,03±6,99% 50 µM vs. Ctrl.[p<0,05]), observándose dicho efecto a partir de dosis menores luego de 48 h de tratamiento (63,73±7% 10 µM vs. Ctrl.[p<0,01]; 43,38±5,74% 20 µM vs. Ctrl.[p<0,01]; 34,31±7,05% vs. Ctrl.[p<0,01]). Bajo las mismas condiciones experimentales se realizaron ensayos de *Western blot* para evaluar la modulación de las vías mitogénica y de supervivencia, ERK 1/2 y AKT, empleando anticuerpos específicos. Aunque la activación de ERK1/2 y AKT se encuentra generalmente asociada con supervivencia y proliferación celular, numerosos estudios indican que puede mediar la muerte celular, dependiendo del estímulo y el tipo celular involucrado. En concordancia, los resultados del presente trabajo indicaron

que la quercetina induce un incremento en los niveles de fosforilación de ERK 1/2 y AKT en forma dependiente de la dosis luego de 24 h de tratamiento. Dado que la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina juega un rol esencial en el desarrollo de tumores y se encuentra fuertemente activada en el SK, se evaluó mediante *Western blot* la expresión de  $\beta$ -catenina. Se observó un incremento significativo en los niveles de expresión proteica de  $\beta$ -catenina a partir de 5  $\mu$ M de quercetina ( $157 \pm 3,03\%$  5  $\mu$ M vs. Ctrl.;  $131 \pm 2,42\%$  10  $\mu$ M vs. Ctrl.;  $145 \pm 1,9\%$  20  $\mu$ M vs. Ctrl. [ $p < 0,05$ ]). Hasta el momento, estos resultados en conjunto muestran un efecto antineoplásico de quercetina en el modelo celular de sarcoma de Kaposi con activación de las proteínas ERK1/2 y AKT y, a su vez, una modulación de los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina, proteína clave de la vía Wnt.

### **CL39. Caso clínico: osteomalacia inducida por tumor en inicio de tratamiento con burosumab**

Salica D,<sup>1</sup> García A,<sup>2</sup> Sánchez A,<sup>3</sup> Jarchum G<sup>2</sup>

1. *Cátedra Clínica Médica II UHMI N.º2 Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Córdoba.*  
2. *Sanatorio Allende. Córdoba.* 3. *Centro de Endocrinología. Rosario. Argentina.*

La osteomalacia inducida por tumor (OIT) es una enfermedad rara, caracterizada por excesiva producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) de origen tumoral, hipofosfatemia secundaria a fosfatúria y alteración de la síntesis de la vitamina D en su forma activa. Esto produce osteomalacia, dolor óseo, fracturas, debilidad muscular y fatiga. Cuando los tumores mesenquimatosos secretores de FGF23 son resecaados totalmente, se logra la curación. El tratamiento médico consiste en sales de fósforo y calcitriol. Se encuentra en fase II el tratamiento con burosumab, anticuerpo monoclonal anti-FGF23. Caso clínico: mujer de 50 años de edad, con evolución de más de 14 años, con sintomatología progresiva invalidante de dolores osteomusculares, déficit funcional muscular, fracturas múltiples a nivel vertebral, húmero y hombro, con reemplazo total de ambas caderas. Los dolores osteomusculares son refractarios a la medicación analgésica. En todo momento, hiperfosfatúria e hipofosfatemia (promedio 1,2 mg/dl). Con el tratamiento de las sales de fósforo se presentó intolerancia gástrica, lo que provocó interrupciones y modificaciones de dosis según la tolerancia. Fue también tratada con calcio y calcitriol. El FGF23 mostró valores séricos de 1102,56 pg/dl (VN: 0-134 pg/dl). Además se constató respuesta hiperparatiroidea secundaria sin hipercalcemia ni hipercalcuria. En el año 2008 se extirpó tumor de región isquiopubiana izquierda, cuyo estudio anatomopatológico informó fragmentos fibromusculoadiposos y fragmentos óseos con diagnóstico patológico compatible con displasia fibrosa. Después de la cirugía, la paciente permaneció asintomática durante unos 3 años, tras lo cual reapareció progresiva e ininterrumpidamente el cuadro de OIT y permanece hasta el presente. Se realizaron numerosos estudios de localización del tumor generador del cuadro, incluyendo biopsias de sitios sospechosos, con resultado negativo. Conclusión: paciente con severa OIT, de larga evolución, con respuesta no satisfactoria al tratamiento convencional, en inicio terapéutico con burosumab. Constituye el primero, y hasta la fecha, único caso de OIT en el mundo, tratado con burosumab fuera de un protocolo de investigación.

### **CL40. Utilidad del PET con flúor-18 colina para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante ectópico. A propósito de un caso**

Matarreli J,<sup>1</sup> Farías VS<sup>2</sup>

1. *Clínica y Maternidad Suizo Argentina (CYMSA).* 2. *Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas.*

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno endocrino frecuente, cuyo tratamiento de elección es la cirugía. Sin embargo, en algunos pacientes, la localización prequirúrgica de la lesión puede ser difícil.



tosa y las técnicas convencionales poco concluyentes. En los últimos años nuevas metodologías como la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-flúor colina, han ayudado en la localización prequirúrgica de la lesión. Presentación del caso: paciente de 55 años de edad que consulta en el mes de octubre de 2018 por hipercalcemia en laboratorio solicitado para un control clínico de rutina. Sin antecedentes personales de relevancia. Al interrogatorio dirigido, refiere astenia y dolores musculares difusos de larga data. Niega otros síntomas compatibles con hipercalcemia. Laboratorio basal de 03/18: calcemia (Ca): 13 mg/dl. Se pide nuevo laboratorio (12/18): albúmina: 4,20 g/dl, Ca: 13,1 mg/dl, Ca iónico: 7,08 mg/dl, fosfatemia: 1,04 mg/dl, 25OHD: 19,3 ng/ml, PTH: 693,6 pg/ml. Se indica pamidronato 90 mg vía endovenosa y suplementación con vitamina D3 2000 UI/D. Se solicita centellograma con tecnecio 99 para localización de tejido hiperfuncionante paratiroideo, que informa probable captación retroesternal y ecografía paratiroidea sin imagen en cuello. A fin de optimizar la ubicación de la lesión se decide solicitar PET con flúor 18-colina, que informa: nódulo con aumento de la captación de la colina (suv máx 10,2) de 27,6x35 mm, bilobulado, en tejido graso retroesternal, en contacto con el tronco venoso braquiocefálico izquierdo (vena innominada), compatible con tejido paratiroideo hiperfuncionante. Se deriva a cirugía, es evaluado en conjunto por cirujanos de cabeza y cuello y tórax. Se realiza abordaje de la lesión por esternotomía. En el acto quirúrgico se visualiza tumor mediastinal fijo a la vena innominada y pericardio. Se realiza resección en bloque, incluyendo vaciamiento mediastinal, pericardio, pleura mediastinal derecha y segmento del lóbulo superior derecho; se incluye segmento de la vena innominada, realizándose plástica venosa lateral. Laboratorio: PTH prequirúrgica (enero/2019): 1400 pg/ml, posquirúrgica: 22 pg/ml, calcemia 12 mg/dl. Evoluciona favorablemente. Sin complicaciones posoperatorias. En la actualidad continúa asintomático, con calcemia y PTH normales, sin requerimientos de medicación.

#### **CL41. Enfermedad de Paget ósea en 2019**

Sarli M,<sup>1,3</sup> Colacelli MM,<sup>2,3</sup> Zanchetta MB,<sup>1,3</sup> Spivacow R<sup>1,3</sup>

1. Instituto de Investigaciones Metabólicas. 2. Hospital Méndez. 3. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral de USAL. CABA. Argentina.

En la enfermedad de Paget ósea existen focos de resorción exagerada, que se reparan con un hueso arquitectónicamente alterado y frágil. La incidencia disminuyó en los últimos años, aunque no tenemos datos argentinos. El objetivo del trabajo es primariamente revisar nuestra casuística y secundariamente comparar nuestra serie con las reportadas previamente en la literatura. Metodología: trabajo retrospectivo de revisión de historias de pacientes admitidos con diagnóstico de Paget desde 6/2012 a 12/2018. Del laboratorio se evaluó: fosfatasa alcalina total (FAL) (cinético VN 30-120 UI/l), fosfatasa alcalina ósea (FAIO) (quimioluminiscencia VN hasta 21,3 µg/l),  $\beta$ -crosslaps (CTX) (electroquimioluminiscencia VN ♀556±226 pg/ml, ♂304±200 pg/ml), osteocalcina (BGP) (electroquimioluminiscencia VN ♀11-43 ng/ml y ♂14-42 ng/ml). Se comparó nuestra serie con 2 norteamericanas (Siris/1988, Werms/2008) y 2 europeas (Davies/1999, Van Staa/2002). Los analitos pretratamiento (B) y postratamiento (Pos) se compararon con test *t* de Student para muestras apareadas y las series mediante test de proporciones. Se consideró significativo  $p < 0,05$ . Pacientes: de 180 pacientes con diagnóstico de Paget, 115 tuvieron seguimiento. Edad: 67 años (39-97) 69♀ y 47♂, 47 polioestóticos, 56 monostóticos, 10 sin datos y 2 familiares. Motivo de consulta: 48 sintomáticos: 40 dolor óseo, 2 fracturas, 1 cefalea, 1 radiculopatía, 1 artrosis secundaria, 1 hipoacusia, 1 hipercalciuria y litiasis renal. El resto asintomático, con sospecha diagnóstica por hallazgos radiológicos o FAL elevada. Afectación ósea: pelvis 41,21%, vértebras 19,13%, tibia 10,43%, cráneo 10,43%, costillas 1,79% y rótula 0,86%. Métodos de diagnóstico: Rx y centellograma óseo 46,15%, centellograma 28,57% y Rx 25,27%. 14,28% requirieron TC y 9,8%

RMN. Biopsia ósea se realizó en 14,28% con lesiones monostóticas o concomitancia de neoplasias. Laboratorio: FAL B  $194,51 \pm 96,49$  - FAL pos  $117,22 \pm 66,75$  ( $p < 0,001$ ). FAIO B  $35,08 \pm 34,15$  - FAIO pos  $17,10 \pm 20,70$  ( $p = 0,002$ ), CTX B  $521,5 \pm 301,85$  - CTX pos  $258 \pm 164,23$  ( $p = 0,001$ ), BGP B  $22,38 \pm 9,99$ , BGP pos  $17,39 \pm 8,41$  ( $p = 0,08$ ). Tratamiento: 72 requirieron tratamiento; 41 zoledronato 5 mg/año con remisión clínica y bioquímica hasta 5 años; 12 pamidronato IV 180 mg/año con 4 fallas terapéuticas que respondieron a zoledronato; 7 ibandronato IV 12 mg/año con buena respuesta y 12 bifosfonatos orales (5 risedronato, 5 ibandronato y 2 alendronato) con buena respuesta. Complicaciones: deformaciones óseas 2,58%, fracturas 3,44%, compresiones nerviosas 3,44%, artrosis 12,58%, déficit auditivo 33,44%, hipercalcemia 4,31%, litiasis renal 9,47%. Comparación de series: vimos menos compromiso esquelético ( $p < 0,001$ ), formas polioestóticas ( $p < 0,001$ ), formas familiares ( $p < 0,001$ ), complicaciones ortopédicas y neurológicas ( $p < 0,001$ ), similar incidencia de hipercalcemia y litiasis renal ( $p = ns$ ). Conclusiones: el Paget es infrecuente en nuestro centro, con predominio monostótico, asintomático y leve en comparación con las series. Rx y el centellograma óseo fueron los métodos diagnósticos de mayor utilidad. En el laboratorio, las determinaciones de FAL, FAIO y CTX fueron útiles para establecer la necesidad de tratamiento y evaluar la respuesta. El tratamiento con bifosfonatos potentes permitió lograr remisiones duraderas. Las complicaciones ortopédicas y neurológicas fueron poco frecuentes comparadas con las históricas; la hipercalcemia y litiasis renal fueron similares.

#### **CL42. Inflamación ocular asociada al tratamiento con bifosfonatos**

González VR,<sup>1</sup> Diehl M,<sup>1</sup> Buttazzoni M,<sup>1</sup> García MM,<sup>2</sup> Galich AM<sup>1</sup>

1. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. 2. Servicio de Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los bifosfonatos (BP) son drogas de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis y de otras patologías óseas. La uveítis es una complicación rara asociada a su uso. Nuestro objetivo es presentar una serie de casos, evaluados en los Servicios de Endocrinología y Oftalmología que presentaron dicho efecto adverso. La uveítis es la inflamación del tejido uveal (porción media del ojo comprendida por el iris, cuerpo ciliar y la coroides). Sus causas pueden ser: infecciosa, inflamatoria restringida al ojo o secundaria a enfermedad sistémica autoinmune, asociada a fármacos, entre otros. La frecuencia de la uveítis relacionada con fármacos es inferior al 0,5%. Describimos 6 casos, cinco mujeres y un varón, que desarrollaron inflamación ocular asociada a tratamiento con BP. El rango de edad fue entre 50 y 86 con una media de 66 años. Cuatro de ellos recibían BP para el tratamiento de la osteoporosis y dos por enfermedad oncológica. Cinco pacientes desarrollaron el cuadro inflamatorio posterior a la primera infusión de zoledronato y un paciente luego de pamidronato. El tiempo de presentación de dicho efecto adverso varió entre 12 h y 7 días posteriores a la infusión. Cinco pacientes desarrollaron uveítis anterior y uno escleritis posterior asociada a perineuritis óptica. En todos los casos, el compromiso fue monocular. Un paciente recibió una segunda infusión de zoledronato, repitiendo el cuadro de uveítis. Tres pacientes habían recibido otros BP orales previos, sin haber manifestado reacción ocular adversa. Las pacientes que presentaron uveítis anterior ( $n = 5$ ) curaron con corticoides tópicos, en tanto que el paciente con escleritis posterior y perineuritis requirió corticoterapia sistémica e internación para manejo del dolor. Todos presentaron evolución favorable, con resolución de la inflamación dentro de las cuatro semanas. Discusión: la inflamación ocular asociada al tratamiento con BP es una complicación infrecuente. Debe sospecharse en pacientes que presenten dolor ocular, fotofobia u ojo rojo luego de la aplicación. En nuestra serie, los pacientes habían recibido BP por vía endovenosa. La evolución fue favorable con la instauración de corticoterapia local o sistémica, según el caso. El tratamiento temprano es fundamental para mejorar el dolor y reducir el riesgo de complicaciones. Se



debería considerar riesgo vs. beneficio de continuar con BP en cada caso en particular, dado que la inflamación ocular puede reiterarse. El trabajo multidisciplinario es necesario para un adecuado diagnóstico y tratamiento.

#### **CL43. Poli-L-Láctico en la medicina regenerativa**

Vitello Xavier M,<sup>1,2</sup> Farez N,<sup>1</sup> Venegas Rojas FM,<sup>1</sup> Chullo Llerena V,<sup>1</sup> Díaz M,<sup>1</sup> Zabalza F,<sup>1</sup> Landgraf T,<sup>1</sup> Orellana MF,<sup>1</sup> Benevides de Oliveira G,<sup>1</sup> Missana L,<sup>3</sup> García Moreno MF,<sup>3</sup> Jardim Munhoz A,<sup>2</sup> Feldman S<sup>1,4</sup>

1. LABOATEM. Lab. Biol Osteoartic., Ingeniería Tisular, Fac. Cs. Médicas UNR. 2. Inst. Nacional de C&T Biofabricação (INCT-Biofabris) Fac. Engenharia Química. UNICAMP. 3. FOUNT-Proimi-Conicet.

Los polímeros sintéticos biodegradables representan un importante grupo dentro de los materiales considerados para la aplicación biomédica regenerativa. Los costos de producción de los polímeros de ácido láctico siempre lo inviabilizaron para producción a larga escala, pero en trabajo previo buscamos rutas de síntesis del material, para bajar los costos de producción: sintetizamos una matriz de poli-L-Láctico por un proceso llamado polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico (PLLA), la cual no poseía efectos citotóxicos en cultivos celulares. En la fase actual de estudio se busca comprobar si este material es biocompatible en su implementación *in vivo* en nuestro modelo experimental en conejos, como fase previa a estudios preclínicos, estudio en el cual ya hemos obtenido resultados preliminares alentadores. El objetivo de este trabajo fue profundizar el proceso posimplante de PLLA. Quince conejos New Zealand (de 4 meses) se dividieron al azar en Grupos A, B y C (n= 5 c/u). A y B fueron sometidos a lesión osteo-femoral de 6 mm de diámetro, bajo técnicas de anestesia, tratamientos para el dolor y antibióticos previamente publicados (L). En A se implantó PLLA en sitio de la lesión. C fue control. Se realizó seguimiento clínico de los animales (Clin: estado general y marcha) y se obtuvieron muestras de sangre, para estudios bioquímicos (Bioq: hemograma y transaminasas, a los 1, 15 y 90 días). Posterior al sacrificio de los animales (90 días de la cirugía) se obtuvieron los fémures, los cuales fueron utilizados para estudios I: tomográficos: se estableció un score acorde a si mostraban imagen compatible con formación ósea (ICFO) en el lugar de la lesión/implante, como sigue: sin ICFO: 0; ICFO 25%: 1; ICFO 50%: 2, ICFO 75%: 3; ICFO 100%: 4) y II: estudios histológicos bajo técnicas convencionales, tinción hematoxilina-eosina (H&E). Resultados: Clin, adecuado estado y recomposición de la marcha de A y B a partir del día 5. Bioq.: sin diferencias intergrupales para ninguna variable en ninguno de los tiempos estudiados (test de Kruskal-Wallis). Hubo diferencias significativas entre los grupos A y B, al considerarse los estudios tomográficos, siendo los scores  $A > B=0$  (test U de Mann-Whitney,  $p=0,008$ ). En A se observó ambas corticales conservadas, con continuidad. EH: evidencias preliminares en el grupo B: área redondeada, delimitada coincidente al área de la lesión, con presencia de material extraño compatible con PLLA. En la periferia se encuentra rodeado por capa gruesa de hueso compuesto (mezcla de hueso reticular y laminar) neoformado, aislándolo de la médula ósea. En el interior del biomaterial, hubo presencia de moderadas trabéculas óseas incipientemente delineadas. Había mayor número de trabéculas periféricas dentro del biomaterial que en el centro. En el interior de las trabéculas, se observaron células semejantes a osteoblastos. Conclusiones: si bien estos resultados son preliminares, indicarían que el implante de PLLA no produjo rechazo y mostró incipientes procesos de neorregeneración tisular ósea. Dado que PLLA tiene propiedades de resistencia, flexibilidad y maleabilidad, este material sintetizado tendría potencial aplicación para el desarrollo de tornillos y otros tipos de implantes en los que es necesario reparar una lesión, sin efectos secundarios indeseables. Dada las características compactas de PLLA, con posibilidades de ser sintetizado de diversas formas, se muestra como un promisorio material 3D a utilizarse en la medicina regenerativa.

**CL44. Estudio analítico, descriptivo y observacional, de casos y controles para evaluar la relación entre el nivel materno de vitamina D y el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo**

Farias VS,<sup>1</sup> Matarrelli J,<sup>2</sup> Levoratti E,<sup>2</sup> Corral X,<sup>2</sup> Mulinaris E,<sup>2</sup> Parino E,<sup>2</sup> Bagnato FG<sup>3</sup>

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 2. Clínica y Maternidad Suizo Argentina (CYMSA). 3. 1.<sup>a</sup> Cátedra de Farmacología UBA.

Introducción y objetivos: si bien es ampliamente conocido el rol y la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D para la salud ósea, en los últimos años se ha reportado su influencia en otros órganos y sistemas. Existen varias publicaciones que sugieren una relación entre el déficit materno de vitamina D y el desarrollo de complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, otros autores no han encontrado dicha asociación. El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre el nivel materno de vitamina D con el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo (HIE), preeclampsia-eclampsia, en una población de mujeres embarazadas que fueron asistidas en una maternidad de la Ciudad de Buenos Aires. Material y métodos: mediante un diseño caso-control y previo consentimiento informado, se revisaron las historias clínicas (HC) de embarazadas que ingresaron a la institución con trastornos hipertensivos del embarazo. Se inició la selección en el mes de 09/17 hasta el mes de 03/19. Se seleccionó un total de 75 casos, definidos como aquellas pacientes que ingresaron con diagnóstico de HIE, eclampsia o preeclampsia. Los resultados fueron comparados con un grupo control (n=75), definido como aquellas embarazadas de similares características, pero que no hubieran presentado HIE, eclampsia ni preeclampsia durante el embarazo. Se incluyeron mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos del embarazo, asistidas en la maternidad en dicho período de tiempo, con una edad gestacional de 20 semanas o más, mayores de 18 años, que no presentaran ningún criterio de exclusión. Se revisaron las HC, se les realizó un interrogatorio sobre antecedentes personales, medicaciones recibidas durante el embarazo, toma de muestra de sangre periférica para medir el nivel de vitamina D, calcio, calcio iónico, fósforo, creatinina y glucemia. Se utilizó 30 ng/ml como valor de corte para evaluar la suficiencia de 25OHD. El análisis estadístico de los datos ( $\chi^2$ ) se efectuó en una hoja Excel 2016 para Windows® programada *ad hoc*. Resultados: datos relevantes (casos vs. controles, respectivamente). El promedio de edad fue 33,71 vs. 33,25 años. Semanas de gestación 36±3,32 vs. 33±5,65. Peso al término del embarazo (kg) 81,12±16,14 vs. 75,95±15,63 (p<0,05). PAS (mmHg) 148±23,5 vs. 104±11,84 (p<0.001). PAD (mmHg) 91±13.6 vs. 65±9.89 (p<0.001). 25OHD (ng/dl) 22.24±9.28 vs. 29,21±10,46 (p<0,01). La media de nivel de vitamina D fue de 22,24 ng/ml y 29,21 ng/ml en casos y controles, respectivamente. El 81,33% de los casos y el 53,33% de los controles presentaban insuficiencia de vitamina D. En cuanto a la suplementación con vitamina D: 20 de los 75 casos recibieron suplemento vs. 52 de los controles. Se confeccionó una tabla de contingencia y se demostró que los niveles inferiores a 30 ng/ml de vitamina D se asociaron con un riesgo de 3,81 veces (*odds ratio*) de padecer HIE, preeclampsia, eclampsia, con un IC 95% (1,82-7,97). Para este análisis se utilizó la prueba de  $\chi^2$ , que resultó ser de 13,37 con una p=0,000266. Conclusión: en la población de estudio, la deficiencia de vitamina D definida como valores inferiores a 30 ng/ml, se asoció a un riesgo 3.81 veces mayor de padecer trastornos hipertensivos en el embarazo. Esta evidencia sugeriría que mantener niveles adecuados de vitamina D durante el embarazo sería un factor protector para prevenir los trastornos hipertensivos del embarazo.

**CL45. Utilidad de la valoración de los parámetros 3D en columna en fracturas vertebrales dorsales y lumbares**

Di Gregorio S,<sup>2</sup> Brance ML,<sup>1</sup> Del Río Barquero L<sup>2</sup>

1. Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario. 2. Cetir/Ascires, Barcelona, España.



Las fracturas representan la complicación más frecuente de la osteoporosis. De las fracturas vertebrales, hasta el 60% son asintomáticas en diferentes reportes. La realización de 3D-DXA de columna, a través de imágenes obtenidas de DXA areal, nos permite diferenciar parámetros volumétricos de densidad mineral ósea trabecular (vDMO trab) y cortical (vDMO cort); vDMO global (cuerpo y elementos posteriores vertebrales) y el espesor de la cortical de los cuerpos vertebrales. Objetivo: valorar los parámetros volumétricos de vDMO trab, vDMO cort, vDMO global y el espesor de la cortical, en pacientes con fracturas vertebrales dorsales y lumbares, comparados con sujetos no fracturados. Población y métodos: se incluyeron 56 pacientes adultos mayores de 18 años de edad con fracturas vertebrales (Fx) –27 región lumbar; 29 región dorsal– y 68 pacientes no fracturados (NoFx). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban condiciones que afectaban el metabolismo óseo. Los pacientes de ambos grupos fueron apareados por edad, sexo y categoría de OMS. Se realizó DMO de columna anterolateral (L1-L4) y proyección lateral vertebral –LVA– con equipo iDXA GE Healthcare®. La reconstrucción 3D-DXA de columna se realizó con DMS-Apelem®. El TBS (*Trabecular Bone Score*) se evaluó con el software TBS iNsight® (Medimaps, Suiza). Se analizaron las siguientes variables: DMO areal –g/cm<sup>2</sup>– siguiendo el procedimiento recomendado de exclusión de la vértebra fracturada; TBS L1-L4; en el cuerpo vertebral: vDMO trab (g/cm<sup>3</sup>), vDMO cort (g/cm<sup>3</sup>), vDMO global (g/cm<sup>3</sup>) y espesor cortical (mm). Análisis estadístico: los datos se expresan como media±SD. Las diferencias entre los grupos se analizaron utilizando la prueba *t* de Student. Resultados: en el grupo Fx: DMO normal: 5 (8,9%), DMO baja: 28 (50%), osteoporosis: 23 (41,1%). Grupo NoFx: DMO normal: 8 (11,8%), DMO baja: 29 (42,6%), osteoporosis: 31 (45,6%). Los parámetros de DMO areal y TBS no fueron diferentes entre la población con Fx y sin esta. En cambio, los parámetros corticales: vDMO cort (539,7±36,1 vs. 554,9±28,9), vDMO global (202,3±29,3 vs. 213,8±28,1) y espesor de la cortical (0,582±0,058 vs. 0,603±0,050) fueron significativamente más bajos en grupo Fx respecto del grupo NoFx. Conclusiones: los datos preliminares en esta cohorte sugieren que los parámetros corticales son los que se encuentran principalmente afectados en pacientes con fracturas vertebrales.

#### **CL46. Influencia del índice de Tanner y el tipo de actividad física en las relaciones entre CMO y MM por DEXA en cuerpo entero y miembros de niños y adolescentes sanos**

López D, Almiray Soto AL, Capozza RF, Ferretti JL, Clark P, Cointry GR

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hosp Infantil Federico Gómez, Fac de Medicina, UNAM, México, Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Fac de Cs Médicas, UNR, Rosario.

La masa muscular es uno de los principales determinantes de la masa ósea y el único estudiado que tiene correlato biomecánico dinámico. Previamente estudiamos una gran población de hombres y mujeres, estableciendo cartas de referencia Z-scorizadas por sexo y estado reproductivo y analizando los efectos óseos de la actividad física en adultos de ambos sexos. En este trabajo se estudia el efecto de la actividad física recreativa sobre indicadores densitométricos [Lunar DPX®] de contenido mineral óseo (CMO) y masa magra (MM) de cuerpo entero (CE), miembros superiores (MS) e inferiores (MI) en una muestra de 507 varones y 523 niñas de entre 5 y 20 años de la ciudad de México, estratificada por sexo e índice de Tanner (1-5) y discriminada por tipo de actividad física: sedentarios (S), básquetbol y fútbol como deportes de impacto (I) y otros deportes (O), y por índice de Tanner: (1+2) y (3+4+5), resultando los siguientes grupos: Varones: 71 (S y 1+2), 58 (S y 3+4+5), 161 (I y 1+2), 126 (I y 3+4+5), 124 (O y 1+2), 126 (O y 3+4+5). Niñas: 73 (S y 1+2), 78 (S y 3+4+5), 21 (I y 1+2), 38 (I y 3+4+5), 180 (O y 1+2), 133 (O y 3+4+5). Las correlaciones CMO vs. MM sin discriminar por actividad física fueron significativas y plotearon a diferentes alturas para cada índice de Tanner en ambos sexos,

significativamente entre Tanner 1 y 5 (ANCOVA,  $p < 0,001$ ). Esto confirmó la relevancia del índice de Tanner para evaluar la influencia del estado madurativo en estudios de este tipo, independientemente del ejercicio. Cuando se agruparon también por actividad física, las mismas curvas de correlación CMO vs. MM también fueron altamente significativas en todos los grupos y regiones estudiadas ( $p < 0,001$  siempre). Los varones y niñas con índice de Tanner 1+2 plotearon a la misma altura y con pendientes similares (ANCOVA, ns). En cambio, en varones (I y 3+4+5) se observaron diferencias de pendientes en CE y MI (no en MS) respecto de los grupos S y O ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ , respectivamente), lo que indica que, en varones más maduros, el deporte de impacto mejora la relación natural músculo-hueso, especialmente en huesos portantes. Sin embargo, en las niñas (I y 3+4+5) no se observó este efecto en ningún caso. Estos hallazgos confirman que el desarrollo de la arquitectura ósea durante la pubertad (y el correspondiente desarrollo de la masa de tejido mineralizado) dependerían: a) del uso mecánico del esqueleto, en función del impacto efectivamente ejercido sobre la estructura de cada hueso en cada instancia de deformación inducida por las cargas (Paradigma de Utah), y b) de la influencia del estado hormonal sexual sobre músculos y huesos. La influencia de la maduración sexual se observó independientemente de la actividad física en ambos sexos. La influencia del ejercicio de impacto se observó solo para varones de maduración sexual avanzada (3+4+5). En las niñas, este efecto no se observó, presumiblemente porque los estrógenos inhiben el crecimiento perióstico. Los resultados podrían reflejar el número mucho menor de niñas que de varones que practican deportes de impacto. Estudios adicionales con mayor número de niñas que hagan ejercicio de impacto podrían neutralizar esa interferencia. Este estudio apoyaría con evidencias inéditas la hipótesis que jerarquiza la eficiencia de las actividades que generan mayor impacto óseo para reforzar la estructura (reflejada en la masa) ósea, en especial en huesos largos portantes y en varones.

#### **CL47. Un caso de raquitismo vitamina D dependiente tipo 1A sin hipocalcemia y con dosaje sérico normal de 1,25-dihidroxivitamina D**

Malosetti MC,<sup>1</sup> Garciarena MA,<sup>1</sup> Pérez Garrido N,<sup>2</sup> Marino R<sup>2</sup>

1. Servicio de Endocrinología, Htal. del Niño de San Justo, Buenos Aires. 2. Servicio de Endocrinología, Htal. de Pediatría JP Garrahan, CABA.

Introducción: el raquitismo vitamina D dependiente tipo 1A (VDDR 1A) es una entidad de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa que convierte  $25\text{OHD}_3$  en su forma activa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La deficiencia de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa es ocasionada por una mutación en el gen CYP27B1 y se presenta con signos y síntomas clínicos similares a los observados en pacientes con deficiencia carencial de vitamina D. A nivel bioquímico puede observarse hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y dosajes séricos bajos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a pesar de concentraciones normales o elevadas de  $25\text{OHD}$ . Caso clínico: se presenta un paciente de 23 meses con hallazgos clínicos y radiológicos típicos de raquitismo vitamino D dependiente tipo 1A, pero sin hipocalcemia y con dosaje sérico de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en el rango normal. El diagnóstico fue considerado debido a los signos clínicos, la hipofosfatemia y los valores elevados de FAL y PTH. El niño mostró buena respuesta al tratamiento con calcio y calcitriol. El estudio del gen CYP27B1 demostró que el paciente era un heterocigota compuesto para las mutaciones c.385G>A (p.A129T) y c.1294C>T (p.R432C). Ambas mutaciones han sido descriptas asociadas a una disminución significativa de la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa. Conclusión: este caso clínico demuestra que los criterios bioquímicos clásicos propuestos para el diagnóstico del VDDR 1A pueden no detectar pacientes con defectos enzimáticos parciales pero clínicamente significativos.

**CL48. Hipoparatiroidismo congénito reversible**

Bayas SG, Komornicki M, Galich AM

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

El hipoparatiroidismo primario es una patología caracterizada por la secreción inapropiada o nula de PTH que origina hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia. En edad pediátrica, la etiología puede ser idiopática o genética asociada a cuadros sindrómicos. La mayoría suelen ser permanentes y requieren tratamiento sustitutivo de forma crónica, pero se han documentado entidades reversibles como el síndrome de microdelección del cromosoma 22q11.2 y Kenny Caffey. Se describe el caso de una paciente joven con diagnóstico de hipoparatiroidismo primario en la infancia que revirtió en edad adulta. Caso clínico: mujer de 22 años, nació a término, parto eutócico. Peso 2980 g, talla 46,5 cm, perímetro cefálico 33 cm. Padres sanos no consanguíneos. Embarazo controlado, serologías maternas negativas. A los 3 meses y asociado a fiebre debutó con crisis convulsivas, recibió desde entonces fenobarbital. Ecografía cerebral con calcificaciones en ganglios de la base. Durante los meses siguientes hasta el año y medio, múltiples internaciones por cuadros infecciosos. A los 3 años, tetania con calcio 8,2 mg/dl (VR 9,4-10,8), fósforo 5,5 mg/dl (VR 4,5-6,2), magnesio 1,2 mg/dl y PTH 5 pg/ml. Al examen físico tenía microcefalia, hipotelorismo, enoftalmos, astigmatismo, nariz ancha, retraso de la dentición y dedos ahusados. En laboratorio, TSH normal; test de estímulo para hormona de crecimiento (HC) con clonidina y arginina, normal; anticuerpos para enfermedad celíaca, negativos. Cariotipo 46 XX. El ecocardiograma, ecografía renal, concentración y funcionalidad de linfocitos T fueron normales. Radiografía con engrosamiento de las corticales de huesos largos. Se diagnosticó hipoparatiroidismo primario. Empezó sustitución con calcitriol, calcio, magnesio y vitamina D, con requerimientos fluctuantes. No repitió convulsiones y se suspendieron anticonvulsivantes. Su desarrollo madurativo fue acorde con su edad, sin trastornos en la conducta ni aprendizaje. Debido a retraso de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, a los 9 años inició tratamiento con hormona de crecimiento hasta los 14 años, edad de su menarca espontánea. A los 21 años repitió convulsión asociada a infección por virus de Epstein-Barr sin hipocalcemia documentada y con trazo alterado en electroencefalograma. Fue medicada con levetiracetam hasta la actualidad. Bajo tratamiento con calcitriol 0,50 µg/día presentaba fosfatemia 3,1 (VR 2,5-4,5 mg/dl), hipercalcemia 11,2 (VR 8,5-10,5 mg/dl), calcio iónico 1,29 (VR 1-1,35 mmol/l), hipomagnesemia 0,8 (VR 1,9-2,5 mEq/l), creatinina sérica 1,01 mg/dl, PTH <3 (VR 16-77,1 pg/ml), beta cross laps 0,261 (VR 0,0-1,0 ng/ml), fosfatasa alcalina total (FAL) 58 (31-100 UI/l), FAL ósea 9,5 (VR 3,8-22,6 µg/l), 25OHD 22,3 (VR >30 ng/ml), calciuria 143 (VR <250 mg/día), calciuria/creatininuria 0,21 (VR 0,1-0,25), excreción fraccionaria de Mg 19 (VR 3-5%). Se suspendió calcitriol e inició aporte paulatino de magnesio hasta 2112 mg día. Normalizó los niveles de calcemia y elevó PTH a 23,3 pg/ml. Por sospecha de síndrome de genes contiguos se solicitó panel de hipoparatiroidismo con búsqueda de delección y duplicación. Comentario: un pequeño porcentaje de hipoparatiroidismo diagnosticado en edad pediátrica puede ser reversible, dependiendo de su etiología, por lo que es importante el seguimiento y el control bioquímico periódico. Se destaca el rol del magnesio en la regulación de la secreción de PTH, siendo así un determinante, en este caso, de la normalización de la funcionalidad paratiroidea.

**CL49. Hipercalcemia no mediada por PTH asociada al diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes trasplantados renales**Ramajo MF,<sup>1</sup> Kitaigrodsky AV,<sup>1</sup> Buttazzoni M,<sup>1</sup> Diehl M,<sup>1</sup> Imperiali N<sup>2</sup>

1. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. 2. Servicio de Nefrología Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción: la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes trasplantados. La hipercalcemia es una forma de presentación infre-

cuenta en esta enfermedad. Se presenta una serie de tres casos de pacientes con hipercalcemia durante la internación en contexto de esta entidad. Casos clínicos: tres pacientes mujeres con antecedente de trasplante hepato-renal en un caso y renal en los dos restantes, de más de 3 años de evolución, presentaron hipercalcemia durante la internación que motivó la interconsulta al Servicio de Endocrinología. Las pacientes estaban en tratamiento inmunosupresor con meprednisona 4 mg. Dos de ellas recibían suplemento de calcio (500 mg/día) y/o ergocalciferol y calcitriol en dosis baja (0,25 a 0,5 µg/día). Al ingreso, las tres pacientes referían astenia, adinamia y una de ellas síndrome febril asociado. El laboratorio mostró hipercalcemia (caso 1: 11,9 mg/dl, caso 2: 10,9 mg/dl, caso 3: 12,6 mg/dl, VR: 8,5-10,5 mg/dl). El dosaje de 25OH-vitamina D se encontraba dentro del rango normal. Presentaban enfermedad renal crónica con *clearance* de creatinina entre 12-30 ml/minuto. La PTH fue menor o igual a 20 pg/ml en todos los casos, por lo que la hipercalcemia fue interpretada como no mediada por PTH. Se suspendió el aporte de calcio y vitamina D en aquellas pacientes que lo recibían previamente. Se indicó tratamiento con hidratación y en dos de los casos calcitonina subcutánea. Se solicitaron imágenes de tórax que evidenciaron infiltrados pulmonares (dos de ellas tomografía de emisión de positrones; en la restante tomografía axial computarizada), por lo que se decidió realizar un lavado broncoalveolar, llegándose al diagnóstico de neumonía por PJP por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se inició tratamiento antibiótico dirigido (trimetoprima-sulfametoxazol; posteriormente se rotó a primaquina más clindamicina por nefrotoxicidad). Todas las pacientes evolucionaron con normalización de los valores de calcemia dentro de los primeros 15 días de inicio de tratamiento antibiótico. Discusión: se ha propuesto como mecanismo patogénico de la hipercalcemia asociada a neumonía por PJP la producción extrarrenal de 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D por macrófagos activados. La medición de 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D es de utilidad en pacientes con hipercalcemia no mediada por PTH cuando se sospecha granulomatosis, pero no fue realizada por no estar disponible en nuestro centro. En pacientes inmunocomprometidos con insuficiencia renal la hipercalcemia puede ser una de las manifestaciones iniciales de neumonía por PJP o de otras infecciones fúngicas y constituye un desafío diagnóstico y terapéutico.

**CL50. La suplementación con curcumina (diferuloilmetano) puede atenuar el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas al consumo de una dieta rica en grasas en ratas**

Antona ME, Ramos C, Bozzini C, Ferreira Monteiro AG, Troncoso GR, Morales MC, Friedman SM, Steimetz T, Macri EV

*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología y Facultad de Medicina.*

Estudios epidemiológicos señalan que la alimentación típica de los argentinos es excesiva en calorías, grasas saturadas y colesterol. El consumo de este tipo de dietas se asocia al desarrollo de enfermedades metabólicas como obesidad, enfermedad cardiovascular, hepatopatías y osteopatías, entre otras. Por otro lado, existe un creciente interés en la investigación y el desarrollo de nutracéuticos y suplementos dietéticos naturales. Entre ellos la curcumina (CUR), principio activo de la *Curcuma longa*, utilizada en la medicina Ayurveda, ha sido involucrada en procesos como: la reducción de resistencia a la insulina, la atenuación de citoquinas inflamatorias, la aceleración de la oxidación de los ácidos grasos, así como el aumento de las enzimas antioxidantes y la mejora cardiovascular. Sin embargo, los efectos derivados de la CUR en la salud no han sido completamente dilucidados. El objetivo de este trabajo fue investigar la efectividad de la suplementación con CUR en la prevención de alteraciones metabólicas originadas por el consumo de dietas con alto contenido de grasas y colesterol. Materiales y métodos: ratas Wistar adultas fueron asignadas a 1 de 3 grupos según dieta: 1) control (C): alimentadas con dieta estándar, 2) dieta alta en grasas (DAG) y 3) DAG+CUR,



suplementadas con CUR (20 mg/día v.o.). Las dietas se administraron *ad libitum* durante 5 semanas. Se registraron peso corporal y consumo (kcal/100g peso/día). Luego, las ratas se eutanizaron y se evaluaron parámetros metabólicos. En suero: perfil lipídico-lipoproteico (mg/dl); en tejido adiposo: grasa visceral (% , gravimetría); en hígado: 2',7' diclorodihidrofluoresceinadiacetato [(DCFH-DA (U.A./min.mg prot)] y hepatoesteatosis (tinción H&E), y en fémur: propiedades estructurales óseas (prueba flexión tres puntos. Instrom 4442). Resultados (media±DE, ANOVA-SNK,  $p < 0,05$ ). El consumo de DAG produjo hipercolesterolemia ( $p < 0,001$ ) sin diferencias con los animales que recibieron CUR ( $p > 0,05$ ). La trigliceridemia se mantuvo similar entre los grupos ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, DAG+CUR previno las ganancias de peso corporal ( $p < 0,05$ ) y de grasa visceral observadas en DAG (C: 2,9±0,8 DAG+CUR: 2,5±0,8 < DAG: 4,1±1,3%;  $p < 0,05$ ). Los grupos con DAG mostraron hepatoesteatosis grado 3, pero DAG+CUR no presentó infiltrado inflamatorio. La suplementación con CUR produjo valores intermedios de DCFH-DA [C: 1,87±0,08 < DAG+CUR: 3,2±0,1 < DAG: 4,0±0,1 U.A./min.mg prot, ( $p < 0,001$ )]. En las propiedades biomecánicas estructurales se observó una disminución significativa de la resistencia a la fractura y de la rigidez extrínseca ósea en los animales DAG ( $p < 0,01$ ), mostrando un deterioro en la calidad del hueso. Contrariamente, los animales con DAG+CUR mejoraron su rigidez ósea, aumentando la resistencia a la fractura ( $p < 0,001$ ). Conclusión: en el corto plazo estudiado, la curcumina no pudo revertir totalmente el daño causado por la dieta alta en grasas; sin embargo, los resultados sugieren un claro potencial antiadipogénico, con implicancias en el estrés oxidativo, la inflamación y la resistencia a la fractura, evidenciando el posible efecto protector de la curcumina. UBACYT 20020150200013BA.

#### **CL51. Relaciones alométrico-biomecánicas entre huesos y músculos en 5 especies de anuros. Modalidades de acción del mecanostato**

Vera MC, Capozza RF, Ferretti JL, Abdala V, Cointry GR

Lab. de Gen. Evolutiva, Inst. de Biol. Subtropical, Fac. de Cs. Exactas Quím. y Nat., UNaM, Posadas. CEMFOC, Fac. de Cs. Médicas, UNR. Cát. de Biol. General, Facultad de Cs. Naturales e IML, UNT, Tucumán.

Introducción: en anuros, las relaciones alométrico/biomecánicas para músculos y huesos parecen diferir según hábitat y modo locomotor. Este estudio analiza esas diferencias y propone explicaciones ecológicas a los patrones observados. Métodos: se determinaron tomográficamente (pQCT) indicadores de masa (CMO, área -CtA-), mineralización (vDMO), diseño (perímetros endo/perióstico, espesor, momentos de inercia para flexión anteroposterior y lateral -xMI, yMI-) y rigidez estructural (BSI=MI<sup>2</sup>vDMO) corticales de 92 huesos largos de patas (fémur, tibia-fíbula, tibiale y fibulare-huesos tarsales) y el área muscular asociada, en 2 especies de anuros relativamente robustas: *R diptycha*, terrestre/saltos cortos (Te-SC), n=6; *L catesbeianus*, acuática/saltos largos (Aq-SL), n=2, y de 3 más gráciles: *B faber*, arbórea/saltos largos (Ar-SL), n=6; *P platensis*, acuática/nadadora (Aq-N), n=5 y *P sauvagii*, arbórea/caminadora (Ar-C), n=4 (5-18 sitios/hueso, 1058 scans). Resultados: el CMO, los perímetros y la vDMO decrecieron, en el orden: Aq-SL > Te-SC > Ar-SL > Aq-N = Ar-C, con diferencias en espesor relativamente mayores para Aq-SL y Ar-SL que para las otras (ANOVA factorial,  $p < 0,05/p < 0,001$ ). La relación espesor/luz (resistencia al *buckling*) fue mayor en las gráciles que en las robustas ( $p < 0,001$ ). Los MI ajustados por CtA (indicadores de la eficiencia de distribución espacial del tejido disponible), mucho mayores en las robustas ( $p < 0,001$ ), difirieron paralelamente a los perímetros, pero no al CMO. Las curvas d/c, de distribución (MI)/calidad (vDMO), fueron significativas en casi todos los sitios ( $p < 0,05-p < 0,001$ ), con ordenadas mucho mayores para las robustas. Las diferencias en BSI fueron paralelas a las de MIs pero exageradas, especialmente para Aq-SL y Ar-SL. Los MI ajustados a CtA y largo óseo correlacionaron

con las áreas seccionales musculares relevantes para cada hueso ( $p < 0,001$ ), con curvas únicas para todas las especies juntas. Discusión: en general, las especies robustas tienen huesos tubulares anchos y de paredes relativamente delgadas, con altos MI y tejido cortical muy denso, lo que privilegia su rigidez estructural a la flexión por carga lateral (BSI) antes que axial (*buckling*) necesarios para soportar las cargas de la locomoción sobre tierra. Las gráciles, con densidad tisular algo menor, tienen huesos relativamente más delgados pero de paredes relativamente más gruesas, privilegiando su resistencia al *buckling* antes que a las cargas laterales, necesarios para trasladarse entre ramas y arbustos. Esto, unido a las curvas d/c, sugiere que el mecanostato determinaría las diferencias geométricas responsables de esas diferencias en relación estricta con el entorno mecánico de cada hueso, por sobre las limitaciones de las deformaciones óseas usuales impuestas por la rigidez del tejido. La afinidad filogenética podría explicar algunas semejanzas entre las gráciles: Aq-N y Ar-SL (*Hylidae*) y Ar-C (*Phyllomedusidae*), pero no con Te-SC (*Bufo*) ni respecto de Aq-SL (*Ranidae*), que son distantes de ellas y entre sí, y todas difieren mucho en sus hábitos. En congruencia con lo que antes observamos para el peroné humano en relación con otros homínidos y cuadrúpedos, estos resultados inéditos soportan nuestra hipótesis original de que el mecanostato determina la eficiencia mecánica esquelética de cada especie en función de su hábitat y modo locomotor. Estudios posteriores son necesarios para evaluar la señal filogenética de los parámetros estudiados.

#### **CL52. Recidiva del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en diálisis luego de la paratiroidectomía**

Pérez BM,<sup>1</sup> Kitaigrodsky AV,<sup>1</sup> Diehl M,<sup>1</sup> Rosa-Diez G,<sup>2</sup> Figari MF,<sup>3</sup> Kozak AE,<sup>1</sup> Plantalech LC<sup>1</sup>

1. Instituto de Investigaciones metabólicas. 2. Hospital Méndez. 3. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral de USAL. CABA. Argentina.

Introducción: 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 estudio fue evaluar el resultado de la PTX a largo plazo y sus factores predictores. Métodos: estudio unicéntrico retrospectivo observacional. Se evaluaron 137 adultos, con HPT-ERC en terapia sustitutiva renal, en quienes se realizó la primera PTX en este centro entre 2006 y 2015. Se excluyeron 45 pacientes con seguimiento posquirúrgico < 6 meses. Se consideró persistencia del HPT-ERC la presencia de 2 valores de PTH > 300 pg/ml en el semestre posoperatorio, y recidiva con 2 valores de PTH > 500 pg/ml luego del 1<sup>er</sup> semestre, en ausencia de persistencia. Las variables continuas fueron analizadas con test apropiados. Se realizaron análisis de regresión logística múltiple y análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Resultados: Se evaluaron 92 pacientes, edad promedio 43,6±12 años, 50% mujeres, tiempo de terapia reemplazo renal mediana 4,6 años (rango intercuartílico -RIC- 3,1-7,1), PTH preoperatoria mediana 1639 (RIC 1226-2098). A 39 se les realizó PTX subtotal (PTXS) y a 53 total con autoimplante (PTXT+AI). Se observó persistencia en 16 pacientes (17,4%; IC95 9,6-25,1%). Presentaron recidiva 30 de 76 pacientes con adecuada respuesta inicial (39,5%; IC95 28,5-50,5). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 4,7 años (RIC 2,3-7,5). La calcemia preoperatoria fue significativamente mayor en pacientes con recidiva (mediana 9,9 vs. 9,3 mg/dl,  $p=0,035$ ) y se asoció en forma independiente (OR ajustado 2,79). No se hallaron diferencias significativas en otras variables preoperatorias estudiadas. La recidiva se presentó en el 25,8% de los pacientes con PTXS y en el 48,9% de los que se realizó PTXT+AI ( $p=0,043$ ); esta última se asoció en forma independiente al evento recidiva (OR ajustado 4,66). El valor máximo registrado de la fosfatasa alcalina (FAL) en el posoperatorio ( $n=71$ ) fue significativamente menor en pacientes con recidiva (333 UI/l, remisión



436 UI/l,  $p=0,031$ ), al igual que el tiempo que demoró la FAL en alcanzar valores normales ( $n=60$ ) (recidiva 95 días, remisión 140 días,  $p=0,018$ ). El máximo valor de FAL posoperatoria se asoció inversamente a recidiva (OR ajustado 0,99). Conclusiones: en nuestro estudio un 39,5% de los casos con resolución presentaron recidiva, en una mediana de 4,7 años. La calcemia preoperatoria, el tipo de cirugía y la FAL máxima posoperatoria se asociaron a la recidiva. Se postula que la mayor calcemia preoperatoria es indicativa de más severa hiperplasia de las glándulas paratiroides. Adicionalmente, la presencia de una diferente fisiología del tejido óseo con menor grado de mineralización posoperatoria (manifiesto como menor FAL máxima y elevación de menor duración), implicaría mayor fosfatemia posoperatoria con mayor producción de PTH. Nuevos estudios serán necesarios para evaluar esta hipótesis. La asociación de la PTX a menor riesgo de recidiva se adscribe al sesgo de selección del procedimiento quirúrgico: PTX a pacientes en lista de espera de trasplante renal. La recidiva del HPT-ERC luego de la PTX depende del tiempo en diálisis después de la cirugía, por lo que se destaca la importancia de ajustar los tratamientos médicos y considerar el trasplante tan precozmente como sea posible.

### **CL53. Demostración original de la interferencia de los efectos modelatorios corticales de un entrenamiento sobre los de otro ulterior (la modelación 'marca el terreno' para la remodelación)**

Pisani L, Pilot N, Lüscher S, Mackler L, Nocciolino LM, Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF

*Unidad de Estudios Biomecánicos Osteo-Musculares (UDEBOM), Universidad Gran Rosario (UGR). Centro de Estudios de Metabolismo Fosfo-cálcico (CEMFoC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario.*

La expansión modelatoria de la geometría cortical de un hueso inducida por su entorno mecánico podría ser difícil de modificar por estímulos ulteriores de diferente direccionalidad; pero no es fácil probarlo. Este estudio intentó demostrar que, en individuos jóvenes no entrenados, el entrenamiento en fútbol produciría cambios geométricos peroneos expansivos, similares a los del rugby, que podrían interferir los efectos de un entrenamiento ulterior direccionalmente diferente (carrera larga). Para verificarlo, determinamos indicadores tomográficos (pQCT) corticales de 1) masa: área (CtA), CMO (CtC); 2) diseño seccional: perímetros perióstico y endocortical (PmPO, PmEc), espesor (Esp), momentos de inercia para flexión A-P y lateral (xMI, yMI), *shape index* ( $SI=yMI/xMI$ ), excentricidad; 3) resistencia a la torsión (*section modulus*, SM) y al *buckling* (flexión/torsión por carga axial: relación pared/luz, P/L) y 4) eficiencia de distribución del tejido para resistir flexión (cocientes MI/CtA), en 18 cortes seriados de todo el peroné hábil, y la fuerza máxima dinamométrica de flexión/eversión del pie, en 7 varones sedentarios (S), 7 entrenados en carrera (C), 7 en fútbol (F), 7 en rugby (R) y 13 corredores previamente entrenados en fútbol (F-C) de 18-30 años, con más de 4 años de entrenamiento sistemático por disciplina. A lo largo de todo el hueso, los valores de CtA, CtC, PmPo, PmEo, Esp, DmxAP, DmxT, xMI/CtA, yMI/CtA y SM fueron significativamente mayores para R y F que para S, y para R que para F (ANOVA factorial,  $p<0,001$ ). En C, las diferencias con S, mucho menores que para R y F ( $p<0,001$ ), fueron significativas para PmPo, DmxAP, DmxT, xMI/CtA, yMI/CtA y SM ( $p<0,05$  a  $p<0,001$ ), pero no en todos los sitios, y no lo fueron para CtA, CtC y PmEo. Para F-C, los valores de todos estos indicadores se asimilaron a los de F (ANOVA factorial, ns) y difirieron significativamente de los de C ( $p<0,05$  a  $p<0,001$ ). La excentricidad, similar en R, F y F-C, fue mucho mayor que en S centro-proximalmente ( $p<0,001$ ), y similar a S en C. El SI, mayor en R, F y F-C que en S centro-proximalmente ( $p<0,001$ ), varió en forma especularmente inversa a la excentricidad en todo el hueso. La relación P/L fue más alta que en S solo distalmente en  $C < F < R$  ( $p<0,001$ ) y similar a S en F-C. Los valores de MIs/CtA correlacionaron con la fuerza muscular peronea en S, R y F juntos ( $p<0,001$ ), no en F-C. Los resultados indican, con evidencias originales, 1) la relevancia decreciente 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/diseño) en  $R > F > C$ ; 2) la predominancia de esos efectos sobre el desarrollo centro-proximal del peroné para resistir a la flexión lateral (S-I y excentricidad), y en la región distal (relación P/L) para resistir al *buckling* (principal sitio y causa de fractura del hueso); 3) el valor de la anticipación de esos efectos para interferir la manifestación de los cambios producidos por un entrenamiento ulterior (F-C) cuando los del primero afectan la modelación cortical de modo expansivo. Esta última deducción verifica la hipótesis en forma inédita, demostrando 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.

#### **CL54. Hipofosfatemia crónica persistente de causa no determinada y su repercusión músculo-esquelética**

Kitaigrodsky AV,<sup>1</sup> Marciano S,<sup>2</sup> Jiménez GB,<sup>3</sup> Plantalech LC<sup>1</sup>

1. *Endocrinología y Medicina Nuclear, Osteología.* 2. *Medicina Interna, Investigación.* 3. *Laboratorio Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Introducción: la fosfatasa alcalina (FAL) baja o hipofosfatemia (hipoFAL) no se considera habitualmente relevante; sin embargo tiene correlato clínico. Se ha reportado en adultos una prevalencia de hipoFAL crónica persistente de 0,06%, que puede deberse a causas genéticas (hipofosfatasa) o secundarias. La hipofosfatasa del adulto, si bien es una forma leve de la enfermedad, se ha asociado con manifestaciones músculo-esqueléticas y fracturas atípicas con el uso de antirresortivos. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de hipoFAL crónica persistente en nuestra población y describir sus características osteometabólicas. Materiales y métodos: se realizó una búsqueda en la historia clínica electrónica de los afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires > 18 años, con 2 o más determinaciones de FAL  $\leq 30$  UI/l con intervalo  $\geq 3$  meses, entre 1/2013 y 12/2017, y ninguna determinación de FAL  $> 30$  UI/l en cualquier momento de su historia. Se seleccionaron aquellos en los que no se encontraron causas secundarias diagnosticadas y se analizaron las evoluciones y estudios complementarios disponibles. Para estimar la prevalencia de la enfermedad se utilizó la población cerrada del Plan de Salud del Hospital Italiano, incluyendo en el denominador el total de afiliados a mitad del período de estudio, y en el numerador los casos detectados en el mismo período. Resultados: se detectó hipoFAL crónica persistente en 0,07% (0,06-0,09) del total de los 105 925 afiliados. Uno fue excluido por tener enfermedad celíaca como causa secundaria. De los 77 afiliados con hipoFAL crónica persistente sin causa determinada, 61,1% eran mujeres de edad mediana 44 (34-56) años. Se observaron osteoartritis, calcificaciones vasculares y fracturas en 45 (58,4%), 13 (16,9%) y 12 (15,6%) pacientes, respectivamente. Con menos frecuencia presentaron litiasis renal, DISH, pérdida dental y convulsiones. El 63,6% tenían al menos una de las características clínico-radiológicas evaluadas, pero solo en 5,2% fue mencionado el diagnóstico de hipoFAL en la historia clínica. La mediana de FAL fue de 24 (20-27) UI/l; siendo de 26,5 (24-28) UI/l en aquellos sin afecciones y de 22 (19,0-26,2) UI/l en los que tenían una o más. La fosfatemia fue 4,1 (3,8-4,6) mg/dl; 12,9% presentaron hiperfosfatemia pero ninguno hipofosfatemia. La densitometría (n=21), en 76,2% evidenció algún grado de afección, ya sea osteopenia u osteoporosis. Se vieron en total 19 fracturas (en 12 pacientes) a predominio del radio, sin diferencia de género. Cuatro pacientes recibieron bifosfonatos con FAL baja antes de iniciarlos; si bien no se observó ninguna fractura atípica, una paciente presentó múltiples fracturas (pelvis, olécranon y muñeca) durante ese tratamiento. Conclusiones: la prevalencia de hipoFAL en nuestra población fue de



0,07%, y su reconocimiento en la historia clínica fue bajo. La desinformación sobre esta entidad tiene consecuencias: subestimar enfermedades sistémicas que producen hipoFAL secundaria o hipofosfatias del adulto. Observamos que este cuadro, lejos de ser asintomático, presenta variadas manifestaciones músculo-esqueléticas. Los datos coinciden con lo publicado en la literatura. En presencia de hipoFAL sin causa determinada, se sugiere descartar causas secundarias, y de no encontrarlas estudiar una posible hipofosfatias del adulto por su implicancia clínica, de herencia, y para evitar el uso de antirresortivos.

#### **CL55. Estudio preliminar de valoración de hueso cortical y trabecular en pacientes con enfermedad de Gaucher por reconstrucción 3D de fémur proximal por DXA**

LarroudeMS,<sup>1</sup> Aguilar G,<sup>1</sup> Rossi I,<sup>1</sup> Brance ML,<sup>2</sup> Drelichman G.<sup>3</sup> Grupo Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

1. Centro de Diagnóstico Rossi. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Univ. Nacional de Rosario. 3. Hospital Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

La enfermedad de Gaucher (EG) es una causa secundaria de osteoporosis y se ha asociado a incremento de fracturas. La densidad mineral ósea (DMO) medida por DXA es el *gold standard* para realizar el diagnóstico de osteoporosis (OP). Existen muy pocos reportes de fracturas de cadera en dichos pacientes. La DXA es una medida areal y no provee información sobre la distribución espacial. A través de 3D-DXA se puede extrapolar la distribución de la densidad y espesor de hueso cortical y trabecular en fémur. Objetivo: evaluar el hueso cortical y trabecular en pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con imiglucerasa y su relación con la masa ósea y la presencia de fracturas vertebrales. Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo observacional de 73 pacientes con EG mayores de 18 años de ambos sexos en tratamiento con imiglucerasa. La DMO fue medida en columna lumbar y cuello femoral por DXA (Lunar Prodigy Advance version 15<sup>®</sup>). La radiografía de columna dorsal y lumbar de perfil fue utilizada para valorar la presencia de fractura vertebral de acuerdo con la clasificación de Genant. El análisis 3D del fémur proximal se realizó con el *software* 3D-Shaper<sup>®</sup> (Galgo Medical, España) y se consideraron las siguientes variables: DMO volumétrica integral, DMO volumétrica trabecular y DMO cortical (sdens). Los datos son expresados como media $\pm$ SD y las diferencias fueron consideradas significativas si  $p < 0,05$ . La prueba *t* de Student o el test de Mann-Whitney se utilizaron según la distribución de los datos para la comparación entre dos grupos. Resultados: el estudio incluyó 73 pacientes con EG (edad media 34,5 $\pm$ 13,3 años y 11,5 años promedio de diagnóstico de la EG) de ambos sexos (56% mujeres). Todos los pacientes habían recibido terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa (dosis media 52 $\pm$ 15 U/kg). La DMO de columna lumbar (L1-L4) fue de 1151 $\pm$ 0,148 g/cm<sup>2</sup> mientras que en cuello femoral fue de 1021 $\pm$ 0,180 g/cm<sup>2</sup>. La DMO fue normal en el 80% de los sujetos mientras que la osteopenia u osteoporosis se halló en el 20% de los pacientes. El análisis 3D de la cadera arrojó los siguientes resultados: sdens cortical= 164,7 $\pm$ 27,3 g/cm<sup>2</sup>; DMO volumétrica trabecular = 216,6 $\pm$ 52,1 g/cm<sup>3</sup>; DMO volumétrica integral= 364,5 $\pm$ 60,6 g/cm<sup>3</sup>. Se halló un 13,4% de sujetos con fracturas vertebrales. No se hallaron diferencias significativas entre fracturados y no fracturados en la DMO de columna lumbar y cuello femoral. El análisis de los componentes cortical y trabecular a través de la reconstrucción 3D del fémur proximal tampoco arrojó diferencias significativas entre los pacientes con fractura vertebral y sin ella. Conclusión: en nuestro estudio preliminar no encontramos diferencias en la DMO areal y tampoco en el hueso cortical y trabecular de la cadera obtenido con la 3D-DXA en los pacientes con EG con fracturas vertebrales y sin ellas.

### CL56. Terapias biológicas y no biológicas en la artritis reumatoide. Análisis de DMO y reconstrucción 3D del fémur proximal por DXA

Branche ML,<sup>1,2,3</sup> Pons-Estel BA,<sup>4</sup> Quagliato NJ,<sup>5</sup> Jorfen M,<sup>1</sup> Berbotto G,<sup>1</sup> Cortese N,<sup>6</sup> Raggio JC,<sup>1</sup> Palatnik M,<sup>7</sup> Chavero I,<sup>1</sup> Soldano J,<sup>6</sup> Diéguez C,<sup>1</sup> Sánchez A,<sup>8</sup> Del Río Barquero L,<sup>9</sup> Di Gregorio S,<sup>9</sup> Brun LR<sup>2,3</sup>

1. *Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario.* 2. *Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas UNR.* 3. *CONICET.* 4. *Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario* 5. *Instituto CAICI, Rosario.* 6. *Facultad de Ciencias Médicas UNR.* 7. *Centro de Reumatología. Rosario.* 8. *Centro de Endocrinología. Rosario.* 9. *Cetir/Ascires Barcelona, España.*

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica con elevada prevalencia de osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la DMO y el hueso cortical y trabecular de la cadera a través de 3D-DXA en pacientes con AR tratados con drogas modificadoras de enfermedad clásicas (c-DMARD) o biológicas (b-DMARD). El objetivo secundario fue evaluar los parámetros 3D en función del tiempo de duración de la enfermedad y el tiempo de uso de glucocorticoides. Pacientes y métodos: se realizó un estudio transversal de 105 pacientes adultos con AR (c-DMARDs [n=75]; b-DMARDs [n=30]) y 100 sujetos como grupo de control (GC) apareado por edad, sexo y IMC sin patologías o uso de drogas que pudieran afectar la masa ósea. La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante DXA en cuello femoral (CF) y cadera total (CT) con un equipo Hologic Discovery Wi®. El análisis 3D se realizó con el software 3D-Shaper® (Galgo Medical, España). Los datos se expresan como media±SD. La prueba *t* de Student o el test de Mann-Whitney se utilizaron según la distribución de los datos para la comparación entre dos grupos. Se utilizó ANOVA o el test de Kruskal-Wallis para la comparación de más de dos grupos. La diferencia se consideró significativa si  $p < 0,05$ . Resultados: la DMO en CF y CT fueron significativamente más bajas en pacientes con AR, principalmente en el grupo c-DMARD. Después del análisis 3D, los c-DMARD mostraron un hueso trabecular y cortical significativamente más bajo en comparación con el GC. A pesar de los valores más bajos, los b-DMARD no mostraron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros en comparación con el GC. A pesar de que la DMO estándar no mostró diferencias, los parámetros trabeculares y corticales 3D fueron significativamente más bajos en el grupo con 1 a 5 años de duración de la AR en comparación con el GC y la DMO volumétrica trabecular fue significativamente más baja en comparación con los controles en el grupo de 1 a 5 años de terapia con glucocorticoides. Conclusión: los pacientes con AR presentaron un riesgo 3 veces mayor de baja DMO u osteoporosis. Los pacientes con AR bajo tratamiento con c-DMARD mostraron una DMO significativamente más baja en comparación con los controles, mientras que no se encontraron diferencias significativas con los b-DMARD. El 3D-DXA permitió demostrar cambios en el hueso trabecular y cortical en función del tiempo de evaluación de la AR y el tiempo de uso de glucocorticoides.

### CL57. Más allá de la densitometría: comparación entre 3D Shaper® y Xtreme-CT®

Longobardi V,<sup>1,3</sup> Humbert L,<sup>2</sup> Sesta M,<sup>1</sup> Bogado C,<sup>1</sup> Silveira F,<sup>1</sup> Zanchetta MB<sup>1,3</sup>

1. *IDIM.* 2. *Galgo Medical, Barcelona, España.* 3. *Cátedra de Osteología, Universidad del Salvador, Argentina.*

Si bien el diagnóstico de osteoporosis se establece por densitometría ósea (DXA), esta ha demostrado ser un predictor parcial del riesgo de fractura. La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) permite la evaluación *in vivo* de la densidad volumétrica y la microarquitectura ósea en el esqueleto periférico. El análisis tridimensional del fémur a partir de la imagen de la DXA, mediante 3D-Shaper®, permite valorar la densidad volumétrica y el espesor cortical en el tercio proximal del fémur. Solo pocos estudios han investigado hasta ahora las asociaciones entre las distintas técnicas para



evaluar la estructura y los compartimentos trabecular y cortical por separado, con resultados no del todo claros. Objetivo: evaluar las correlaciones existentes entre 3D-Shaper® y HR-pQCT en las medidas de microarquitectura y densidad volumétrica, en un grupo de mujeres posmenopáusicas. Diseño: evaluamos en forma retrospectiva un grupo de mujeres posmenopáusicas ambulatorias que realizaron evaluación clínica, densitométrica y HR-pQCT de radio y tibia distal (Xtreme-CT®; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland), del cual se analizaron la densidad volumétrica total (D100), trabecular (DTrab) y cortical (DCort), y el espesor cortical (CtTh). La DXA para columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF) se realizó con equipo Lunar Prodigy Advance®, GE Healthcare; USA). Se analizaron los parámetros tridimensionales del fémur mediante el software 3D Shaper® (v2.9.0, Galgo Medical S.L.) y se evaluaron la densidad volumétrica (DMOV) integral, trabecular y cortical, el espesor cortical, y la densidad superficial (sdens). Se analizó la correlación entre HR-pQCT y 3D-Shaper mediante el test de Pearson. Los datos se expresaron como media±DS y se consideró significativo cuando  $p < 0,05$ . Resultados: se evaluaron 91 mujeres posmenopáusicas, edad  $62,7 \pm 7,3$  años, IMC  $24,0 \pm 4,0$  y con DXA en el rango de osteopenia (T-score CL  $-2,3 \pm 1,1$  y CF  $-2,1 \pm 0,6$ ). Las correlaciones encontradas entre HR-pQCT y 3D-Shaper para los compartimentos de hueso 1) Total, 2) Trabecular y 3) Cortical fueron: 1) D100 radio vs. DMOV integral ( $r=0,31$ ,  $p < 0,01$ ), y D100 tibia vs. DMOV integral ( $r=0,55$ ,  $p < 0,01$ ); 2) Dtrab radio vs. DMOV trabecular e integral ( $r=0,32$  y  $0,35$ , respectivamente,  $p < 0,01$ ), y Dtrab tibia vs. DMOV trabecular e integral ( $r=0,51$  y  $r=0,49$ , respectivamente,  $p < 0,01$ ); 3) Dcort de tibia vs. DMOV integral y trabecular ( $r=0,29$  y  $0,30$ , respectivamente,  $p < 0,01$ ) y vs. DMOV cortical ( $r=0,21$ ,  $p=0,04$ ), sin correlaciones para el radio, y para el CtTh tibia vs. DMOV integral, trabecular y cortical ( $r=0,39$ ,  $0,37$  y  $0,31$ , respectivamente,  $p < 0,01$ ), y en forma más débil vs. Sdens total ( $r=0,25$ ,  $p=0,02$ ), sin correlaciones significativas para el radio. Conclusión: en este grupo de mujeres posmenopáusicas con osteopenia encontramos correlación débil a moderada al explorar la estructura y densidad volumétrica entre el esqueleto periférico y central, con dos técnicas diferentes, con mayor correlación para la tibia con el fémur respecto del radio, y mejor para las medidas de densidad que para el grosor cortical. Estos resultados sugieren que dos técnicas diferentes para dos regiones esqueléticas distintas pueden complementarse entre sí, en lugar de reemplazarse, para mejorar la predicción del riesgo de fracturas.

#### **CL58. El consumo de yerba mate (*Ilex paraguarensis*) se asocia con mayor densidad mineral del fémur proximal en mujeres posmenopáusicas: Análisis con 3D-Shaper®**

Henríquez MM, Conforti AS, Gallo ME, Saraví FD

*Escuela de Medicina Nuclear y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina*

Introducción: previamente hallamos mayor densidad mineral lumbar y del cuello femoral en bebedoras habituales de mate (al menos 1 l/día durante 5 años) que en las no bebedoras. Aquí se informan los resultados de un nuevo análisis del fémur proximal con el algoritmo de modelado tridimensional 3D-Shaper® (Galgo Medical, Barcelona). Pacientes y métodos: fueron criterios de exclusión menopausia precoz, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con estrógenos, glucocorticoides o bifosfonatos, consumo de alcohol  $> 50$  g/sem, o de café o té  $> 600$  ml/día y el diagnóstico de condiciones que afectan secundariamente la masa ósea. Los resultados obtenidos con DXA (Lunar Prodigy, GE Lunar®) de 90 bebedoras de mate (BM) y 87 controles (CT), todas ellas incluidas en el estudio previo, fueron analizados con 3D-Shaper para obtener la densidad mineral superficial (cortical), la densidad trabecular y la densidad integral o total del fémur proximal. Los datos de ambos grupos se compararon con prueba *t* de Student para datos no apareados o prueba de Mann-Whitney, según correspondiera. Para análisis adicionales se empleó regresión lineal simple y múltiple. Los resultados son media±DE. Se consideró significativa  $p < 0,05$ . Resultados: los grupos no

mostraron diferencia en edad (BM, 60,7±8,1 años; CT, 60,3±7,2 años; p=0,761) ni índice de masa corporal (IMC; BM, 26,9±4,4 kg/m<sup>2</sup>; CT, 25,7±3,4 kg/m<sup>2</sup>; p=0,083). La densidad mineral del fémur proximal total (*total hip*) por DXA (g/cm<sup>2</sup>) fue BM, 0,878±0,113 y CT, 0,791±0,107 (p<0,0001). La regresión lineal mostró un efecto positivo del IMC en ambos grupos (BM, r=0,326; p=0,0017. CT, r=0,327; p=0,0020). La edad tuvo un efecto negativo significativo en CT (r=0,278; p=0,0092) pero no en BM (p=0,3181). En el análisis con 3D-Shaper se halló: densidad mineral superficial (mg/cm<sup>2</sup>): BM, 145,9±19,5; CT, 133,7±18,5. Densidad trabecular (mg/cm<sup>3</sup>): BM, 151,2±34,4; CT 126,4±28,7. Densidad integral (mg/cm<sup>3</sup>): BM, 297,9±45,4; CT, 265,8±41,0 (p<0,0001 para diferencias en las tres variables). La mayor diferencia porcentual (~20%) se dio en el volumen trabecular y la menor (~8%) en la densidad superficial. La regresión lineal simple mostró un efecto positivo del IMC para las tres variables en ambos grupos (p= de 0,01 a 0,0002). Por el contrario, hubo un efecto negativo de la edad en las tres variables en CT (p= de 0,022 a 0,033), pero no significativo en BM (p= de 0,066 a 0,799). La regresión múltiple de toda la muestra (n=177) con IMC, edad y consumo de mate como variables independientes indicó una influencia de las tres (p de 0,0003 a <0,0001) sobre la densidad mineral del fémur total (r=0,550), la densidad superficial (r=0,527), la densidad trabecular (r=0,545) y la densidad integral (r=0,531). Conclusiones: las BM mostraron mayor DMO en el fémur total que las CT. Con 3D-Shaper se evidenció que la diferencia se debe tanto al hueso cortical como al trabecular, pero con una mayor contribución de este último. En la regresión múltiple, la edad tuvo una influencia negativa, mientras que el IMC y la variable binaria “consumo de mate” tuvieron influencias positivas sobre la densidad mineral del fémur total, la densidad mineral superficial, la densidad mineral trabecular y la densidad mineral integral. Los resultados sugieren que el consumo de mate atenúa el efecto de la edad, pero no del IMC, sobre la densidad mineral ósea del fémur proximal.



## ÍNDICE DE AUTORES

### Organizado por número de Comunicaciones Libres (CL)

Abdala R	11	Chavero I	27, 56
Abdala V	51	Chullo Llerena V	43
Abraham GA	22	Clark P	46
Agotegaray MA	28	Claus Hermberg H	23, 33
Aguilar G	55	Cointry GR	46, 51, 53
Aguirre A	19	Colacelli MM	41
Aguirre JI	7	Conforti AS	58
Alconcher L	20	Conti MI	21
Almiray Soto AL	46	Corball L	13
Antona ME	50	Corral X	44
Arregocés C	8	Cortese N	27, 56
Atala NA	9	Cortizo AM	2, 7
Bagnato FG	44	Costanzo P	15
Balcárcel NB	21	Crescitelli MC	31
Basquiera A	19	D'Amato V	20
Bayas SG	48	Dalto J	11
Benevides de Oliveira G	43	Degrave AM	19
Berbotto G	27, 56	Del Río Barquero L	10, 12, 45, 56
Bergadá I	20	Di Gregorio S	10, 12, 45, 56
Bergamini C	18	Díaz A	3
Body JJ	14	Díaz CA	36, 37
Boffa S	23, 33	Díaz M	43
Bogado C	15, 17, 57	Diéguez C	56
Bonanno MS	18, 24	Diehl M	19, 25, 29, 30, 42, 49, 52
Bongiovanni SL	9	Drelichman G	55
Borghini Torzillo MF	36, 37	Elverdin JC	21
Bozzini C	21, 50	Faccio F	8
Brance ML	10, 12, 27, 45, 55, 56	Fahrleitner-Pammer A	5
Brenzoni L	8, 20	Faingold C	34
Brito GM	24	Farez N	43
Bruchmann MG	9	Fariñas VS	40, 44
Brun LR	27, 56	Feldman S	22, 43
Buttazzoni M	19, 30, 42, 49	Fernández JM	2, 4, 7
Cabrera S	35	Fernández-Solari J	21
Cale J	36	Ferreira Monteiro AG	50
Camal Ruggieri IN	22	Ferretti JL	46, 51, 53
Campelo AE	28	Figari MF	52
Capozza RF	46, 51, 53	Fleurquin M	8
Cassinelli H	8, 20	Florez S	5, 14
Castillo EJ	7	Forclaz V	20
Cepeda SB	28	Friedman SM	50

Frigeri A	3	Marciano S	54
Galich AM	3, 9, 29, 42, 48	Marin F	5, 14
Gallo ME	58	Marino R	47
Gangoiti MV	2	Martínez T	16
García A	39	Massheimer VL	6, 28, 31
García LA	22	Mastaglia S	1, 32
García MM	42	Matarreli J	40, 44
García Moreno MF	43	McCarthy AD	7
Garciarena MA	47	Melián Salerno EJ	22
Geusens P	5, 14	Michelli JM	36, 37
Giacoaia E	3, 16, 35	Mingote E	34
González Infantino JC	24	Minisola S	14
González Pardo V	38	Minoves M	12
González VR	42	Missana L	43
Grandjean M	3	Missana LR	22
Henríquez MM	58	Mohn CE	21
Humbert L	57	Molinuevo MS	2, 7
Imperiali N	49	Mollerach AM	8
Jarchum G	39	Morales MC	50
Jardin Munhoz A	43	Morejón A	34
Jiménez GB	54	Morelli S	38
Jiron JM	7	Moreno García MF	22
Jorfen M	27, 56	Mulinaris E	44
Jorge F	23, 33	Musso C	34
Kallsbrum S	3	Muzio D	32
Kendler DL	5, 14	Nocciolino LM	53
Kitaigrodsky AV	3, 49, 52, 54	Nuñez S	8
Komornicki M	29, 48	Oberti TG	4
Kozak AE	52	Oliva YS	36, 37
Landgraf T	43	Oliveri B	3, 24
LarroudéMS	55	Orellana MF	43
Lassalle V	28	Palatnik M	27, 56
Lespessailles E	14	Parino E	44
Levoratti E	44	Pastorino Casas V	36, 37
Lezcano V	38	Pelegrin C	15
Longobardi V	17, 26, 57	Pereira TG	19, 30
López D	46	Pérez B	3
López-Romero P	5, 14	Pérez BM	52
Lozano Bullrich MP	23, 33	Pérez Garrido N	47
Lucas S	3	Perotti MC	18
Lüscher S	53	Pilot N	53
Lutfi RJ	36, 37	Pisani L	53
Mackler L	53	Pita de Portela ML	18
Macri EV	50	Plantalech LC	25, 52, 54
Malosetti MC	47	Poletti M	34
Mana D	11	Polo R	26



Ponce A	12	Schurman L	7, 34
Pons-Estel BA	27, 56	Scolnik M	19
Pozzo MJ	33	Sedlinsky C	7, 34
Principe G	38	Seijo M	18
Quagliato NJ	27, 56	Selvaggio L	34
Raggio JC	27, 56	Sesta M	11, 57
Ramajo MF	49	Sialle D	23
Ramallo M	22	Silveira F	15, 17, 57
Ramírez Labonia M	35	Soldano J	27, 56
Ramos C	50	Spivacow R	41
Ranalletta M	9	Steimetz T	21, 50
Rauschemberger MB	6, 31	Tálamo F	23
Rey M	33	Tanoira I	9
Rey Saravia M	24	Tapia C	38
Rigalli A	13	Tolosa de Talamoni N	6, 13
Rivero G	22	Tormo S	3, 16
Rivoira MA	6, 13	Torres ML	4
Robbiani D	3	Troncoso GR	21, 50
Rodríguez P	16, 35	Varela CF	25
Rodríguez VA	6, 13	Veló C	35
Roitman P	29	Venegas Rojas FM	43
Rosa-Diez G	52	Vénica C	18
Rosenfeld P	20	Vera MC	51
Rossi I	55	Vera ME	25
Rossi LA	9	Vilches F	36, 37
Rozenfeld P	8	Vitello Xavier M	43
Salerni H	3, 15	Wanionok NE	7
Salica D	39	Watson DZ	24
Sánchez A	27, 39, 56	Wolf I	18
Sandoval MJ	28	Zabalza F	43
Santiago O	22	Zago L	24
Saraví FD	58	Zanchetta JR	17
Sarli M	41	Zanchetta MB	3, 8, 11, 15, 17, 26, 41, 57
Schiró L	16	Zeni SN	18, 24

## 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](mailto: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](mailto: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, Guldborg 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 microfotografías 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 mentioned 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, Guldborg 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 período 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)