

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 18, Nº 1 - enero / abril 2022

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



**A.A.O.M.M.**

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (Print);  
ISSN 1669-8983 (Online)  
Revista Cuatrimestral  
Rosario, Santa Fe, Argentina  
[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)

# Proteja los huesos de sus pacientes *con* Prolia®



Prolia® está indicado para:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas  
y en hombres con riesgo elevado de fracturas <sup>1</sup>

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión  
hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo  
elevado de fracturas <sup>1</sup>

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el  
tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides  
en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas <sup>1</sup>



**Material dirigido exclusivamente a profesionales de la Salud,  
está prohibida su reproducción y/o distribución**

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L. Italia 415, 2º Piso  
B1638 BMC, Vicente López, Buenos Aires, Argentina | [www.amgen.com.ar](http://www.amgen.com.ar)

La información de prescribir aprobada se encuentra disponible en vademécum  
ANMAT o en el siguiente código QR:

Referencia: 1. Disposición ANMAT N° DI-2020-3282-APN-ANMAT#MS





# Oravil®

VITAMINA D3



LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

## Oravil®

VITAMINA D3



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

## Oravil® CB

VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS  
100.000 UI



**Presentación:**  
Envases  
conteniendo  
1 y 2 cápsulas  
blandas.

## Oravil®

GOTAS  
VITAMINA D3



**Presentación:**  
Envases  
conteniendo  
1 frasco gotero  
por 6 ml.



# TRIP D3

**VITAMINA D3**  
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

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

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

#### PRIMER BLOQUE

**Dra. Alicia Bagur**

TEMA:

**Usos clásicos  
de la vitamina D**

#### SEGUNDO BLOQUE

**Dra. Lorena Brance**

TEMA:

**Últimas publicaciones  
de Vitamina D y Diabetes**

#### TERCER BLOQUE

**Dr. Walter Manucha**

TEMA:

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

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



## INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

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

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





# LUNAR<sup>®</sup>

## enCORE

Nueva Versión 18



### 3D-SHAPER

**TBS** <sup>3 en 1</sup> **iNsight<sup>®</sup>**  
Easy access to bone microarchitecture



0810-333-6978

WhatsApp: +54 9 11-4164-4482

Web: [www.osteomedical.com.ar](http://www.osteomedical.com.ar)

Mail: [ventas@osteomedical.com.ar](mailto:ventas@osteomedical.com.ar)

 **osteomedical**  
Densitometría Ósea

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---



*Árbol de framboyán, conocido en Argentina como Chivato.  
Fotografía cedida por la Dra. Ana Russo de Boland, Presidente AAOMM (1998-1999);  
Profesora Titular Química Biológica Universidad Nacional del Sur;  
Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científica  
y Técnicas (CONICET); Fotógrafa aficionada.*

**VOL. 18, Nº 1**

**enero /abril 2022**

**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. 18, Nº 1

enero / abril 2022

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 demanuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

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

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

## Scope

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

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

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

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

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

## EDITORES RESPONSABLES

### Virginia Massheimer

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

### Fernando Saravi

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

## EDITORAS ASOCIADAS

### Silvina Mastaglia

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

### Gabriela Picotto

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

### Lilian I. Plotkin

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

### María Josefina Pozzo

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

## EDITOR ASOCIADO SENIOR

### Julio Ariel Sánchez

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

## SECRETARIA DE REDACCIÓN

### Patricia Mandalunis

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

## COORDINACIÓN EDITORIAL

### Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

## CORRECCIÓN DE TEXTOS

### Prof. María Isabel Siracusa

---

## CUERPO EDITORIAL

### Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

### Ricardo A. Battaglini

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

### Teresita Bellido

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

### Lucas R. M. Brun

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

### David Burr

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

### 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. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

**Luisa Carmen Plantalech**

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

**Hans L Porias Cuéllar**

Nuevo Sanatorio Durango. México.

**Rodolfo Puche**

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

**Alfredo Rigalli**

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

**Emilio Roldán**

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

**Ana Russo de Boland**

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

**Helena Salerni**

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Slatopolsky**

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

**Nori Tolosa de Talamoni**

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

**José R. Zanchetta**

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

**Susana Zeni**

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

---

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

**Presidente**

Dra. Gabriela Picotto

**Vicepresidente**

Dra. Lorena Brance

**Secretaria**

Dra. Valeria Rodriguez

**Tesorera**

Dra. María Angélica Rivoira

**Vocales**

Dra. Gabriela Díaz de Barboza

Dr. Antonio D. Mc Carthy

Dra. María Josefina Pozzo

Dra. María Diehl

Dra. Silvina Mastaglia

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dra. Vanesa Longobardi

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 18, Nº 1, enero / abril 2022

## ÍNDICE

### EDITORIAL / Editorial

---

**Respuesta diferencial de distintos huesos de la economía frente a alteraciones sistémicas**

*Differential response of different bones of the economy to systemic disturbances*

**Patricia M. Mandalunis**

**6**

### ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

---

**Efectos de la administración local de PTH 1-34 a bajas dosis en un modelo experimental de periodontitis: estudio piloto**

*Local effects of low dose of PTH 1-34 on experimental periodontitis: pilot study*

**Marina Soledad Bonanno, Estefanía Magalí Zeni Coronel, Mariana Seijo, María Eugenia Avendaño, Nicolás Lautaro Bidevich, Mariana Preliasco, Mario Ricardo Davison, Susana Noemí Zeni**

**10**

**Is periostin useful as a biomarker for fibrous dysplasia?**

*¿Es útil periostina como biomarcador de displasia fibrosa?*

**Silvina R. Mastaglia, Diana González, Walter Tetzlaff, Marina Bonanno, Rosana Gainotti, Candela Fernández, Dolores Gómez Glorioso, Beatriz Oliveri**

**22**

### ACTUALIZACIONES / Review

---

**Vertebroplastia percutánea en fracturas vertebrales osteoporóticas**

*Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures*

**Juan Bautista Del Valle, Facundo Miguel Galich, Matías Adrián Borensztein, Matías Gustavo Petracchi**

**29**

**Interacción del microbioma intestinal y el hueso**

*Interaction between the intestinal microbiome and bone*

**Gabriela Díaz de Barboza, Valeria Rodríguez, Germán Talamoni, Gabriela Picotto, María Angélica Rivoira, Nori Tolosa de Talamoni**

**40**

### CARTA AL EDITOR / Letter to editor

**53**

---



**EDITORIAL / Editorial**

## **RESPUESTA DIFERENCIAL DE DISTINTOS HUESOS DE LA ECONOMÍA FRENTE A ALTERACIONES SISTÉMICAS**

**Patricia M. Mandalunis**

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

El esqueleto está compuesto por aproximadamente doscientos huesos; los huesos son órganos y están constituidos por diferentes tejidos: cartilaginoso, hemopoyético, conectivo y óseo. Sin lugar a dudas, el tejido óseo es el más abundante en estos órganos y es el que otorga las propiedades y funciones características que tienen los huesos. Los huesos se pueden clasificar por su forma, por su mecanismo de osificación, por su origen embriológico y también por su función. Proveen soporte estructural, permiten movimientos y locomoción a través de los músculos, protegen órganos vitales, mantienen la homeostasis mineral y el balance ácido-base, también son reservorio de factores de crecimiento y citocinas, y constituyen un ambiente adecuado para la hematopoyesis en los espacios medulares.

En cuanto al mecanismo de osificación, los huesos se pueden originar directamente del mesénquima donde células mesenquimáticas se diferenciarán a osteoblastos y comenzarán a sintetizar matriz ósea (osificación directa, intramembranosa o endomembranosa), mientras que otros huesos se originan también de células mesenquimáticas pero estas, antes de diferenciarse a células óseas, se diferencian a condroblastos que forman un modelo cartilaginoso que luego es reemplazado por tejido óseo (osificación indirecta o endocondral).<sup>1</sup> Existen escasos huesos que se forman solo mediante uno de los mecanismos mencionados; la mayoría se origina mediante ambos mecanismos (osificación mixta, p. ej., los huesos largos se originan principalmente a partir de osificación endocondral, a excepción de la porción más externa de la diáfisis, que se origina a partir de un proceso de osificación directa).<sup>2</sup> Como se mencionó previamente, los huesos también difieren en el origen embriológico: el esqueleto axial del tronco y el esqueleto apendicular se originan del mesoderma intraembrionario, el primero del mesoderma paraxial, más precisamente de los somitas, y el segundo de la hoja parietal del mesoderma lateral. En cambio, el esqueleto del cráneo y parte de la cara se origina a partir de los arcos branquiales que poseen un mesénquima que deriva de las crestas neurales, y las crestas neurales son de origen ectodérmico.<sup>2-4</sup> Durante el proceso de osificación, incluso la expresión génica es diferente: mientras que durante la osificación del tejido óseo de origen puramente mesodérmico se expresa el gen *Indian Hedgehog*, este gen está ausente durante la osificación del tejido óseo que posee componentes ectodérmicos, como sucede con el mesénquima cefálico, el cual posee células de las crestas neurales.<sup>5</sup>

Se han descrito diferencias en cuanto a las células estromales de la médula ósea de la mandíbula frente a la de los huesos largos: aun teniendo una capacidad osteogénica significativamente mayor las de la mandíbula,<sup>6</sup> sin embargo las células osteogénicas derivadas de hueso

largo tienen un mayor potencial para el reclutamiento osteoclástico que las derivadas de hueso alveolar.<sup>7</sup> En un reciente estudio<sup>8</sup> se aislaron y cultivaron células del tejido óseo derivadas de hueso alveolar y de huesos largos. Si bien ambas células mostraron características osteoblásticas similares en relación con la morfología y la tasa de proliferación, se diferenciaron en la expresión de genes relacionados con las crestas neurales e interacciones epitelio-mesenquimáticas (IEM). Entre las proteínas relacionadas con las IEM, la BMP4 durante la diferenciación osteogénica elevó los niveles de expresión de genes osteogénicos tales como *Msx2*, *Dlx5* y *Bmp2* en las células del hueso alveolar con respecto a las células de huesos largos. Los datos del estudio sugieren que la BMP4 tiene efectos críticos en la formación del hueso alveolar pero no así en el hueso largo.

En relación con la composición orgánica de la matriz ósea difieren en la proporción de sus componentes según se trate de huesos largos o huesos craneales,<sup>9</sup> y en cuanto a la fase inorgánica existen diferencias en relación con el tamaño de los cristales de hidroxiapatita, los cuales son más pequeños en los huesos craneales y poseen mayor tamaño en los huesos largos.<sup>10</sup>

Si bien es verdad que los huesos varían en diversos aspectos, también es verdad que todos pertenecen al sistema esquelético y tienen en común varias características, entre ellas comparten los mismos tipos celulares, se modelan para adaptarse a cambios de fuerzas biomecánicas y se remodelan para remover hueso viejo o dañado y reemplazarlo por hueso nuevo.

Ahora bien... más allá de sus diferencias y similitudes ¿son todos afectados de la misma forma en alteraciones sistémicas o durante el envejecimiento? Claramente, no.

Patologías tales como el querubismo, el síndrome de tumor mandibular hiperparatiroideo y la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) afectan solo el maxilar y la mandíbula,<sup>11,12</sup> mientras que estímulos tales como la ovariectomía, la diabetes y la desnutrición conducen a una importante pérdida ósea en huesos largos y vértebras; por ejemplo el hueso trabecular de los maxilares es mucho más resistente a dicha pérdida.<sup>13-15</sup> La hipótesis para explicar esta menor pérdida ósea en el hueso alveolar de los maxilares es que el estímulo mecánico constante durante la masticación lo protege de los efectos perjudiciales que se observan en otros huesos de la economía.<sup>13</sup> Aunque los huesos largos y de los maxilares están sujetos a cargas mecánicas, las fuerzas generadas durante la marcha son casi la mitad de aquellas a las que está expuesto el hueso alveolar de los maxilares durante la masticación.<sup>16</sup>

Relacionado con la edad y el envejecimiento ocurre algo muy peculiar: se ha demostrado en ratas que mientras el hueso trabecular en huesos largos va disminuyendo con la edad, el hueso alveolar de los maxilares aumenta su volumen, asociado a un menor número de osteoclastos indicando una menor reabsorción ósea.<sup>17</sup> Una posible explicación de este hallazgo estaría relacionada con un mayor desarrollo de la masa muscular que se produce durante el crecimiento y/o con cambios relacionados con la edad en el flujo y la composición de la saliva,<sup>18,19</sup> que podrían dar lugar a un aumento de las fuerzas mecánicas durante la masticación con el consiguiente aumento del efecto anabólico sobre el hueso alveolar, dando lugar a un mayor volumen óseo. Por otra parte, aunque no existe evidencia científica hasta la fecha, las diferencias observadas al comparar los cambios en el volumen óseo trabecular de huesos largos vs. el volumen óseo en hueso interradicular de los maxilares podrían estar directamente relacionadas con su proceso de osificación u origen embriológico.<sup>20,21</sup>

Quedan aún muchas preguntas planteadas en cuanto a la respuesta diferencial especialmente de los huesos craneofaciales vs. huesos largos. Aunque múltiples estudios han validado la respuesta de los huesos largos a varios factores, aún necesita clarificarse cómo responde el hueso alveolar a los estímulos funcionales.



Es importante en estudios experimentales analizar varios tipos de huesos, entre ellos los craneofaciales, para alcanzar una mayor comprensión de las implicancias de una determinada condición/enfermedad en el sistema esquelético. La evaluación aportará datos sobre la respuesta particular de cada tipo de hueso a una determinada condición, contribuyendo a la toma de decisiones en cuanto a estrategias de tratamiento tanto médico como odontológico.

**Conflicto de intereses:** la autora declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: agosto 2022

---

## Referencias

1. Geneser F y cols. Histología 4.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015.
2. Valdman L, Mandalunis PM, Escudero ND. La singularidad de los maxilares dentro del sistema esquelético. *Revista Facultad de Odontología UBA* 2019;34:35-42.
3. Chung UI, Kawaguchi H, Takato T, Nakamura K. Distinct osteogenic mechanisms of bones of distinct origins. *J Orthop Sci* 2004;9:410-4.
4. Vitelli F, Morishima M, Taddei I, Lindsay EA, Baldini A. TbX1 mutation causes multiple cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migratory pathways. *Hum Mol Genet* 2002;11:915-22.
5. Day TF, Yang Y. Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. *J Bone Joint Surg* 2008;90(Suppl 1):19-24.
6. Aghaloo TL, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *J Dent Res* 2010;89:1293-8.
7. Kelder C, Kleverlaan CJ, Gilijamse M, Bakker Ad, de Vries TJ. Cells derived from human long bone appear more differentiated and more actively stimulate osteoclastogenesis compared to alveolar bone-derived cells. *J Mol Sci* 2020;21:5072.
8. Son C, Choi MS, Park JC. Different Responsiveness of Alveolar Bone and Long Bone to Epithelial-Mesenchymal Interaction-Related Factor. *JBMR Plus* 2020;4:e10382.
9. Van den Bos T, Speijer D, Bank RA, Bromme D, Everts V. Differences in matrix composition between calvaria and long bone in mice suggest differences in biomechanical properties and resorption: Special emphasis on collagen. *Bone* 2008;43:459-68.
10. Sodek KL, Tupy JH, Sodek J, Grynpas MD. Relationship between bone protein and mineral in developing porcine long bone and calvaria. *Bone* 2000;26:189-98.
11. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:117-35.
12. Dalle Carbonare L, Mottes M, Valenti MT. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): Are antiresorptive drugs the main culprits or only accomplices? The triggering role of vitamin D Deficiency. *Nutrients* 2021;13(2):561.
13. Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *J Bone Miner Res* 2007;22:403-10.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ,

- Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.
15. Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine* 2002;81:1–26.
16. Daegling DJ, Hylander WL. Occlusal forces and mandibular bone strain: is the primate jaw “overdesigned”? *J Hum Evol* 1997;33:705–17.
17. Nenda MM, Lewicki M, Mandalunis PM. Histomorphometry of the tibia and mandible of healthy female Wistar rats at different stages of growth. *Exp Anim* 2016;65:109–16.
18. Choi JS, Park IS, Kim SK, Lim JY, Kim YM. Analysis of age-related changes in the functional morphologies of salivary glands in mice. *Arch Oral Biol* 2013;58:1635–42.
19. Tomita Y, Miyake N, Yamanaka S. Phospholipid profiles in the salivary glands of rats of different ages. *J Oleo Sci* 2007;56:369–75.
20. Teófilo JM, Azevedo AC, Petenusci SO, Mazaro R, Lamano-Carvalho TL. Comparison between two experimental protocols to promote osteoporosis in the maxilla and proximal tibia of female rats. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:302–6.
21. Roth DM, Bayona F, Baddam P, Graf D. Craniofacial Development: Neural Crest in Molecular Embriology. *Head Neck Pathol* 2021;15:1-15.
-



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN LOCAL DE PTH 1-34 A BAJAS DOSIS EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE PERIODONTITIS: ESTUDIO PILOTO

Marina Soledad Bonanno<sup>1,2</sup>, Estefanía Magalí Zeni Coronel<sup>1,3</sup>, Mariana Seijo<sup>1</sup>, María Eugenia Avendaño<sup>1,4</sup>, Nicolás Lautaro Bidevich<sup>5</sup>, Mariana Preliasco<sup>4</sup>, Mario Ricardo Davison<sup>5</sup>, Susana Noemí Zeni<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Osteopatías Metabólicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Cátedra de Estadística, Facultad de Veterinaria (FVet), Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup>Cátedra de Diagnóstico por Imágenes I. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO). Ciudad Mendoza, Argentina

<sup>5</sup>Carrera de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Río Negro (UNRN). Río Negro, Argentina

## Resumen

La periodontitis es una patología inflamatoria que aumenta la resorción de hueso alveolar (HA), pérdida de la inserción dentaria y posible exfoliación.

Evaluamos el efecto de la administración intermitente de bajas dosis de parathormona (PTH) 1-34 sobre la recuperación de la masa ósea pérdida en un modelo experimental de periodontitis inducida por una ligadura periodontal (LP) con hilo de algodón alrededor de la pieza dentaria.

Las ratas fueron divididas luego de 5 días en instaurada la periodontitis en: CT LP sin tratamiento y PTH LP tratados con 0,2 µg/kg PTH

1-34 subcutánea local, tres veces por semana por 17 días. El control absoluto fue un tercer grupo sin LP (CT). Se estudiaron parámetros antropométricos, bioquímicos e histomorfométricos en tibias y hemimandíbulas.

La calcemia, fosfatemia, CTX sérico, PTHi y volumen óseo (BV/TV%) de tibias fueron similares en los tres grupos. El BV/TV% del HA fue significativamente menor en PTH LP respecto de CT pero mayor que CT LP ( $p < 0.05$ ). La pérdida ósea de HA porcentual fue significativamente mayor en CT LP ( $p < 0.05$ ). La altura del ligamento periodontal fue significativamente menor en PTH LP que en CT ( $p < 0.05$ ) y mayor respecto de CT LP, sin alcanzar diferencias significativas.

\*E-mail: [snzeni@hotmail.com](mailto:snzeni@hotmail.com)

Los resultados del presente estudio piloto sugieren que la administración intermitente de PTH en bajas dosis y durante un periodo de tiempo corto disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin generar efectos sistémicos. Como no se logró regenerar

totalmente el tejido periodontal se requieren estudios adicionales.

**Palabras clave:** periodontitis, PTH 1-34, pérdida ósea, pérdida de la pieza dentaria, terapia regenerativa.

### **Abstract**

#### **LOCAL EFFECTS OF LOW DOSE OF PTH 1-34 ON EXPERIMENTAL PERIODONTITIS: PILOT STUDY**

*Periodontitis is an inflammatory chronic disease with high prevalence in adults that induces a progressive alveolar bone (AB) loss leading to tooth loss. Experimental periodontitis can be induced in rats by cotton ligature placement (LP) in the gingival sulcus around the molar teeth. The biofilm accumulation and disruption of the gingival epithelium lead to bone resorption. We investigated whether intermittent administration of a low dose of PTH 1-34 may recover the alveolar bone loss in the experimental periodontitis induced in female Wistar rats. Animals were randomly divided in two groups which were subcutaneously injected with: saline solution (CT LP) or 0,2 µg/kg PTH 1-34 (PTH LP) three times per week during 17 days. Unligated rats were taken*

*as healthy controls (CT). Anthropometric, biochemical and histologic analysis of tibia and hemimandible were done.*

*No differences in serum calcium, phosphorus, CTX, PTHi or subchondral tibia bone volume (BV/TV%) were observed between the three groups. AB BV/TV% was significantly lower in PTH LP than in CT but higher than in CT LP ( $p < 0.05$ ). The highest percentage of AB loss was observed in CT LP. The height of periodontal ligament was lower in PTH LP than in CT ( $p < 0.05$ ) but not significantly higher than CT LP.*

*The increase in AB loss by experimental periodontitis appears to be corrected by the intermittent administration of low doses of PTH without systemic effect. As the recovery of periodontal tissue was only partial, additional studies should be done.*

**Key words:** periodontitis, PTH 1-34, bone loss, tooth loss, regenerative therapy.

### **Introducción**

La enfermedad periodontal (EP) abarca una amplia variedad de patologías infecciosas, inflamatorias crónicas que afectan a los tejidos que sostienen al diente.<sup>1,2</sup> La EP está considerada como un problema de salud pública ya que constituye la principal causa de pérdida de piezas dentarias, lo cual compromete a la masticación trayendo aparejado problemas nutricionales, compromiso estético,

y disminución de la confianza, de la calidad de vida y de la salud de los pacientes.<sup>3</sup>

La EP comienza con una inflamación localizada o gingivitis, producida por las bacterias de la placa dental.<sup>1</sup> El progreso de la respuesta inflamatoria da lugar a periodontitis crónica, caracterizada por una acelerada resorción ósea del hueso alveolar (HA), degradación de las fibras del ligamento periodontal y formación de tejido de granulación.<sup>1</sup> El desequilibrio



producido por la colonización bacteriana y la reacción inflamatoria amplifica la respuesta inmune lo cual genera la liberación de citoquinas que conducen a la pérdida periodontal progresiva y, eventualmente, a la exfoliación del diente.<sup>1,2</sup>

A pesar de que la periodontitis se inicia y sostiene por las bacterias del biofilm, factores genéticos, culturales e individuales del hospedador, especialmente aquellos que viven en países en vías de desarrollo, modifican la velocidad con que se desarrolla la patología.<sup>3</sup> La periodontitis se produce principalmente en adultos mayores, pero se manifiesta a cualquier edad, siendo altamente prevalente a nivel global.<sup>4</sup>

La periodontitis es habitualmente tratada por medios mecánicos que involucran prácticas quirúrgicas y no quirúrgicas.<sup>1</sup> Sin embargo, las terapias convencionales no apuntan a la regeneración del tejido de soporte de la pieza dentaria perdido. Por ello, es necesario investigar nuevos enfoques farmacológicos tendientes a controlar el proceso inflamatorio pero, al mismo tiempo, lograr la regeneración periodontal, atacando los dos procesos patológicos involucrados en su etiología: pérdida ósea e inflamación.<sup>5</sup> En este sentido, se ha evaluado la administración local de agentes con efectos moduladores sobre la inflamación y el metabolismo óseo, incluyendo factores de crecimiento, anti citoquinas y hormonas.<sup>6</sup>

La parathormona (PTH) es la principal hormona reguladora de la homeostasis fosfocálcica. Actúa aumentando la resorción ósea, reabsorción tubular de calcio (Ca) y síntesis del metabolito activo de la vitamina D (VD) en respuesta a la hipocalcemia.<sup>7,8</sup> Además de su efecto catabólico sobre hueso, la PTH presenta efectos anabólicos dependiendo del modo de administración.<sup>8,9</sup> La liberación continua de PTH por la glándula paratiroidea estimula la actividad y la supervivencia de osteoclastos llevando a un aumento neto de la resorción sobre la formación, que se traduce en la pérdida de masa ósea.<sup>9</sup> El tratamiento

intermitente con PTH 1-84 o PTH 1-34 estimula el recambio óseo induciendo una ventana terapéutica donde existe un neto predominio de la formación sobre la resorción ósea, lo cual conduce a un aumento en el volumen óseo.<sup>9,10,11,12</sup> Por otra parte, ambos tipos de PTH han mostrado efectos antiinflamatorios en distintos modelos experimentales incluyendo el de periodontitis.<sup>13,14,15</sup>

El uso de ratas y ratones como modelo experimental de periodontitis inducida por ligadura periodontal (LP), es hoy ampliamente utilizado para estudiar el mecanismo de progresión de la enfermedad y ensayar nuevos tratamientos.<sup>16</sup> La LP colocada alrededor de la pieza dentaria conduce a la acumulación local de placa subgingival promoviendo la inflamación mediada por bacterias y la pérdida ósea.<sup>16</sup>

La mayoría de los trabajos reportados hasta el momento sobre el efecto de PTH en distintos modelos de periodontitis experimentales utilizaron tratamientos sistémicos con distintas dosis (40 o 50 µg/Kg por aplicación), con tratamientos coadyuvantes y largos tiempos de exposición.<sup>17,18,19</sup> Sin embargo, la administración sistémica de PTH 1-84 como 1-34 en las dosis hasta ahora utilizadas y a largo plazo evidencian problemas de seguridad.<sup>18</sup> En base a ello, sería importante evaluar si el tratamiento local con bajas dosis de PTH durante un tiempo corto podría ofrecer beneficios similares sin los inconvenientes sistémicos planteados.

Sobre estas bases, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la administración intermitente de bajas dosis de PTH 1-34 sobre la recuperación de la masa ósea perdida en un modelo experimental de periodontitis.

## Materiales y métodos

### Animales

Se utilizaron un total de 14 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) hembras vírgenes de 200±20 g de peso corporal, con dentición

normal provenientes del Laboratorio Central de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Río Negro (UNRN). Durante toda la experiencia se cumplió con las pautas de la Guía para el cuidado y el uso de animales de laboratorio.<sup>19</sup>

Los animales fueron alojados en jaulas galvanizadas, con pisos de malla para mantener condiciones higiénicas y evitar la copro-fagia, manteniendo ciclos de luz/oscuridad de 12 hs, temperatura ambiente de  $21\pm 1^\circ\text{C}$  y humedad relativa del 50-60%. Se permitió el libre acceso a agua desionizada y alimentación con una dieta estándar comercial para ratas adultas (Granave S.A.).

#### *Diseño experimental*

Los animales fueron divididos inicialmente al azar, en dos grupos de peso similar: con ligadura periodontal (LP) (n=9) y controles sin LP (n=5). Luego de 5 días de instaurada la periodontitis experimental, el grupo LP se subdividió al azar, conformándose los 3 grupos de estudio:

- CT (n=5): animales control sin LP
- CT LP (n=4): animales controles con LP
- PTH LP (n=5): animales con LP y tratados con PTH

Para realizar la LP, todos los animales en el primer día del estudio fueron anestesiados levemente mediante inyección intraperitoneal de una mezcla de clorhidrato de xilacina (10 mg/Kg) y ketamina (80 mg/Kg). La realización de la LP consistió en colocar una ligadura de hilo de algodón alrededor del cuello del primer molar inferior izquierdo.<sup>20</sup> La ligadura fue introducida en el surco gingival y se revisó cada 2 días para asegurar la permanencia en la región. La LP fue reemplazada en cada uno de los animales con una frecuencia semanal. El maxilar derecho sin LP se utilizó como control no ligado. El peso corporal fue medido semanalmente.

A partir del día 5, una vez instaurada la periodontitis, se comenzó con el tratamiento farmacológico. El grupo PTH LP recibió inyecciones subcutáneas locales de  $0,2 \mu\text{g/kg}$  de PTH 1-34 tres veces por semana, rotando el sitio de punción. Los grupos CT y CT LP recibieron el mismo número de aplicaciones de igual volumen de solución fisiológica.

Al día 17 del estudio, todos los animales fueron sacrificados por exanguinación total, bajo anestesia general por la administración intraperitoneal de la mezcla citada precedentemente. Al momento de la eutanasia, se realizó extracción de sangre y *postmortem* se extirparon ambas hemimandíbulas y ambas tibias. Las muestras tomadas se utilizaron para realizar estudios antropométricos, histomorfométricos y bioquímicos.

#### *Análisis bioquímico*

La sangre fue centrifugada, el paquete de glóbulos fue separado y el suero se almacenó a  $-20^\circ\text{C}$  hasta su análisis.

El calcio sérico (sCa) se determinó por espectrofotometría de absorción atómica a 423 nm, usando cloruro de lantano ( $6500 \text{ mg L}^{-1}$ ) como supresor de interferencia.<sup>21</sup> El fosfato sérico (sPi) se determinó por el método colorimétrico UV-visible, usando un kit comercial (Phosphorus, BioSystems S.A., España). PTH intacta (PTHi) y  $\beta$ -CrossLaps (CTX) fueron evaluados por metodología ELISA utilizando kits comerciales (Rat Parathormone Intact y Rat C-telopeptide of collagen, respectivamente, MyBioSource, Estados Unidos).

#### *Histología e histomorfometría*

Inmediatamente después de la eutanasia, las hemimandíbulas (correspondientes a los 3 molares inferiores) y las tibias derechas removidas, se limpiaron de tejido blando y se fijaron en una solución buffer de formol-PBS al 10% durante 48 hs. Posteriormente se descalcificaron en EDTA a pH 7 durante 25 días y luego se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes subcondrales (8-10  $\mu\text{m}$ ) longitudinales



de tibia en el nivel del tercio medio, incluida la esponjosa primaria y secundaria, y mesiodistales de hemimandíbulas. Los cortes se colorearon con hematoxilina y eosina y las determinaciones histomorfométricas fueron realizadas sobre microfotografías (OLYMPUS CX31 Germany y Infinity1 Lumenera, Canadá) usando el software Image ProPlus 4.5.0.29.

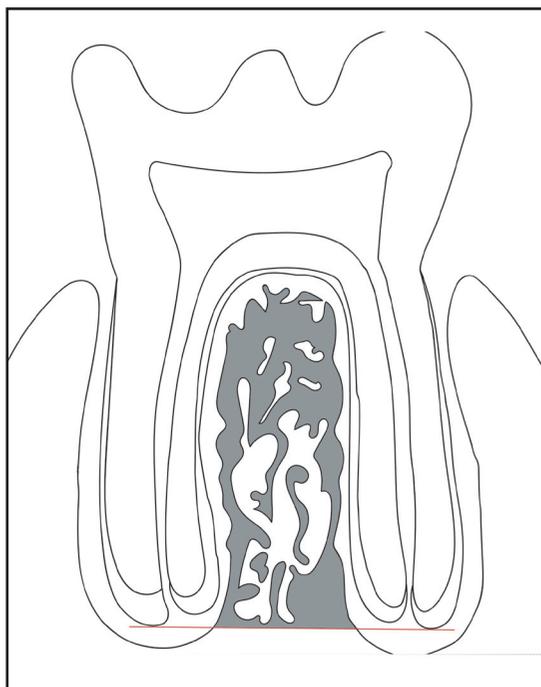
Las tibias izquierdas se lavaron con solución salina y fueron desengrasadas en una solución de cloroformo-metanol (3:1), durante 30 días. La solución se reemplazó cada 4 días. Luego, las tibias se secaron en un horno a 100°C durante 48 hs, se pesaron con balanza de precisión y se midieron con calibre Vernier (Mitutoyo, Japón).<sup>22</sup>

Se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos.<sup>20,21,22</sup>

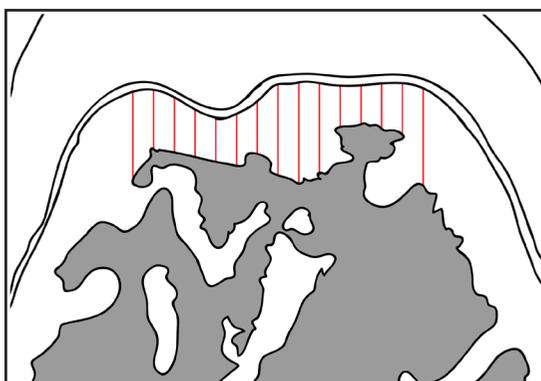
- Volumen óseo (BV/TV%) subcondral de las tibias definido como el porcentaje de hueso esponjoso dentro del área total subcondral medida.
- BV/TV% del HA interradicular del primer molar inferior definido como el porcentaje del área interradicular total ocupada por tejido óseo. El área interradicular total comprende el HA interradicular, la médula ósea y el ligamento periodontal interradicular (Fig. 1).
- La pérdida ósea se calculó mediante la relación porcentual entre el BV/TV% de los grupos experimentales respecto del grupo control.
- Medición de la altura del ligamento periodontal (ALP) tomando 15 puntos equidistantes y midiendo el largo de la línea entre la cresta alveolar del HA y cemento acelular (Fig. 2).

#### Análisis estadístico:

Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La normalidad y la homogeneidad de las varianzas se evaluaron mediante la prueba Shapiro Wilk y la prueba de Levene, respectivamente. Los datos fueron analizados con ANOVA de una vía y cuando se encontró diferencias significativas se utilizó el test de Bonferroni *pos hoc* para detectar



**Figura 1.** Dibujo esquemático del molar de rata *in situ*. En gris está representado el hueso alveolar (HA) interradicular y la línea roja una los ápices de la pieza dentaria. Los ápices se toman como límite del espacio total interradicular del cual se determinó el BV/TV% del HA.



**Figura 2.** Dibujo esquemático de la altura del ligamento periodontal (ALP). En gris está representado el hueso alveolar (HA) interradicular y las líneas rojas representan las distancias equidistantes que se midieron entre el cemento acelular y la superficie ósea del HA para determinar la ALP.

diferencias en las medias de los distintos grupos. Los análisis fueron realizados con el software InfoStat (versión 2020). La significación estadística fue establecida para un valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

Todos los animales se mantuvieron en buen estado de salud durante la experiencia, no se observaron signos clínicos de infección sistémica o mortalidad en ninguna de las ratas en ningún momento.

### Determinaciones zoométricas

A tiempo final el grupo PTH LP alcanzó un peso corporal significativamente mayor que los otros dos grupos evaluados, lo cual se reflejó en el peso y la longitud de las tibias (Tabla 1).

### Determinaciones bioquímicas

A tiempo final no se observaron diferencias significativas en los niveles de sCa, sPi, CTX y PTHi entre los tres grupos estudiados (Tabla 1).

**Tabla 1.** Parámetros zoométricos, bioquímicos e histomorfométricos de tibias y de hueso alveolar (HA) interradicular del primer molar inferior.

Parámetro	CT	CT LP	PTH LP
<i>Determinaciones zoométricas</i>			
Peso corporal final (g)	211,3±6,0 <sup>a</sup>	213,4±8,9 <sup>a</sup>	241,0±8,3 <sup>b</sup>
Peso tibias (g)/Peso corporal (g)	0,164±0,008	0,167±0,006	0,154±0,006
Longitud tibias (mm)/Peso corporal (g)	0,0015±0,0002	0,0015±0,0001	0,0016±0,0001
<i>Determinaciones bioquímicas</i>			
sCa	9,8±0,2	9,9±0,3	9,9±0,2
sPi (mg/dL)	6,4±0,6	6,1±0,2	5,9±0,4
PTHi (pg/mL)	12,6±3,6	12,8±2,7	13,0±1,7
CTX (pg/mL)	15,5±8,2	17,9±9,8	18,2±9,1
<i>Histomorfometría</i>			
BV/TV% Tibias	38,75±2,59	38,29±3,60	37,75±1,45
BV/TV% HA	48,62±5,6 <sup>b</sup>	36,40±4,40 <sup>a</sup>	43,84±1,72 <sup>b</sup>
Pérdida ósea (%)		25,14±9,05 <sup>b</sup>	9,82±3,54 <sup>a</sup>
ALP (mm)	0,196±0,057 <sup>a</sup>	0,809±0,115 <sup>b</sup>	0,706±0,065 <sup>b</sup>

Abreviaturas: CT= animales control sin ligadura periodontal; CT LP= animales control con ligadura periodontal, PTH= animales con ligadura periodontal y tratados con parathormona; sCa= calcio sérico; PiS= fósforo sérico; PTHi= parathormona intacta; CTX=  $\beta$ -CrossLaps sérico BV/TV%= volumen óseo, HA= hueso alveolar; ALP= altura del ligamento periodontal.

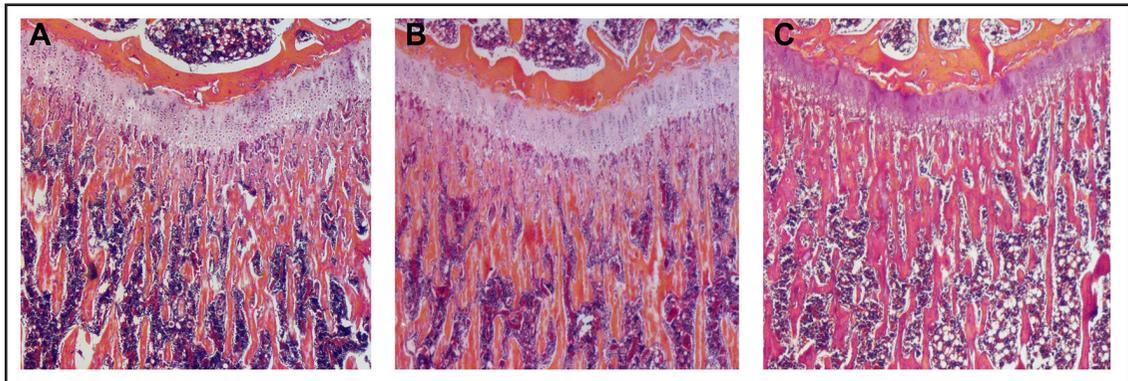


### Histología del tejido óseo

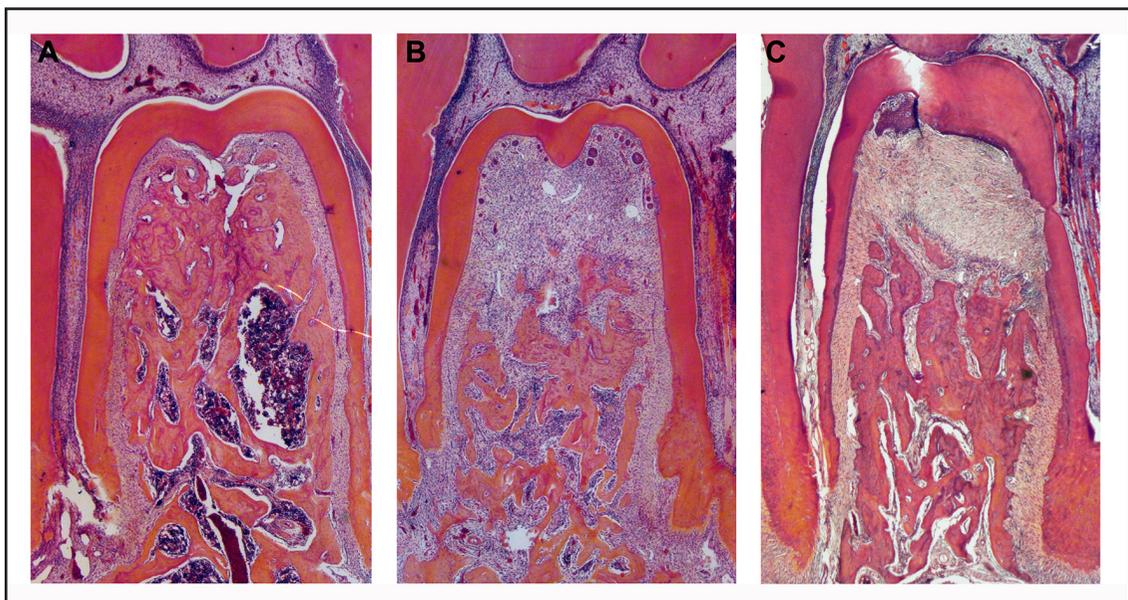
No se observaron diferencias significativas en el BVTV% de las tibias de los tres grupos estudiados (Tabla 1 y Fig. 3).

El BV/TV% del HA del grupo PTH LP presentó valores significativamente menores que en el grupo CT pero mayores que en el grupo

CT LP ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1). La pérdida ósea porcentual calculada fue significativamente mayor en el grupo CT LP que en el grupo PTH LP ( $p < 0.05$ ). La ALP del grupo PTH LP fue significativamente menor que en el grupo CT ( $p < 0.05$ ) aunque mayor respecto del grupo CT LP sin alcanzar diferencias significativas.



**Figura 3.** Microfotografías del área subcondral de las tibias: A) CT: Control sin ligadura periodontal; B) CT CL: Control con ligadura periodontal y C) PTH: animales con ligadura periodontal y tratados con parathormona (Tinción H&E, 20X).



**Figura 4.** Microfotografías del área interradicular del primer molar inferior izquierdo donde fue medido el BV/TV% del hueso alveolar (HA) y la altura del ligamento periodontal. A) CT: Control sin ligadura periodontal; B) CT CL: Control con ligadura periodontal y C) PTH: animales con ligadura periodontal y tratados con parathormona (Tinción H&E, 20X).

## Discusión

La periodontitis es la undécima afección con mayor prevalencia mundial.<sup>3</sup> Se trata de una patología inflamatoria caracterizada por el aumento en la resorción de HA y una pérdida del resto de los tejidos de inserción dentaria que lleva a su exfoliación. Entre los factores implicados en el aumento de la resorción ósea fueron identificados los lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas presentes en las paredes celulares de las bacterias gramnegativas.<sup>14</sup> Asimismo, la inflamación local inducida por la placa bacteriana da lugar a la producción de citoquinas que contribuyen a la activación de odontoclastos y, la consecuente resorción del HA. Los tratamientos actuales para periodontitis sólo la corrigen parcialmente, por lo cual sería de gran utilidad contar con un tratamiento capaz de regenerar los tejidos perdidos y al mismo tiempo controlar el efecto inflamatorio.

La PTH, secretada por las glándulas paratiroideas en forma continua, es la principal hormona reguladora del remodelamiento óseo dando lugar a un neto predominio de la resorción sobre la formación ósea. El proceso resorptivo es indirecto ya que requiere de la unión de PTH a su receptor 1 asociado a proteína G (PTH1R) presente en preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos y células de recubrimiento óseo, pero también en cementoblastos, macrófagos, células T y células estromales.<sup>8,10,23,24</sup> La señal PTH/PTH1R en osteoblastos aumenta la expresión de RANKL,<sup>25</sup> el cual favorece la diferenciación y actividad osteoclástica y con ello un aumento de la resorción ósea. Contrariamente, la administración intermitente PTH, a través de la activación de distintos mecanismos, favorece el recambio óseo, con un neto predominio de la formación sobre la resorción ósea.<sup>9,10,11,12</sup> Por un lado, la señal PTH/PTH1R estimula la expresión del factor de transcripción específico del linaje osteoblástico Runx2, aumentando el número de osteoblastos activos.<sup>8</sup> Por otra parte, la PTH activa la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y

libera distintos factores de crecimiento (Jagged-1, IGF-1, TGF $\beta$ , y FGF2) que favorecen la proliferación, diferenciación y que, al mismo tiempo, disminuyen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos.<sup>7,10,23</sup> Sobre estos últimos disminuye, además, la expresión de esclerostina, inhibidor de la vía Wnt.<sup>8,25</sup> Si bien estos efectos fueron observados principalmente, sobre el esqueleto total, también fue reportado el aumento de masa ósea en el HA.<sup>14,26,27</sup> En este sentido, la administración de PTH promueve la reparación ósea en el contacto hueso/implante dental<sup>5</sup>, mejora la cicatrización periodontal<sup>24</sup> y promueve la reparación periodontal mejorando la proliferación y diferenciación de las células del ligamento periodontal.<sup>24</sup> Por otra parte, se observó que el tratamiento con PTH disminuye la infiltración de células inflamatorias<sup>13,14,28,29</sup> y puede ejercer efectos antiinflamatorios al prevenir o revertir los efectos proinflamatorios asociados a lipopolisacáridos (LPS).<sup>14</sup> Sin embargo, los tratamientos intermitentes en forma prolongada con PTH estimulan indirectamente la actividad de los osteoclastos aumentando la expresión osteoblástica y osteocítica de RANKL,<sup>25</sup> lo cual conduce a efectos adversos no deseados. Por lo tanto, la acción de la PTH en el proceso de remodelamiento óseo, anabólico o catabólico, no sólo dependerá de la periodicidad (continua o intermitente) sino también de la duración del tratamiento y la dosis administrada.

Estudios previos en los que se utilizó el modelo experimental de periodontitis en ratas mediante ligadura del primer molar, reportaron que la pérdida del HA se prevenía por la administración de elevadas dosis de PTH1-34 (40-50ug/kg), 3 veces por semana durante 1 mes.<sup>14,26,27</sup> Sin embargo, los resultados observados en los distintos estudios fueron diferentes. Kim y et al.<sup>27</sup> en ratas machos con y sin diabetes reportaron que en aquellos animales que presentaban periodontitis, pero no diabetes, la administración de PTH no prevenía la resorción ya que, el área de HA era



similar al de los animales tratados con solución fisiológica. Contrariamente, en aquellos animales con periodontitis y diabetes, el área de HA era significativamente mayor que en los no tratados. Utilizando la misma dosis y mismo esquema de tratamiento, los estudios de Barros y et al.<sup>14</sup> en ratas macho normales y de Marques y et al.<sup>26</sup> en ratas hembras ovariectomizadas evidenciaron una recuperación alveolar total alcanzando los niveles del grupo control normal. Mientras Barros no evaluó efectos sistémicos, en los estudios de Kim y Marques la tibia mostró mayor aposición ósea. Basados en estos esquemas de tratamiento y en los resultados obtenidos por los trabajos mencionados previamente, realizamos el presente estudio experimental con diferencias fundamentales, respecto del tiempo de inicio del tratamiento y de la dosis de PTH utilizada. En primer lugar, el tratamiento con PTH 1-34 fue realizado con posterioridad a la pérdida de HA inducida por la ligadura del primer molar durante un periodo de 5 días, con recambio de la ligadura semanalmente durante todo el tratamiento. Este periodo de pretratamiento utilizado se basó en estudios previos, los cuales mostraron que la ligadura del primer molar induce una pérdida rápida de HA a las 96 hs de iniciado el estímulo.<sup>30</sup>

La ventaja de utilizar este modelo experimental de periodontitis en ratas es poder controlar los tiempos y la progresión de la enfermedad culminando con la pérdida ósea del HA en un periodo corto de tiempo. En base a ello, el esquema de tratamiento utilizado no se relaciona con la prevención del desarrollo de periodontitis experimental sino con el efecto de la recuperación de HA perdido en el área donde existe previamente la resorción de HA. Por otra parte, en los estudios previos citados las dosis de PTH utilizadas fueron de 40 y 50 µg/kg de peso que según el método de normalización por área de superficie corporal equivale a administrar una dosis de 390 y 485 µg, respectivamente, para un humano de 60 kg.<sup>31</sup> Estas dosis son muy elevadas

si se considera la dosis recomendada para el tratamiento de osteoporosis.<sup>6</sup> En este sentido, el tratamiento con PTH se encuentra asociado a efectos secundarios potenciales moderados como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipertensión, calambres, aumento del ácido úrico sérico así como una hipercalcemia moderada pero también se asocia a efectos adversos graves como osteosarcomas.<sup>18</sup> Si bien el tratamiento local con PTH en el periodonto reduce el riesgo de efectos secundarios, la dosis administrada y el tiempo de tratamiento adquiere gran importancia. Así es que, en el uso de bajas dosis por tiempos cortos, radica la fortaleza del presente estudio. En base a ello, este estudio piloto tuvo como finalidad revertir la pérdida ósea del HA sin generar efectos sistémicos no deseados, para lo cual se administró PTH utilizando una dosis de aproximadamente 200 veces menor a las utilizadas en los estudios citados.

Los resultados del presente estudio demuestran que la ligadura con reposición dio lugar a una gran pérdida de HA en los animales con periodontitis experimental sin tratamiento anabólico respecto de los animales controles. Contrariamente, los animales con pérdida ósea inducida por periodontitis tratados con PTH1-34 intermitente a bajas dosis evidenciaron comparativamente una menor pérdida de HA al mismo tiempo que presentaron mayor altura del HA respecto de los no tratados. Este efecto sugiere un efecto anabólico de la administración intermitente PTH sobre el HA que podría explicarse por su capacidad estimuladora de la formación ósea. A esto podría sumarse el efecto adicional que presenta la PTH sobre la inflamación de tejidos blandos ya que, según la literatura, la PTH disminuye la infiltración de células inflamatorias al disminuir la expresión de citoquinas inflamatorias como IL1, IL6 y TNF $\alpha$ , sin embargo este mecanismo aún permanece sin clarificar.<sup>32,33</sup> Por otra parte, el tratamiento con PTH no dio lugar a efectos sistémicos bioquímicos u óseos a nivel de la tibia proximal.

Si bien el análisis histológico del HA muestra mayor densidad ósea en el grupo tratado con PTH respecto del grupo no tratado, no se logra alcanzar el nivel óseo de los animales controles sin periodontitis. Asimismo, aunque no fue evaluado utilizando los métodos inmunohistoquímicos adecuados, en las figuras del HA parecería existir una mayor presencia de osteoide respecto de los no tratados. Este efecto es esperado ya que la acción anabólica de la PTH incrementa la sobrevivencia de los osteoblastos maduros previniendo su apoptosis.<sup>17,27</sup>

### Conclusiones

Los resultados del presente estudio piloto sugieren que, en ratas presentando resorción ósea alveolar generada por el desarrollo de periodontitis inducida por ligadura periodontal, la administración intermitente de PTH en bajas dosis y durante un periodo de tiempo corto disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin generar efectos sistémicos. Sin embargo, la dosis de PTH ensayada no pudo regenerar totalmente el tejido periodontal hasta lograr el nivel observado

en el grupo control, por lo cual es necesario ampliar los estudios aumentando la dosis de PTH y/o extendiendo el tiempo de tratamiento para alcanzar la regeneración periodontal tan deseada.

### Financiamiento:

Este estudio fue parcialmente subsidiado por el PI 40-A467 de la Universidad Nacional de Río Negro (UNRN) y fue realizado en el INIGEM (UBA/CONICET).

### Agradecimientos

Los autores agradecen a las técnicas Mariela Lacave y Paula Rocha de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires (FOUBA) por la ayuda técnica brindada y al técnico de bioterio Ricardo Ortuzar de FOU-BA por el cuidado de los animales.

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

Recibido: abril 2022  
Aceptado: junio 2022

### Referencias

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primer; 2017; 3:17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
2. Pardo Romero FF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. Rev Salud Pública; 2018;20:258-264. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n2.64654>
3. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. J Clin Periodontol; 2019; 46:398-405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
4. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. SciWorldJ; 2020;2020:2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
5. Wang X, Wang Y, Dai X, et al. Effects of Intermittent Administration of Parathyroid Hormone (1-34) on Bone Differentiation in Stromal Precursor Antigen-1 Positive Human Periodontal Ligament Stem Cells. Stem Cells Int; 2016;2016:4027542. doi: 10.1155/2016/4027542



6. Stutz C, Batool F, Petit C, et al. Influence of parathyroid hormone on periodontal healing in animal models: A systematic review. *Arch Oral Biol*; 2020;120:104932. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104932
7. Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys*; 2010;503(1):41-53. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.027
8. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007;40(6):1434-46. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.017
9. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005;37(2):148-58. doi: 10.1016/j.bone.2005.03.018
10. Osagie-Clouard L, Sanghani A, Coathup M, Briggs T, Bostrom M, Blunn G. Parathyroid hormone 1-34 and skeletal anabolic action: the use of parathyroid hormone in bone formation. *Bone Jt Res*; 2017; 6:4-21. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.61.BJR-2016-0085.R1>
11. Hagino H, Okano T, Akhter MP, Enokida M, Teshima R. Effect of parathyroid hormone on cortical bone response to in vivo external loading of the rat tibia. *J Bone Miner Metab*; 2001;19(4):244-50. doi: 10.1007/s007740170027
12. Iida-Klein A, Zhou H, Lu SS, et al. Anabolic action of parathyroid hormone is skeletal site specific at the tissue and cellular levels in mice. *J Bone Miner Res*; 2002;17(5):808-16. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.5.808
13. Chen H, Fu T, Ma Y, et al. Intermittent administration of parathyroid hormone ameliorated alveolar bone loss in experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Oral Biol*; 2017;83:76-84. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.06.033
14. Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH Jr. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *J Dent Res*; 2003;82(10):791-5. doi: 10.1177/154405910308201006
15. Caruso A, Amico-Roxas M, Cutuli V, Prato A, Fiore CE, Clementi G. Parathyroid hormone fragment 1-34 inhibits drug-induced inflammation in various experimental models. *Eur J Pharmacol*; 1991;198(1):85-8. doi: 10.1016/0014-2999(91)90565-8
16. Abe T, Hajishengallis G. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *J Immunol Methods*; 2013;394(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.jim.2013.05.002
17. Tokunaga K, Seto H, Ohba H, et al. Topical and intermittent application of parathyroid hormone recovers alveolar bone loss in rat experimental periodontitis. *J Periodontol Res*; 2011;46(6):655-62. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01386.x
18. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res*; 2007;22(2):334. doi: 10.1359/jbmr.061111
19. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
20. Pulitano Manisagian GE, Benedí D, Goya JA, Mandalunis PM. Study of epithelial rests of Malassez in an experimental periodontitis model. *Acta Odontol Latinoam*; 2018;31(3):131-137.
21. Seijo M, Bonanno MS, Vénica CI, et al. A yoghurt containing galactooligosaccharides and having low-lactose level improves calcium absorption and retention during growth: experimental study. *Int J Food Sci Technol*; 2021;57:48-56. <https://doi.org/10.1111/ijfs.15212>
22. Goya JA, Paez HA, Mandalunis PM. Effect of topical administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*; 2006;77(1):1-6. doi: 10.1902/jop.2006.77.1.1
23. Liu J, Cao Z, Li C. Intermittent PTH administration: a novel therapy method for periodontitis-associated alveolar bone loss. *Med Hypotheses*; 2009;72(3):294-6. doi: 10.1016/j.mehy.2008.10.015

24. Vasconcelos DF, Marques MR, Benatti BB, Barros SP, Nociti FH Jr, Novaes PD. Intermittent parathyroid hormone administration improves periodontal healing in rats. *J Periodontol*; 2014;85(5):721-8. doi: 10.1902/jop.2013.130155
25. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*; 2013;54(2):250-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016
26. Marques MR, da Silva MA, Manzi FR, Cesar-Neto JB, Nociti FH Jr, Barros SP. Effect of intermittent PTH administration in the periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*; 2005;50(4):421-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.08.014
27. Kim JH, Kim AR, Choi YH, et al. Intermittent PTH administration improves alveolar bone formation in type 1 diabetic rats with periodontitis. *J Transl Med*; 2018;16(1):70. doi: 10.1186/s12967-018-1438-2
28. Otawa M, Tanoue R, Kido H, Sawa Y, Yamashita J. Intermittent administration of parathyroid hormone ameliorates periapical lesions in mice. *J Endod*; 2015;41(5):646-51. doi: 10.1016/j.joen.2014.12.008
29. Zhang W, Wu SZ, Zhou J, et al. Parathyroid hormone-related peptide (1-34) reduces alveolar bone loss in type 1 diabetic rats. *Arch Oral Biol*; 2017;83:13-19. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.06.013
30. Ubios A, Costa O, Cabrini R. Early steps in bone resorption in experimental periodontitis: A histomorphometric study. *Acta Odont Latinoamer*; 1993;17:45-49.
31. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*; 2008;22(3):659-61. doi: 10.1096/fj.07-9574LSF
32. Dohke T, Iba K, Hanaka M, Kanaya K, Okazaki S, Yamashita T. Teriparatide rapidly improves pain-like behavior in ovariectomized mice in association with the downregulation of inflammatory cytokine expression. *J Bone Miner Metab*; 2018;36(5):499-507. doi: 10.1007/s00774-017-0865-0
33. Borba VZC, Mañas NCP. The use of PTH in the treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 2010;54:213-219.



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# IS PERIOSTIN USEFUL AS A BIOMARKER FOR FIBROUS DYSPLASIA?

Silvina R. Mastaglia<sup>1\*</sup>, Diana González<sup>2</sup>, Walter Tetzlaff<sup>3</sup>, Marina Bonanno<sup>1</sup>, Rosana Gainotti<sup>2</sup>, Candela Fernández<sup>2</sup>, Dolores Gómez Glorioso<sup>2</sup>, Beatriz Oliveri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Buenos Aires. Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases Laboratory, Institute of Immunology, Genetics, and Metabolism (INIGEM). School of Pharmacy and Biochemistry; Clinical Hospital. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Mautalen, Health and Research. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Clinical Biochemistry Department, Clinical Hospital, School of Pharmacy and Biochemistry. Buenos Aires, Argentina

### Abstract

Fibrous dysplasia (FD) is an infrequent non-hereditary bone disease caused by a somatic mutation of the GNAS gene. Periostin is a novel marker that increases during tissue healing and fibrous or inflammatory diseases. We conducted an exploratory case-control study to evaluate sensitivity of periostin as a biomarker of FD. The study comprised 15 patients with FD, and healthy age- and sex-matched subjects (controls). Serum periostin levels were assessed and comparisons were established between FD patients and controls, and between patients with the monostotic and the polyostotic form of FD. No statistically significant differences in serum periostin levels were observed between the cohort of FD patients studied here and the control group (FD: 51.1±10ng/ml vs. control: 44.2±15ng/ml; p=0.15), or between the clinical

forms of FD (polyostotic: 51.8±9.1ng/ml vs. monostotic: 49.6±13 ng/ml; p=0.66). A sub-analysis performed to compare serum levels of periostin in FD patients with and without a history of fractures showed no statistically significant differences [fracture patients (n=4): 41.2±17ng/ml vs. non-fracture patients (n=11): 49.9±11 ng/ml; p=0.47]. Lastly, sensitivity of periostin as a biomarker of FD was analyzed, and was found to have low sensitivity to estimate disease activity [ROC curve; cut-off points: 39.625(0.867-0.467)]. To conclude, in the cohort of FD patients studied here, periostin serum levels did not differ significantly from those of the control group or between the two forms of the disease, and showed low sensitivity as a biomarker of the disease.

**Key words:** Fibrous dysplasia of bone, McCune-Albright, periostin.

\*E-mail: [silvinamastaglia@hotmail.com](mailto:silvinamastaglia@hotmail.com)

## Resumen

### ¿ES ÚTIL PERIOSTINA COMO BIOMARCADOR DE DISPLASIA FIBROSA?

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad infrecuente del hueso, no hereditaria producida por una mutación somática del gen GNAS. Periostina (Postn) es un novedoso marcador, cuyos niveles séricos se encuentran elevados en los procesos de reparación tisular, enfermedades fibrosas o inflamatorias. Llevamos a cabo un estudio exploratorio caso-control para evaluar la sensibilidad de Postn como biomarcador de DF. Se incluyeron en el estudio 15 pacientes con DF apareados por edad y género con sujetos sanos (controles) en los cuales se evaluó los niveles séricos de Postn en pacientes con DF y controles y según forma de presentación clínica. No observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de Postn y el grupo control (DF:  $51.1 \pm 10 \text{ ng/ml}$  vs. control:  $44.2 \pm 15 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0.15$ ) como así tampoco por forma clínica

de DF (poliostótica:  $51.8 \pm 9.1 \text{ ng/ml}$  vs. monostótica:  $49.6 \pm 13 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0.66$ ). Posteriormente realizamos un sub-análisis para evaluar los niveles séricos de Postn en los pacientes con DF y antecedentes de fracturas no observando diferencias estadísticamente significativas [fracturados ( $n=4$ ):  $41.2 \pm 17 \text{ ng/ml}$  vs. no fracturados ( $n=11$ ):  $49.9 \pm 11 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0.47$ ]. Por último analizamos la sensibilidad Postn como biomarcador de DF, mostrando este poseer escasa sensibilidad para estimar actividad de la enfermedad [curva ROC; puntos de corte: 39.625 (0.867-0.467)]. En conclusión, los niveles séricos de Postn en nuestra cohorte de pacientes con DF no mostraron diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo control o por forma clínica de presentación, mostrando una baja sensibilidad como biomarcador de enfermedad.

**Palabras clave:** Displasia fibrosa del hueso, McCune-Albright, periostina.

## Introduction

Fibrous dysplasia (FD) is an infrequent non-hereditary bone disease caused by a somatic mutation of the GNAS gene, which is responsible for encoding for the  $\alpha$  subunit of the stimulatory G-protein ( $G_s\alpha$ ).<sup>1</sup> The clinical presentation of the disease varies greatly, with some patients being asymptomatic and others markedly symptomatic. Fibrous dysplasia can affect one bone (monostotic form) or multiple bones (polyostotic form), or can be associated with other conditions such as McCune-Albright syndrome (MAS), which is characterized by the combination of bone lesions, hyperfunctioning endocrinopathy (particularly precocious puberty, excess of growth hormone, or hyperthyroidism), and café-au-lait spots, or Mazabraud syndrome, a rare disorder characterized by the association of FD and intramuscular myxomas.<sup>2</sup>

Traditional bone turnover markers (BTMs) have been used in clinical practice as a surrogate marker of disease activity in FD.<sup>3,4</sup> Although it has recently been reported that BTMs progressively and persistently decline with age in patients with FD, a large number of FD patients have shown persistently BTM level higher than the normal range.<sup>5</sup> This interesting finding on the natural history of the disease poses the challenge of identifying a biomarker for the disease that reflects the intrinsic biological activity of the dysplastic bone lesions, and that, either alone or combined with other factors, allows estimating disease progression and prognosis.

Kashima *et al.* observed over expression of periostin in the fibrous component of dysplastic lesions in samples of bone tissue from FD patients.<sup>6</sup> Hence, it was hypothesized that periostin could be a potential marker



for disease activity in FD. In their study in a cohort of patients with FD, Guerin Lemaire *et al.* found serum periostin levels to be higher in FD patients than in controls, mainly in patients with a history of fracture, polyostotic forms, or MAS.<sup>7</sup>

The aim of the present study was to explore the sensitivity of periostin as a marker of FD activity in FD patients and in each of the forms of the disease separately, in a cohort of patients with FD.

## Materials and Methods

### Study design and population

An exploratory case-control study was conducted at the Laboratory of Osteoporosis and Bone Metabolic Diseases, Clinical Hospital, University of Buenos Aires, and the Mautalen Health and Research Center, both referral centers for FD, from August 2018 to June 2019. Patient recruitment was performed during follow-up medical visits to the Mautalen Health and Research Center. Only patients diagnosed with FD who had attained their peak bone mass ( $\geq 30$  years) were included; patients presenting any of the following conditions were excluded: 1. presence of a fracture in the healing phase; 2. a history of cancer with or without bone involvement; 3. myocardial infarction within 12 months prior to the study; and 4. presence of mineral and bone metabolism disorders other than FD.

The study was approved by the independent ethics committee of the Metabolic Bone Diseases Center, and by the clinical research ethics committee of the Science and Technology Secretariat, School of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires. The patients and healthy voluntary subjects (controls) were enrolled after signing the informed consent form. The following data were obtained from the clinical records of the FD patients: age at diagnosis, number of bones affected by the disease, clinical form, and treatments. The present study comprised

a total of 30 subjects (15 patients with FD, and 15 controls).

### Biochemical Determinations

Blood samples were collected from patients and controls at the Laboratory between 8 and 9:30 a.m. after 12-hour fasting. The samples were processed and fractioned into two aliquots, which were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  and  $-80^{\circ}\text{C}$  respectively.

The serum aliquot stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  was used to perform the following bone mineral metabolism determinations: serum calcium (Colorimetric (Arsenazo III)), serum phosphorus [UV Endpoint (Ammonium Molybdate), 25-hydroxyvitamin D (25OHD) [Electrochemiluminescence (ECLIA)], intact parathyroid hormone (iPTH) [Electrochemiluminescence (ECLIA)], a bone resorption marker [serum crosslaps (sCTX) [Electrochemiluminescence (ECLIA)], and a bone formation marker (BAP) [precipitation with wheat-germ lectin].

The aliquot stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  was used for determination of periostin by an ELISA method (Sigma-Aldrich; St. Louis, USA), which measures each of the periostin isoforms. The intra-assay coefficient of variation percentage (%CV) is below 10%, and inter-assay coefficient of variation percentage is less than 12%.

### Assessment criteria

The first analysis consisted of evaluating serum periostin levels in FD patients and healthy controls to explore potential association between the marker and the disease. The second analysis involved comparing the concentration of periostin in the different forms of the disease [monostotic vs. polyostotic (including MAS)]. The third analysis was the determination of the sensitivity of periostin as a marker of the disease.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using an R CoreTeam 2018 processor (R: A language and environment for statistical

computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>). Values obtained in FD patients were compared to those of healthy age-sex-matched subjects (control group). Comparisons between groups were performed using a non-parametric test (Mann-Whitney). Results are expressed as mean, standard deviation, and range. ROC curves were used to establish the cut-off point in order to analyze sensitivity of periostin (predictive value) as a marker of disease activity. A p value below 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The study comprised 15 patients with FD (60% women, 40% men), 6 of whom (40%) had the polyostotic form of the disease, 5 (33%) had the monostotic form, and 4 (27%) had MAS. Average age and standard deviation ( $X \pm SD$ ) was  $44.3 \pm 10$  years (range: 33-67). Only 4 patients (27%) had a history of fractures, though none had suffered a fracture within the year prior to enrollment in the study. Most patients (87%) received pamidronate as treatment for FD (180mg every 6 months), and only 2 patients (13 %) received zoledronic acid, as shown in Table 1.

**Table 1.** Characteristics of fibrous dysplasia patients and the control group.

	Control Group (n=15)	FD Patients (n=15)
Age (years)	44.2±10.5	44.3±10.8
Men n (%)	6 (40)	6 (40)
Women n (%)	9 (60)	9 (60)
Clinical form		
Monostotic n (%)		5 (33)
Polyostotic n (%)		6 (40)
MAS n (%)		4 (27)
Treatment		
Pamidronate n (%)		13 (87)
Zoledronic Acid n (%)		2 (13)

MAS: McCune Albright Syndrome.

Values of biochemical variables of bone mineral metabolism of FD patients and controls are shown in Table 2. Serum periostin levels were similar in FD patients and controls [FD:  $51.1 \pm 10$  ng/ml (range: 30-70) vs. control group:  $44.2 \pm 15$  ng/ml (range: 24-67);  $p=0.15$ ].

Comparison of serum BAP, sCTX, and periostin levels between the two forms of the disease showed a statistically significant difference in BAP levels [polyostotic form/

MAS:  $220.0 \pm 182$  IU/l (range: 47-613) vs. monostotic form:  $56.6 \pm 5.02$  IU/l (range: 48-61);  $p=0.05$ ]. However, no significant differences in serum sCTX [polyostotic/MAS:  $649 \pm 494$  ng/l (range: 120-1720) vs. monostotic:  $340.8 \pm 109$  ng/l (range: 216-448);  $p=0.37$ ] or periostin levels [polyostotic/MAS:  $51.8 \pm 9$  ng/ml (range: 34-90) vs. monostotic:  $49.6 \pm 13$  ng/ml (range: 30-112);  $p=0.66$ ] were observed between the clinical forms of the disease.



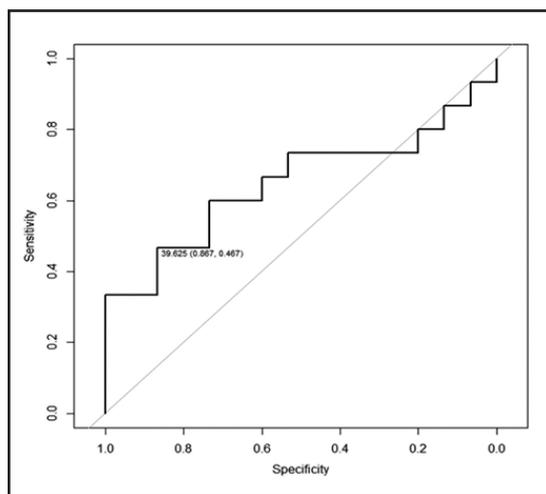
**Table 2.** Biochemical determinations of bone mineral metabolism assessed in fibrous dysplasia patients and controls.

	sCa (8.5-10.5mg/dl)	sP (2.6-4.7mg/dl)	25OHD (≥30ng/ml)	iPTH (15-65pg/ml)	sCTX* (reference value)	BAP (31-95IU/l)
FD(n=15)	9.5±0.2	3.5±0.3	33.2±10	49.9±14	546±428	165±166
Control (n=15)	9.4±0.2	3.5±0.5	29.2±13	48.2±14	469±178	53.4±12
p	ns	ns	ns	ns	ns	0.01

sCa: serum calcemia; Ps: serum phosphatemia; 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; iPTH: intact parathormone; CTXs: serum crosslaps; BAP: bone alkaline phosphatase. \*Postmenopausal women: 80-590ng/l; premenopausal women: 40-450ng/l; men: 14-450ng/l.

Comparison of serum periostin levels of FD patients with and without a history of fracture showed no significant differences between fracture and non-fracture patients [fracture (n=4): 41.2±17ng/ml (range: 23-63) vs. non-fracture (n=11): 49.9±11 ng/ml (range: 33-70); p=0.47], nor as compared to controls [control group (n=15):44.2±15ng/ml (range: 24-67);p=0.23].

As regards the sensitivity of periostin as a marker of FD activity, the obtained ROC curve and optimum cut-off points showed low predictive value of periostin to estimate disease activity (Figure 1).



**Figure 1:** ROC curve: Sensitivity of periostin as a disease activity marker for fibrous dysplasia.

### Discussion

At present, periostin is a novel marker associated with processes of tissue repair following injury (e.g. fracture healing, myocardial infarct, inflammatory diseases, and so forth).<sup>8-11</sup> However, little is known about its potential usefulness as a disease activity biomarker for a specific disease.

As to its implications in bone biology, periostin is a secreted extracellular matrix protein preferentially expressed in bone by osteocytes and periosteal osteoblasts [12]. With regard to FD, Kashima *et al.* found overexpression of periostin in the fibrous component of dysplastic lesions in bone tissue samples from patients with FD.<sup>6</sup> Given that periostin is a soluble factor, it can be detected in peripheral blood; hence, it could be inferred that serum periostin levels might reflect disease activity *in situ*.

However, our results showed no statistically significant increase in serum levels of periostin in the cohort of FD patients studied here as compared to healthy age and sex matched controls, and no differences between the clinical forms of the disease. The results obtained here are not biased by the bisphosphonate treatment the patients may have received prior to enrollment in the study, since periostin levels are not affected by this type of drugs.<sup>13,14</sup> With regard to the traditional bone resorption markers studied here, and

in line with reports in the literature, only BAP levels were significantly higher in FD patients (+68%;  $p=0.03$ ) than in control subjects.

However, in their study on 64 patients with FD, Guerin Lemaire *et al.* found serum periostin levels to be higher in FD patients with a history of fracture, and in patients with the polyostotic form of the disease and MAS<sup>5</sup>. Of note, periostin was determined in both studies using an ELISA-like method, which equally measures all known forms of periostin with similar intra-assay and inter-assay coefficients of variation. Hence, the discrepancy between the authors' findings and the results of our study cannot be attributed to a methodological factor.

In addition, it must be taken into account that the study by Guerin Lemaire *et al.* included 3 patients who suffered a fracture within the year prior to periostin assessment. Although 3 patients account for a very small proportion of the total enrolled FD patients, their inclusion may have marginally affected results thus also contributing to the observed differences, though to a lesser degree. We found no statistically significant differences in serum periostin levels among FD patients with a history of fracture, non-fracture FD patients, and control subjects in the present study, possibly because the fractures occurred more than 3 years before periostin determination. There are reports showing that fractures can affect serum periostin levels, depending on the type of fracture and the time between fracture and periostin determination. As to type of fracture, non-vertebral fractures,

but not vertebral fractures, have been found to be significantly associated with serum periostin levels. Regarding the time between fracture and periostin determination, high periostin levels can still be observed more than 1 year after the fracture event, though statistical significance is marginal.<sup>15,16</sup> Yet another factor to consider is that the currently available assessment methods measure all known isoforms of periostin, thus decreasing sensitivity of periostin to estimate disease activity, at least in FD.

To conclude, serum periostin levels did not differ significantly in our cohort of FD patients as compared to the control group, nor between the clinical forms of FD. Beyond the small sample size, the results obtained in our study may be affected by the limitation to the currently available immunoassays to measure the periostin isoforms of bone, decreasing its sensitivity as a disease activity marker for FD. Until assays that allow determining the bone fraction of periostin have been developed, and solely based on the data available to date, it cannot be confirmed whether periostin is or is not a reliable disease activity marker for FD.

#### **Acknowledgments**

This work was supported by the University of Buenos Aires [grant UBACyT #0113].

**Conflict of interest:** the authors declare that they have no conflict of interest.

Recibido: mayo 2022  
Aceptado: agosto 2022



## References

1. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
2. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 55-69.
3. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, et.al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 219-26.
4. Majjor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 264-76.
5. Florenzano P, Pan KS, Brown SM, et.al. Age-related changes and effects of bisphosphonates on bone turnover and disease progression in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 653-60.
6. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, et.al. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-fos-overexpressing bone lesions. *Hum Pathol.* 2009; 40: 226-37.
7. Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone* 2019; 121: 68-71.
8. Najazawa T, Nakajima A, Seki N, et.al.. Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. *J Orthop Res.* 2004; 22: 520-25.
9. Thofve A, Bergstrand A, Ekstrom K, et.al. Gene Expression profiling of peri-implant healing of PLGA-Li implants suggests anactivated Wnt signaling pathway in vivo. *PloSOne* 2014 9: e102597.
10. Hwang JH, Yang SH, Kim YC, et.al. Experimental inhibition of periostin attenuates kidney fibrosis. *Am J Nephrol.* 2017; 46 501-17.
11. Kumar P, Smith T, Raeman R, et.al. Periostin promotes liver fibrogenesis by activating lysyl oxidase in hepatic stellate cells. *J Biol Chem.* 2018; 293: 12781-92.
12. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1199-1212.
13. Contié S, Voorzanger-Rousselot N, Litvin J, et.al. Development of a new ELISA for serum periostin: evaluation of growth-related changes and bisphosphonate treatment in mice. *Calcif Tissue Int.* 2010; 87: 341-50.
14. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et.al. Circulating periostin levels do not differ between postmenopausal women with normal and low bone mass and are not affected by zoledronic acid treatment. *Horm Metab Res.* 2014; 46: 145-49
15. Kim BJ, Rhee Y, Kim CH, et.al. Plasma periostin associates significantly with non-vertebral but not vertebral fractures in postmenopausal women: Clinical evidence for the different effects of periostin depending on the skeletal site. *Bone* 2015; 81: 435-41.
16. Yan J, Liu HJ, Li H, et.al. Circulating periostin levels increase in association with bone density loss and healing progression during the early phase of hip fracture in Chinese old women. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2335-41.

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

## VERTEBROPLASTIA PERCUTÁNEA EN FRACTURAS VERTEBRALES OSTEOPORÓTICAS

Juan Bautista Del Valle<sup>1\*</sup>, Facundo Miguel Galich<sup>2</sup>, Matías Adrián Borensztein<sup>1</sup>, Matías Gustavo Petracchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Ortopedia y traumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

La osteoporosis es una enfermedad sistémica que deteriora la calidad del hueso y su arquitectura. Como consecuencia, predispone a fracturas por fragilidad, entre las cuales las fracturas vertebrales son frecuentes. Estas se asocian a una gran morbimortalidad. La vertebroplastia ha surgido en 1984 como alternativa terapéutica para tratar algunos tumores vertebrales y fracturas vertebrales osteoporóticas dolorosas. Este procedimiento consiste en la inyección de cemento guiado por imágenes, para estabilizar la vértebra fracturada y disminuir el dolor. La vertebroplastia puede ser realizada con anestesia local, sedación o anestesia general. La fuga de cemento fuera de la vértebra es una complicación común; sin embargo esto no suele tener traducción clínica y solamente se trata de un hallazgo imagenológico. En este artículo revisaremos las indicaciones, contraindicaciones, la eficacia, controversias y las complicaciones de la vertebroplastia percutánea.

**Palabras clave:** vertebroplastia percutánea, osteoporosis, fracturas osteoporóticas, dolor persistente, personas mayores.

### Abstract

#### **PERCUTANEOUS VERTEBROPLASTY FOR OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES**

Osteoporosis is a systemic disease characterized by bone quality deterioration. As a consequence of this deterioration, osteoporosis results in high fracture risk due to bone fragility. Fractures to the spine are common in this scenario, and relate to an increased morbi-mortality. Vertebroplasty emerged in 1984 as an alternative to treat painful vertebral tumors and osteoporotic vertebral fractures. This procedure relies on image guided cement injection to achieve pain relief and strengthen the vertebral body. Vertebroplasty can be performed under local anesthesia, mild sedation, or general anesthesia. Among its complications, cement leakage is common but it is rarely associated with any symptoms and it is usually an imaging finding. In this article, we will review indications and contraindications, effectiveness, controversies and complications related to percutaneous vertebroplasty.

**Keywords:** Percutaneous vertebroplasty, osteoporosis, osteoporotic fractures, persistent pain, older people.

\*E-mail: [delvallejuanbautista@gmail.com](mailto:delvallejuanbautista@gmail.com)



## Introducción

La osteoporosis es un trastorno óseo sistémico en el cual hay disminución de la densidad ósea y alteración en la microarquitectura del hueso. Esto se traduce clínicamente en debilidad ósea y eventualmente fracturas, en particular de los cuerpos vertebrales.<sup>1</sup> En esta definición de osteoporosis, concebida por consenso internacional en 1993, se resaltan dos conceptos fundamentales: el deterioro del hueso y su consecuencia clínica.<sup>2</sup> Lamentablemente, muchas veces, la osteoporosis se diagnostica tardíamente luego de una fractura.<sup>3</sup>

Las fracturas vertebrales osteoporóticas (FVO) son de alta prevalencia, y su frecuencia está aumentando debido al envejecimiento de la población.<sup>1,4</sup> Su formato de presentación es muy variable, pero sin lugar a dudas es la fractura que más se asocia a mala calidad ósea.<sup>2</sup> Por lo general afectan a pacientes de edad avanzada que suelen tener múltiples comorbilidades y hacen que su tratamiento sea más complejo.<sup>4</sup> Por ejemplo, las fracturas asociadas a osteoporosis se han vuelto un problema relativamente frecuente en mujeres mayores de 55 años y en hombres mayores de 65 años.<sup>2</sup> Las FVO son causa de discapacidad por dolor agudo, dolor crónico y deformidad de la columna vertebral. En forma adicional condicionan una disminución en la calidad de vida del enfermo y presentan un elevado costo socioeconómico. Se asocian a postración, aislamiento social, fragilidad, mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, así como aumento del riesgo de futuras fracturas osteoporóticas.<sup>4</sup> Vale destacar que el acñaamiento vertebral es un factor independiente de hospitalización y mortalidad, además se asocia a menor capacidad ventilatoria.<sup>5-7</sup> La disminución en la función ventilatoria es multifactorial, pero, entre esos factores, se destaca el condicionamiento de la FVO en generar deformidad cifótica progresiva.<sup>6,8</sup> Esto se ve en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados de manera conservadora. Entre

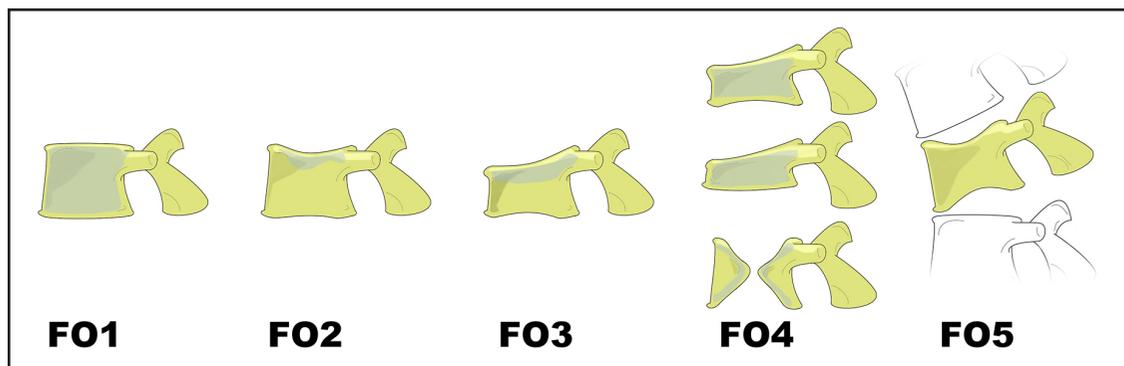
los factores de riesgo para la progresión de la cifosis se encuentran la afección de la transición toracolumbar, la edad avanzada y el bajo índice de masa corporal.<sup>9</sup> En otras palabras, las FVO acarrearán una gran morbimortalidad.<sup>2</sup>

Algunas FVO pasan inadvertidas o provocan un dolor mínimo o leve, que suele remitir en 6 a 8 semanas a medida que se produce la curación. Para estos pacientes, el tratamiento médico consta de analgésicos, limitación de actividades, diferentes corsés y fisioterapia.<sup>10-12</sup> Aquellos pacientes tratados en forma conservadora deberán tener un seguimiento estricto para detección y valoración de progresión de cifosis. Aquellos a quienes se les ha diagnosticado cifosis vinculada a FVO deberán ser tratados de otra manera para disminuir el impacto de esta deformidad.<sup>13</sup> Los pacientes con dolor intenso a menudo requieren hospitalización. El tratamiento conservador implica, según la intensidad del dolor, reposo en cama, lo que provoca pérdida de masa ósea. Después de 10 días de reposo en cama, se pierde el 15% de la capacidad aeróbica y la fuerza de las extremidades inferiores. El uso de narcóticos predispone a sedación, náuseas y estreñimiento, eventos que aumentan el riesgo de caídas y prolongan la recuperación. Más aún, los narcóticos se asocian a dependencia y su uso se asocia a mayor riesgo de fractura.<sup>10,11</sup> Después de la hospitalización, aproximadamente el 50% requiere atención continua debido al dolor crónico.<sup>10,14</sup>

La Sociedad Alemana de Ortopedia y Trauma propuso una clasificación morfológica con 5 subgrupos de fracturas osteoporóticas (FO), recientemente aceptada por AO Spine<sup>15</sup>, basándose en hallazgos por radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética (RM) (Figura 1). Esta guía puede ser utilizada a la hora de adoptar una conducta terapéutica para definir el método de estabilización. Por regla general, cuanto menor colapso del cuerpo vertebral, menor inestabilidad y mejores resultados con la vertebroplastia. Por el contrario, cuanto mayor el colapso del cuerpo

vertebral, sumado a compromiso de la pared posterior, más inestable es la fractura y menos probabilidades de obtener mejoría significativa del dolor solo con la vertebroplastia.

En este último escenario se considerará aumentar la estabilización con instrumentación transpedicular, de preferencia mínimamente invasiva.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Clasificación de fracturas vertebrales osteoporóticas según la Sección de Columna Vertebral de la Sociedad Alemana de Ortopedia y Trauma. FO1: sin deformidad vertebral pero con edema del cuerpo vertebral. Este tipo es raro. FO2: deformidad con afectación mínima o nula de la pared posterior. Compromete solo un platillo vertebral. Estas son lesiones estables. FO3: deformación con afectación clara de la pared posterior. Afecta solo un platillo vertebral, pero con afectación variable de la pared anterior y posterior (fractura por estallido incompleta). La fractura puede ser inestable y puede asociarse a colapso progresivo. FO4: pérdida de la integridad de la estructura vertebral, o colapso del cuerpo vertebral o fractura de tipo pinza. Son lesiones inestables. FO5: lesiones con distracción o rotación: este tipo es raro y es el más inestable. La lesión incluye la columna anterior y también el complejo óseo y ligamentario posterior. Las lesiones de tipo FO5 pueden ser causadas por traumatismo directo o por colapso continuo de las tipo FO4.

Hasta la fecha no existe tratamiento de referencia (estándar de oro) para estas fracturas; sin embargo, el tratamiento conservador se considera la opción principal. Cuando el tratamiento médico falla, la vertebroplastia puede ser indicada en algunos pacientes con el objetivo de tratar el dolor agudo.<sup>13,16</sup> Los pacientes con fracturas inestables, dolor crónico, vértebras gravemente colapsadas o pseudoartrosis crónica requieren con frecuencia cirugía.<sup>14,17</sup>

El objetivo de este trabajo es realizar un repaso bibliográfico sobre la vertebroplastia haciendo hincapié en las indicaciones, contraindicaciones, eficacia y controversias, así como también en sus complicaciones.

### **Vertebroplastia**

La vertebroplastia (VP) es un procedimiento terapéutico, mínimamente invasivo y guiado por imágenes, que implica la inyección de cemento en el cuerpo vertebral lesionado.<sup>18,19</sup> El objetivo principal de la VP es generar un efecto antálgico.<sup>20</sup> Se cree que el efecto exotérmico que presenta el cemento al fraguar es uno de los responsables de la analgesia, más allá de la estabilización mecánica de la fractura.<sup>13</sup> Otro de los beneficios de la VP radica en detener la progresión de la cifosis producto de la FVO.<sup>6</sup>

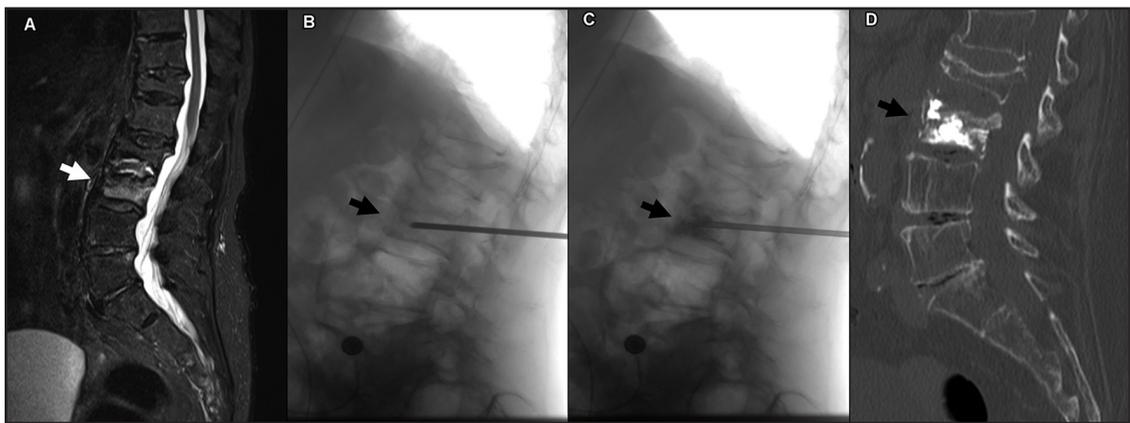
Esta técnica fue empleada por primera vez en 1984 por H. Deramond y P. Galibert para tratar a una mujer con dolor intenso debido



a un hemangioma en el cuerpo vertebral de C2.<sup>21,22</sup> La paciente encontró alivio inmediato posterior al procedimiento y esta experiencia motivó a médicos de Estados Unidos, en la década de 1990, para aplicar este tratamiento en FVO además de tumores vertebrales.<sup>22</sup>

La VP es guiada mediante tomografía computarizada o radioscopia para introducir una cánula en forma percutánea desde el

dorso hacia cuerpo vertebral pasando por el pedículo, y concluir con la inyección del cemento (Figura 2).<sup>12,13,23,24</sup> Existen técnicas alternativas para tratar vértebras con pedículos chicos o cuerpos vertebrales cervicales; sin embargo, su desarrollo escapa al objetivo de este trabajo y ya han sido descritas en otras publicaciones.<sup>13</sup>



**Figura 2.** Mujer de 87 años con osteoporosis tratada con vertebroplastia percutánea de L3 por FVO debido a mala respuesta al tratamiento conservador. A) RM de la columna vertebral con FVO de L3 de tipo FO2 con edema en el cuerpo vertebral e irregularidad de la plataforma vertebral superior (flecha). B) Vertebroplastia percutánea: abordaje del cuerpo vertebral mediante el pedículo vertebral con guía radioscópica (flecha). C) Vertebroplastia percutánea: inyección de PMMA en el cuerpo vertebral con guía radioscópica (flecha). D) Control tomográfico inmediato

El cemento más utilizado es el polimetilmetacrilato (PMMA) mezclado con un agente opacificante para mejorar su visión bajo radioscopia. En el mercado existe una amplia variedad de productos de PMMA, que se diferencian por el agente opacificante utilizado (sulfato de bario, circonio, tantalio o hidroxapatita), su viscosidad (baja, media, alta), el tiempo de fraguado y la presencia o ausencia de reacción exotérmica. Recientemente ha habido un interés creciente por el uso de un sustituto óseo sintético (cemento de fosfato cálcico) capaz de remodelar o integrarse en el

hueso circundante (propiedades osteoinductivas).<sup>19</sup>

El procedimiento se puede realizar bajo anestesia local, sedación o anestesia general para mayor confort del paciente y puede ser llevado a cabo en forma ambulatoria.<sup>12,13,25</sup>

### **Cifoplastia**

La cifoplastia (CP) es otra técnica para el tratamiento de FVO. En ella, y de manera similar a la VP, una cánula, aguja o trocar se introduce mediante guía imagenológica en el cuerpo vertebral dañado (puede ser unilateral

o bilateral). Antes de la inyección de cemento, un balón es colocado en la vértebra, a través de las cánulas e inflado y desinflado para generar una cavidad que eventualmente va a ser llenada con el cemento. La creación de la cavidad mencionada favorece la inyección de cemento a presiones más bajas con respecto a la VP y sería una buena opción cuando existe una fractura de la cortical vertebral posterior. Este supuesto disminuye la extravasación del cemento por fuera de la vértebra. El objetivo principal de la CP es la corrección de la angulación cifótica y la restitución de la altura del cuerpo vertebral, así como también disminuir el dolor producto de la FVO.<sup>25,26</sup>

Con respecto a sus indicaciones, más allá del tratamiento de FVO de igual manera que la VP, se destacan el tratamiento de fracturas con angulación cifótica mayor de 15°, de menos de 10 días de evolución.<sup>13</sup>

### **Indicaciones para vertebroplastia**

Las guías de tratamiento propuestas por la Sociedad Alemana de Ortopedia y Trauma y las de la Sociedad de Radiología Cardiovascular e Intervencionista de Europa (C.I.R.S.E.) conciben en el tratamiento de FVO con VP en:

- FVO refractarias al tratamiento médico después de 3 o 4 semanas.
- FVO dolorosas asociadas a osteonecrosis (enfermedad de Kummel).<sup>13,16</sup>
- Podría considerarse VP en pacientes con dolor inmanejable a los días del desarrollo de síntomas, en aquellos que sufran riesgo de padecer neumonía, úlceras por decúbito, trombosis venosa profunda, u otros riesgos por inmovilización prolongada. Otra indicación contempla el uso de VP en pacientes que solo encuentran confort analgésico en dosis tóxicas de opioides. Cada caso deberá ser estudiado en forma independiente.<sup>13</sup>

### **Contraindicaciones**

Entre las contraindicaciones absolutas se encuentran las siguientes:

- Fracturas vertebrales inestables.

- Osteomielitis, discitis o infección sistémica activa.
- Coagulopatía no corregible.
- Alergia al PMMA.

Las contraindicaciones relativas incluyen:

- Radiculopatía.
- Extensión tumoral hacia el canal vertebral o compresión medular.
- Compromiso del muro posterior.<sup>13</sup>

### **Eficacia**

Se ha demostrado que la VP es una herramienta segura y eficaz para el tratamiento de FVO en casos correctamente seleccionados.<sup>13,19,21,23,24,27-30</sup> El mayor beneficio se da a nivel toracolumbar y en pacientes cuya evolución sintomática es inferior a 6 semanas. Esto mismo fue probado en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en el año 2016 (VAPOUR).<sup>27</sup> Otro estudio, VERTOS II, ha demostrado la aplicación clínica de la VP para tratar el dolor en pacientes con FVO de menos de 6 semanas de evolución comparándola con el tratamiento conservador. En él se ha comprobado la mejoría clínica al año de la VP y la menor incidencia de discapacidad vinculada a dolor más allá del menor requerimiento de analgésicos. Es más, se concluyó que la VP presenta una relación costo-beneficio lógica.<sup>31</sup> Por otro lado, en el año 2018 se dieron a conocer los resultados del estudio VERTOS IV, en el que concluyeron que los efectos de la VP sobre el dolor a los 12 meses producto de FVO no eran estadísticamente significativos con respecto a aquellos pacientes tratados con placebo. Sin embargo, hay que mencionar que, en este estudio, se destacan algunos conceptos importantes, por ejemplo que la progresión de la cifosis a los 12 meses fue más notoria en los pacientes con tratamiento placebo. Esto no es menor, y se declara explícitamente en la investigación, ya que destaca otro papel de la VP en el tratamiento de las FVO. Otro punto para tener en cuenta es que la tasa de pacientes con dolor persistente



e importante a los 12 meses fue superior en aquellos que recibieron tratamiento placebo respecto de aquellos que fueron sometidos a VP. En el estudio VERTOS IV no se trataron pacientes internados. Los autores creen que, pese a los resultados obtenidos, y en línea con el estudio VAPOUR, aún existe lugar para el tratamiento de FVO con VP, por ejemplo en pacientes internados o con comorbilidades.

Con respecto a viejas controversias, en el año 2009 dos estudios publicados en el *New England Journal of Medicine* ponían en duda la eficacia de la VP para tratamiento de FVO.<sup>5,13,32,33</sup> En ellos se comparó el resultado de VP vs. tratamiento simulado (inyectando anestésico local sobre las facetas articulares).<sup>32,33</sup> Varios ítems vinculados a la selección de pacientes fueron fuertemente cuestionados, lo que pudo haber sesgado los resultados. Entre ellos se destaca la inclusión de pacientes con FVO de un año de evolución, ausencia de pacientes internados y uso de anestésico local para tratamiento simulado. Este último ítem no es menor, ya que el agente anestésico pudo haber tenido efecto terapéutico limitado.<sup>12,13</sup>

### Complicaciones

La VP es un procedimiento que no está exento de riesgos. Las complicaciones más frecuentes vinculadas a ella se relacionan con la fuga de cemento por fuera de la vértebra objetivo. Esta complicación fue evidenciada en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados, en una publicación de Saracens y col. con 1100 VP.<sup>28</sup> Hay que destacar que este fenómeno –si bien es frecuente (6-52% de los casos)– no suele presentar traducción clínica.<sup>13,28,34</sup> Entre los sitios a los que se puede fugar el PMMA se encuentran: el espacio epidural anterior, el/los neuroforámenes, el disco adyacente o partes blandas paravertebrales y el plexo venoso paravertebral con embolización hacia las venas pulmonares.<sup>13,23</sup> Vale resaltar que la fuga de PMMA hacia el/los neuroforámenes puede ser causa de radiculopatía,

y la fuga hacia el espacio epidural anterior y al canal vertebral pueden causar compresión medular o síndrome de cauda equina. Una vez que el cemento alcanza el tercio/cuarto posterior del cuerpo vertebral, su inyección deberá detenerse.<sup>13,23</sup> Saracens y col., en su serie con 1100 tratamientos, encontraron un solo caso de monoparesia y trastornos de la sensibilidad. En su experiencia refieren que la fuga de PMMA hacia el canal vertebral es más frecuente en aquellos pacientes tratados por fracturas vertebrales de origen oncológico.<sup>28</sup>

La fuga de PMMA hacia el espacio intervertebral y los discos adyacentes suele ser asintomática. Es importante destacar que la fuga hacia el disco intervertebral ha sido considerado un factor de riesgo para fractura de vértebras inmediatas a la tratada.<sup>13,28,34,35</sup>

Con respecto al embolismo pulmonar, generalmente es asintomático y su frecuencia varía entre 3,5 y 23% según el método diagnóstico empleado (tomografía computarizada o radiografía) y la serie estudiada.<sup>13,28,34,36</sup> En un estudio llevado a cabo por Krueger y col. para el manejo de esta complicación, encontraron 86 casos en aproximadamente 20.000 pacientes tratados con VP y cifoplastia.<sup>37</sup> No existe evidencia para realizar estudios imagenológicos en forma rutinaria posterior a la VP.<sup>13,38</sup> De aquí se deduce que esta complicación podría estar mal estudiada y su frecuencia ser motivo de controversia o estar subestimada.<sup>37</sup> La migración de PMMA hacia el plexo venoso paravertebral puede generar embolismo pulmonar. Sin embargo, lo más probable es que esto afecte la circulación pulmonar periférica y no tenga manifestaciones clínicas. No obstante, si el embolismo afecta la circulación pulmonar central, hay riesgo de infarto pulmonar. Aún no existe consenso para el tratamiento de esta complicación, pero Krueger y col. recomiendan anticoagulación por 6 meses en el embolismo central, aunque sea asintomático, y en el periférico cuando es sintomático.<sup>13,23,28,37</sup> Nuevamente, para disminuir el riesgo de migración del PMMA hacia las partes

blandas paravertebrales y el plexo venoso paravertebral, y eventualmente de embolismo pulmonar, el cemento deberá inyectarse en forma lenta y gradual con consistencia similar a la de un dentífrico.<sup>23,37</sup> El monitoreo continuo al inyectar el PMMA es crucial para evitar su fuga fuera de la vértebra y así disminuir los trastornos vinculados a su uso.<sup>30</sup> En el reporte de Saracens y col., la fuga de cemento hacia las partes blandas –si bien fue de aproximadamente 50%– en ningún caso fue sintomática, y destacan que este evento es más frecuente en FVO.<sup>28</sup>

El riesgo de infección luego de la VP es bajo (menor del 1%).<sup>13</sup> Las complicaciones raras y graves con aislados reportes incluyen embolismo graso, embolismo cerebral, embolismo arterial, lesión vascular, punción cardíaca, hemorragia epidural y muerte.<sup>12,28,34</sup>

Las complicaciones vinculables a la VP disminuyen drásticamente con una correcta ejecución de la técnica de punción y de la inyección del PMMA. La inyección de cemento en estado espeso disminuye el riesgo de migración/embolismo.<sup>12,13,29,39</sup> Las complicaciones sintomáticas rondan el 2,2-3,9%, según la información disponible.<sup>13,28</sup> Los beneficios de la VP superan a los riesgos de intervención.<sup>13</sup>

En cuanto a las complicaciones de la CP, estas son similares a las causadas por la VP.<sup>25</sup> Sin embargo, la tasa de complicaciones sintomáticas ha sido menor en CP que en VP.<sup>26</sup> Es necesario aclarar que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al desarrollo de nuevas fracturas adyacentes entre VP y CP.<sup>40,41</sup>

### **Diferencias entre vertebroplastia y cifoplastia, más allá de la técnica**

Una diferencia notoria entre ambos procedimientos (CP y VP) es el costo y tiempo de ejecución de la práctica; en ambos casos es superior para la CP.<sup>13,25,26,42</sup> Debido a la duración del procedimiento, el costo y los resultados, algunos autores, como nosotros, prefieren el empleo de VP.<sup>42</sup>

Al día de la fecha hay pocos estudios multicéntricos y aleatorizados con seguimiento a largo plazo que comparen ambos procedimientos, y la evidencia existente es debatible por heterogeneidad en la selección de pacientes.<sup>26</sup> Rodríguez y col. han expuesto que la CP demostró ser más eficaz en el manejo del dolor y calidad de vida de pacientes con FVO que el tratamiento médico; sin embargo, esto surge de estudios con potenciales sesgos. En esta experiencia también relatan que no habría diferencias significativas en cuanto a los resultados de la CP, la VP y otros procedimientos de aumentación vertebral, pero esta información se desprende de pocos estudios. Dejan señalado que futuras investigaciones deberán aclarar estos campos al contraponer los diferentes tratamientos, con aleatorización verdadera y seguimiento de por lo menos 1 año.<sup>43</sup> El tratamiento ideal para pacientes con fracturas osteoporóticas agudas y dolorosas no ha sido establecido. Las revisiones solo contemplan el dolor crónico, pocas veces el dolor agudo, y no hacen referencia a cambios biodinámicos posturales y/o estructurales como resultado de los procedimientos de aumentación vertebral.<sup>44</sup> Las diferencias entre CP y VP se enumeran, en forma didáctica, a continuación (Tabla 1).

### **Vertebroplastia en fracturas vertebrales osteoporóticas en nuestra institución**

Las decisiones tomadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires se aplican en forma interdisciplinaria (endocrinología, traumatología y ortopedia, medicina clínica y radiología intervencionista). En ateneos se define el tratamiento adecuado para cada paciente, respetando los principios de la medicina personalizada.

Las VP se llevan a cabo en distintas formas ya expresadas en esta revisión: con anestesia local, sedación o anestesia general de acuerdo con el perfil de cada enfermo. Estos procedimientos son realizados por profesionales del área de traumatología y ortopedia de la



Tabla 1.

	Cifoplastia	Vertebroplastia
<b>Objetivo principal</b>	Restitución de altura vertebral, corrección de angulación cifótica en agudo. Tratamiento del dolor	Prevenir colapso vertebral progresivo. Tratamiento del dolor
<b>Eficacia en el manejo del dolor</b>	Mejoría significativa, posprocedimiento, sin diferencias significativas entre ambas prácticas	
<b>Complicaciones más frecuentes</b>	Fuga de cemento (menor tasa de complicaciones clínicamente relevantes que en la vertebroplastia)	Fuga de cemento (baja incidencia para complicaciones clínicamente relevantes)
	Sin diferencias con respecto a incidencia en nuevas fracturas	
<b>Discapacidad/Calidad de vida posprocedimiento</b>	Mejoría significativa posprocedimiento a largo plazo. Sin diferencias significativas entre ambas	
<b>Duración del procedimiento</b>	Mayor	Menor
<b>Costo</b>	Mayor	Menor

sección de columna o por radiólogos intervencionistas con formación en columna vertebral. Contamos con la guía de varios equipos: radioscopia, tomografía computarizada o tomografía computarizada de tipo *cone beam* con sistema de navegación para tratamiento de casos complejos. Los procedimientos se realizan en quirófanos con soporte vital inmediato.

Habitualmente, luego de finalizada la intervención, los pacientes permanecen en la institución por un corto período de tiempo para valoración inmediata y son dados de alta a las dos horas del procedimiento. El seguimiento posterior a la VP se realiza, también, en forma multidisciplinaria.

### Conclusión

La vertebroplastia es una herramienta de indudable valor para el tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas. En pacientes correctamente seleccionados disminuye el dolor, le restituye fortaleza estructural a la vértebra enferma y mejora el grado de discapacidad. Otra de sus virtudes es que minimiza la deformidad progresiva de la columna vertebral, producto de la fractura vertebral, y por ende mejora la sobrevida del paciente.

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

Recibido: enero 2022

Aceptado: junio 2022

## Referencias

1. Wáng YXJ, Che-Nordin N, Deng M, Griffith JF, Leung JCS, Kwok AWL, et al. Elderly males with or without existing osteoporotic vertebral fracture have much lower future vertebral fracture risk than elderly females: the MrOS (Hong Kong) year-4 follow-up spine radiograph study. *Osteoporos Int* 2019;30(12):2505-14.
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis [Internet]. *The Lancet* 2019;393:364-76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32112-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32112-3)
3. Barton DW, Behrend CJ, Carmouche JJ. Rates of osteoporosis screening and treatment following vertebral fracture. *Spine J* 2019;19(3):411-7.
4. Schnake KJ, Blattert TR, Hahn P, Franck A, Hartmann F, Ullrich B, et al. Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU) [Internet]. *Global Spine Journal* 2018;8:46S-49S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2192568217717972>
5. Hinde K, Maingard J, Hirsch JA, Phan K, Asadi H, Chandra RV. Mortality Outcomes of Vertebral Augmentation (Vertebroplasty and/or Balloon Kyphoplasty) for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [Internet] 2020 [cited 2021 Dec 6]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020191294>
6. Dong R, Chen L, Gu Y, Han G, Yang H, Tang T, et al. Improvement in respiratory function after vertebroplasty and kyphoplasty. *Int Orthop* 2009;33(6):1689-94.
7. Yang HL, Zhao L, Liu J, Sanford CG Jr, Chen L, Tang T, et al. Changes of pulmonary function for patients with osteoporotic vertebral compression fractures after kyphoplasty. *J Spinal Disord Tech* 2007;20(3):221-5.
8. Krege JH, Kendler D, Krohn K, Genant H, Alam J, Berclaz PY, et al. Relationship Between Vertebral Fracture Burden, Height Loss, and Pulmonary Function in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Densitom* 2015;18(4):506-11.
9. Ghandhari H, Ameri E, Zabihyeganeh M, Mohammadpour M, Aghamohammadi J. Predictors of Kyphosis Progression after the Conservative Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fracture [Internet]., *Shafa Orthopedic Journal* 2018;5. Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/soj.70736>
10. Nathan JK, Johnson MA, Waljee JF, Szerlip N, Park P, Oppenlander ME. Association between timing of kyphoplasty and opioid prescribing risk after vertebral fracture. *Neurosurg Focus* 2020;49(2):E15.
11. Yue Q, Ma Y, Teng Y, Zhu Y, Liu H, Xu S, et al. An updated analysis of opioids increasing the risk of fractures. *PLoS One* 2020;15(4):e0220216.
12. Hargunani R, Le Corroller T, Khashoggi K, Liu DM, Marchinkow LO, Mudri MJ, et al. An overview of vertebroplasty: current status, controversies, and future directions. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(3 Suppl):S11-7.
13. Tsoumakidou G, Too CW, Koch G, Caudrelier J, Cazzato RL, Garnon J, et al. CIRSE Guidelines on Percutaneous Vertebral Augmentation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(3):331-42.
14. Sahota O, Ong T, Salem K. Vertebral Fragility Fractures (VFF)-Who, when and how to operate. *Injury* 2018;49(8):1430-5.
15. Website [Internet]. Available from: Website. Available: : [www.aospine.org/classification](http://www.aospine.org/classification)
16. Blattert TR, Schnake KJ, Gonschorek O, Gercek E, Hartmann F, Katscher S, et al. Nonsurgical and Surgical Management of Osteoporotic Vertebral Body Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU) [Internet]. *Global Spine Journal* 2018;8:50S-55S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2192568217745823>.



17. Jang HD, Kim EH, Lee JC, Choi SW, Kim K, Shin BJ. Current Concepts in the Management of Osteoporotic Vertebral Fractures: A Narrative Review. *Asian Spine J* 2020;14(6):898-909.
18. Rao RD, Singrakhia MD. Painful osteoporotic vertebral fracture. Pathogenesis, evaluation, and roles of vertebroplasty and kyphoplasty in its management. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(10):2010-22.
19. Filippiadis DK, Marcia S, Masala S, Deschamps F, Kelekis A. Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty: Current Status, New Developments and Old Controversies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(12):1815-23.
20. Deramond H, Depriester C, Toussaint P, Galibert P. Percutaneous Vertebroplasty. *Semin Musculoskelet Radiol* 1997;1(2):285-96.
21. Jennings JW. Vertebral Augmentation Is More than Just Pain Palliation, It Is about Improved Mortality. *Radiology* [Internet] 2020 [cited 2021 Dec 5]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020192806>.
22. Mathis JM, Belkoff SM, Deramond H. History and Early Development of Percutaneous Vertebroplasty [Internet]. *Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty*. pp. 3-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/0-387-36083-2\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/0-387-36083-2_1).
23. Gangi A, Guth S, Imbert JP, Marin H, Dietemann JL. Percutaneous Vertebroplasty: Indications, Technique, and Results1. *Radiographics* [Internet] 2003 [cited 2021 Dec 5]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.e10>.
24. Pua U, Lim GHT. Cone-Beam CT-Guided Vertebroplasty in a Patient with Vertebra Plana. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207(1):196-9.
25. Burton AW, Rhines LD, Mendel E. Vertebroplasty and kyphoplasty: a comprehensive review [Internet]. *Neurosurgical Focus* 2005;18: 1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.18.3.2>.
26. Dohm M, Black CM, Dacre A, Tillman JB, Fueredi G, KAVIAR investigators. A randomized trial comparing balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures due to osteoporosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(12):2227-36.
27. Clark W, Bird P, Gonski P, Diamond TH, Smerdely P, McNeil HP, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10052):1408-16.
28. Saracen A, Kotwica Z. Complications of percutaneous vertebroplasty: An analysis of 1100 procedures performed in 616 patients. *Medicine* 2016;95(24):e3850.
29. Kozima S, de Salazar A, Espil G, Siffredi C, Ferrari L, Mora C, et al. Vertebroplastia percutánea guiada por tomografía para el manejo del dolor en pacientes con fractura del cuerpo vertebral [Internet]. Vol. 82, *Revista Argentina de Radiología / Argentinian Journal of Radiology*. 2018;82:002-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1637029>.
30. Seong JY, Kim JS, Jung B, Lee SH, Kang HY. CT-guided percutaneous vertebroplasty in the treatment of an upper thoracic compression fracture. *Korean J Radiol* 2009;10(2):185-9.
31. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9746):1085-92.
32. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361(6):569-79.
33. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful

- osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361(6):557-68.
34. Al-Nakshabandi NA. Percutaneous vertebroplasty complications. *Ann Saudi Med* 2011;31(3):294-7.
35. Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Komemushi S, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture: multivariate study of predictors of new vertebral body fracture. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(4):580-5.
36. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology* 2009;251(1):250-9.
37. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J* 2009;18(9):1257-65.
38. Venmans A, Lohle PNM, van Rooij WJ, Verhaar HJJ, Mali WPT. Frequency and Outcome of Pulmonary Polymethylmethacrylate Embolism during Percutaneous Vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(10):1983-5.
39. Mathis JM. Percutaneous vertebroplasty: complication avoidance and technique optimization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(8):1697-706.
40. Xing D, Ma JX, Ma XL, Wang J, Xu WG, Chen Y, et al. A meta-analysis of balloon kyphoplasty compared to percutaneous vertebroplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures [Internet]. *J Clin Neurosci* 2013;20: 795-803. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.05.038>.
41. Movrin I, Vengust R, Komadina R. Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: a comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(9):1157-66.
42. Chandra RV, Maingard J, Asadi H, Slater LA, Mazwi TL, Marcia S, et al. Vertebroplasty and Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Fractures: What Are the Latest Data? *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39(5):798-806.
43. Rodríguez AJ, Fink HA, Mirigian L, Guañabens N, Eastell R, Akesson K, et al. Pain, Quality of Life, and Safety Outcomes of Kyphoplasty for Vertebral Compression Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2017;32(9):1935-44.
44. Ebeling PR, Akesson K, Bauer DC, Buchbinder R, Eastell R, Fink HA, et al. The Efficacy and Safety of Vertebral Augmentation: A Second ASBMR Task Force Report. *J Bone Miner Res* 2019;34(1):3-21.



## ACTUALIZACIONES / Reviews

# INTERACCIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y EL HUESO

Gabriela Díaz de Barboza, Valeria Rodríguez, Germán Talamoni, Gabriela Picotto, María Angélica Rivoira, Nori Tolosa de Talamoni\*

Laboratorio Dr. Cañas, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba), Córdoba, Argentina.

### Resumen

El “microbioma” no solo está constituido por los microbios, sino por todos los componentes que viven en el mismo hábitat conformando un nicho ecológico. Es decir, está conformado por los microorganismos (bacterias, hongos, protozoos, etc.), todo el espectro de moléculas producidas por ellos tales como sus componentes estructurales (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y glúcidos), metabolitos, toxinas, etc., y las moléculas producidas por el huésped. El microbioma intestinal (MI) ha emergido como un factor que tiene un gran efecto sobre la cantidad, calidad y fuerza del hueso. Las investigaciones revelan que la homeostasis ósea está ligada al microbioma saludable, mientras que la disbiosis (alteración en la biodiversidad microbiana) puede exacerbar la actividad osteoclástica y promover la osteoporosis. Los mecanismos potenciales involucrados en la interacción del microbioma intestinal y el hueso son la influencia del metabolismo del huésped, el mantenimiento de la integridad intestinal y regulación de la absorción de nutrientes, la regulación del eje intestino-sistema inmune y la modulación del sistema endocrino. Es decir que hay múltiples vías por las cuales el

MI influye sobre el hueso, pero estos y otros mecanismos deben profundizarse más aún. También es necesario que se identifiquen y caractericen mejor los microorganismos que están asociados a las enfermedades óseas. El conocimiento de estos aspectos podría ser útil para el desarrollo de herramientas terapéuticas basadas en el MI que puedan mejorar la eficacia de los distintos tratamientos existentes.

**Palabras clave:** interacción microbioma/hueso, integridad intestinal, eje intestino/sistema inmune, microbioma y sistema endocrino.

### Abstract

#### **INTERACTION BETWEEN THE INTESTINAL MICROBIOME AND BONE**

*The microbiome is not only constituted by microbes, but by all the components that live in the same habitat forming an ecological niche. It is conformed by the microorganisms (bacteria, fungi, protozoa, etc), the entire spectrum of molecules produced by them (nucleic acids, proteins, lipid and carbohydrates, metabolites, toxins, etc) and the molecules produced by the host. The intestinal microbiome (IM) has emerged as a*

\*Email: [ntolosatalamoni@yahoo.com.ar](mailto:ntolosatalamoni@yahoo.com.ar)

*factor with great effects on the quantity, quality and strength of bone. The investigations reveal that bone homeostasis is linked to the healthy microbiome, while the dysbiosis (alteration in the microbial biodiversity) can exacerbate the osteoclastic activity and promote osteoporosis. The potential mechanisms involved in the interaction between IM and bone are the influence of the host metabolism, the maintenance of the intestinal integrity and regulation of the nutrient absorption, the regulation of the intestine/immune system axis and the modulation of the endocrine system.*

*That is, there are multiple ways through which IM influences on bone, but these and other mechanisms need to be further studied. It is also necessary to identify and characterize the microorganisms associated with the bone diseases. Knowledge of these aspects could be useful to develop therapeutical tools based on the IM that could improve the efficacy of the current treatments.*

**Key words:** *interaction microbiome/bone, intestinal integrity, intestine/immune system axis, microbiome and endocrine system.*

## Introducción

Los términos “microbiota” y “microbioma” suelen usarse indistintamente, pero existe diferencia entre ambos que es importante conocer para evitar confusiones. La “microbiota” es el conjunto de microorganismos que están presentes en un entorno definido.<sup>1</sup> Está constituida por bacterias, hongos, arqueas, protozoos, etc., que existen dentro o fuera del huésped.<sup>2</sup> Los virus, los plásmidos, los priones, los viroides y el ADN libre no pertenecen a la microbiota porque no suelen considerarse microorganismos vivos. El término “microbioma” no solo está conformado por los microorganismos sino también por todo el espectro de moléculas producidas por ellos tales como sus componentes estructurales (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y glúcidos), metabolitos, toxinas, etc., y moléculas producidas por el huésped, es decir, por todos los componentes que viven en el mismo hábitat conformando un nicho ecológico. Por lo tanto, los elementos génicos móviles tales como los fagos, virus, ADN reliquia (ADN extracelular que deriva de células muertas) forman parte del microbioma pero no de la microbiota.<sup>3</sup>

Aunque los microbios están presentes sobre la superficie mucosa de cualquier sitio del

huésped, la mayoría reside en el tracto gastrointestinal y constituyen la microbiota intestinal.<sup>4</sup> La microbiota intestinal humana está constituida por 100 trillones de microbios que codifican por 3,3 millones de genes, un número altamente superior al total de genes que codifica el ser humano (23.000 genes).<sup>5,6</sup> Pese a que siempre se ha considerado que los microbios son obtenidos originalmente en el nacimiento, casi exclusivamente de la madre, este dogma se ha desafiado debido a que hay ciertas evidencias de la existencia de microbios en la placenta.<sup>7</sup> La composición de la microbiota puede ser afectada por la edad, la dieta, las enfermedades, los viajes y el abuso de drogas. En la adultez, la composición de la microbiota es relativamente estable.<sup>8</sup> Con el envejecimiento, la microbiota intestinal se vuelve inestable, presenta una reducida diversidad y pierde resiliencia frente a los cambios en su composición.<sup>9</sup> La microbiota puede funcionar como un órgano multicelular que influenciaría al huésped de manera beneficiosa mejorando la fisiología intestinal, el crecimiento del huésped, las funciones metabólicas, el funcionamiento del sistema inmune y el balance energético, entre otros.<sup>10</sup> Sin embargo, cuando hay alteración en la biodiversidad microbiana, se produce lo que



se llama “disbiosis” (también denominada “disbacteriosis”), lo que conduce a cambios cuantitativos o cualitativos en la composición de la microbiota, cambios en su funcionamiento o actividades metabólicas, o bien, a cambios en su distribución. Este desequilibrio bacteriano se ha asociado a diversas patologías. La colección de genomas y genes de los componentes de la microbiota intestinal se denomina “metagenoma”.<sup>11</sup> Es por ello que algunos autores se refieren al microbioma como al metagenoma de la microbiota.<sup>12</sup>

Recientemente, el microbioma intestinal (MI) ha emergido como un factor que tiene un gran efecto sobre la cantidad, calidad y fuerza del hueso. Es por ello que al MI se lo ha ligado a patologías óseas muy frecuentes como la osteoporosis. El propósito de esta revisión es describir sintéticamente los principales mecanismos moleculares y celulares por los cuales el MI influye sobre la homeostasis del hueso, a fin de contribuir al conocimiento de la patogénesis y tratamiento de las enfermedades óseas, en particular de la osteoporosis.

### **Composición y función del microbioma intestinal**

El intestino humano está colonizado en un 90% por bacterias *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Otras bacterias que están presentes en menor proporción son las *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*.<sup>13</sup> Cuando se producen alteraciones del sistema inmune, cambia la relación *Bacteroidetes*/*Firmicutes* con una declinación importante en *Bifidobacteria*.<sup>14</sup> La composición microbiana de los niños depende en gran parte del modo de nacimiento. Los infantes nacidos por vía vaginal tienen una composición de la microbiota similar a la de la microbiota vaginal de la madre, consistente en un predominio de *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*. Los niños que nacen por cesárea carecen de las especies microbianas de la vagina materna; ellos adquieren microbios de la piel de la madre

y del hospital, con predominio de bacterias *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.<sup>15</sup> La composición de la microbiota intestinal también es influida por factores genéticos del huésped y ambientales,<sup>16</sup> entre ellos por el amamantamiento y el uso de antibióticos. En las etapas iniciales de la vida predominan microbios *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, luego se incrementa la diversidad y a los 2,5 años la composición, diversidad y función del perfil microbiano se asemejan a las del adulto.<sup>17</sup> Las bacterias intestinales tienen un rol importante en el mantenimiento de la integridad intestinal, el mantenimiento del sistema inmune y la homeostasis metabólica protegiendo en contra de los patógenos. La disbiosis de la microbiota intestinal se ha asociado con la patogénesis de enfermedades inflamatorias e infecciones.<sup>7</sup> Se ha demostrado reducción de la relación *Firmicutes*/*Bacteroidetes* en heces de animales de experimentación con osteoporosis inducida por ovariectomía.<sup>18</sup> En los seres humanos se ha asociado la homeostasis del hueso con el microbioma saludable y la disbiosis intestinal con incremento de la actividad osteoclástica y la osteoporosis.<sup>19</sup>

### **Mecanismos potenciales involucrados en la interacción del microbioma intestinal y el hueso**

#### *Influencia sobre el metabolismo del huésped*

El metabolismo óseo es un equilibrio entre la formación y la resorción ósea. En este proceso participan e interaccionan varios sistemas tales como el sistema inmune y el sistema endocrino. En modelos de ratones libres de gérmenes (LG) se ha demostrado que el MI es un factor crítico en la regulación del remodelado óseo.<sup>20</sup> Además, el MI también influye sobre la absorción de minerales relacionados con el hueso; tal es el caso del calcio que se absorbe principalmente en el intestino delgado.<sup>21</sup> Se ha descrito que el MI modifica la actividad de las células óseas y, si se altera, puede llevar al desarrollo de

patologías como osteoporosis, artritis reumatoide y periodontitis.<sup>22</sup>

Las bacterias probióticas son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped; ellas alteran la composición o la actividad metabólica del MI. Los mecanismos subyacentes sugeridos de cómo los probióticos contribuyen a la salud son múltiples; se conoce que aumentan la solubilidad y la absorción de minerales, mejoran la barrera intestinal y modulan el sistema inmune. Wallace et al.<sup>23</sup> demostraron que los probióticos pueden mejorar la absorción intestinal del calcio y mantener el pH intestinal a través de una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). De manera similar a los ácidos grasos, la fructosa, los oligosacáridos y las fibras solubles de maíz pueden mejorar la eficacia de absorción del calcio, produciendo una mejor calidad ósea. También se ha demostrado que la modulación del MI por el uso de probióticos puede promover la homeostasis ósea en diferentes contextos fisiológicos y patológicos, como lo es la pérdida ósea asociada a la ovariectomía en ratones. Los mecanismos propuestos son la reducción en la expresión de citoquinas inflamatorias, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , y el aumento en la expresión de osteoprotegerina, un potente inhibidor de la osteoclastogénesis.<sup>24</sup>

Por otro lado, la administración de bajas dosis de antibióticos como penicilina y vancomicina a temprana edad que produjeron aumento en la densidad mineral ósea en ratones<sup>25,26</sup> confirma la interacción del MI y el tejido óseo. Sin embargo, la administración de antibióticos de amplio espectro en humanos no mostró ningún efecto sobre la salud ósea.<sup>27</sup> Ríos-Arce et al.<sup>28</sup> demostraron recientemente que la disbiosis inducida por antibióticos causa pérdida ósea en múltiples cepas de ratones, efecto que es dependiente de los linfocitos T y B. La repoblación bacteriana después del tratamiento con antibióticos es diferente entre los ratones *wild type* y los ra-

tones deficientes en linfocitos, y la suplementación con *Lactobacillus reuteri* previene la pérdida ósea inducida por disbiosis en estos ratones deficientes.<sup>28</sup>

El MI también desempeña un rol esencial en el metabolismo de los ácidos biliares (AB). Estos se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, se vierten al tracto intestinal y participan en la digestión y absorción de grasas de la dieta. El MI convierte los AB primarios en AB secundarios no conjugados a través de reacciones de desconjugación y deshdroxilación. Ellos actúan como hormonas esteroideas, uniéndose a receptores tales como el receptor de AB acoplado a proteína G 1 (GPBAR1) y el receptor farnesoide X (FXR).<sup>29</sup> Recientemente se ha comprobado que los AB pueden regular el metabolismo óseo. Cho et al.<sup>30</sup> demostraron que los AB, *in vitro*, a través del FXR, aumentaron la actividad de los osteoblastos mediante el incremento en la expresión de Runx2 y  $\beta$ -catenina. En nuestro laboratorio demostramos que el ácido litocólico (LCA), AB secundario colocado en la luz intestinal, protege la absorción intestinal de Ca<sup>+2</sup> contra los efectos inhibitorios causados por el deoxicolato de sodio, otro AB secundario, normalizando la expresión génica y proteica de las moléculas involucradas en la absorción del catión.<sup>31</sup> Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el rol del LCA sobre el metabolismo del hueso.

#### *Mantenimiento de la integridad intestinal y regulación de la absorción de nutrientes*

Las células del epitelio intestinal forman la barrera entre los microbios y el tejido intestinal para prevenir la invasión de microbios dentro de la lámina propia intestinal. La barrera intestinal es mantenida por cinco tipos diferentes de células epiteliales especializadas, entre las cuales las células caliciformes secretan mucus que evita el contacto directo entre la microbiota y las células del epitelio intestinal. El mucus está formado por diferentes glicoproteínas, de las cuales la más importante es la



Mucina 2. Las células de Paneth y los enterocitos secretan péptidos antimicrobianos, que pueden eliminar una amplia gama de bacterias Gram(+) y Gram(-), y su secreción es inducida por lipopolisacáridos y oligonucleótidos. Las células enteroendocrinas producen la hormona serotonina, que regula la inflamación intestinal y mantiene la homeostasis inmunitaria.<sup>32</sup> También la inmunoglobulina A secretora (IgAs) y las uniones estrechas o *tight junctions* (TJ) regulan la barrera intestinal.<sup>2</sup>

La integridad intestinal puede deteriorarse en condiciones fisiológicas y patológicas óseas. Se ha demostrado que la barrera intestinal está afectada durante la osteoporosis posmenopáusica, ya que la deficiencia de esteroides sexuales modifica la expresión de las TJ, incrementando la permeabilidad intestinal y la liberación de citoquinas osteoclastogénicas como IL-17, RANKL y TNF- $\alpha$  en el intestino y en la médula ósea dando como resultado la resorción ósea.<sup>33</sup> También se ha demostrado deterioro de la barrera intestinal en la periodontitis<sup>34</sup> y la artritis.<sup>35</sup> Como la integridad intestinal regula la salud ósea, se requiere el mantenimiento adecuado de la función de la barrera para la inhibición de la inflamación intestinal y, por lo tanto, de la pérdida ósea inflamatoria.

La absorción de nutrientes puede afectarse por la dieta del huésped, que a su vez altera la composición de los microorganismos.<sup>36</sup> La absorción de carbohidratos y otros nutrientes proporciona la energía necesaria para la supervivencia de las bacterias intestinales, y la composición de la dieta tiene un impacto importante en la comunidad microbiana. Una dieta alta en calorías se asocia con una proporción reducida de *Bacteroides/Firmicutes*,<sup>37</sup> lo que puede provocar trastornos metabólicos en el huésped. Por el contrario, una dieta baja en calorías aumenta la concentración de sustancias nocivas en el intestino, lo que también puede tener un impacto negativo en la salud del huésped.<sup>38</sup> Aunque la ingesta adecuada de proteínas proporciona el ma-

terial necesario para el crecimiento óseo, el exceso de proteínas en la dieta puede causar niveles elevados de sustancias tóxicas en el intestino tales como el sulfuro de hidrógeno y el metano.

Algunos trabajos han demostrado que la fermentación microbiana de las fibras dietéticas produce AGCC que son reguladores del metabolismo de los osteocitos y la masa ósea. El consumo de AGCC y una dieta alta en fibra en ratones puede aumentar la masa ósea, prevenir su pérdida y mejorar la osteoporosis. El mecanismo del efecto protector de los AGCC sobre la masa ósea radica en que estos compuestos regulan la diferenciación de osteoclastos e inhiben la resorción ósea *in vitro* e *in vivo* sin afectar la formación ósea. El ácido propiónico (C3) como el ácido butírico (C4) son AGCC que pueden inducir la remodelación metabólica de los osteoclastos, provocando aumento de la glicólisis a expensas de la fosforilación oxidativa y disminución en la expresión de los genes TRAF6 y NFATc1, componentes de señales esenciales en las etapas tempranas de la osteoclastogénesis después de la estimulación de RANKL.<sup>39</sup> Todo ello conduce a la inhibición de la diferenciación de los osteoclastos y a la reducción de la resorción ósea.

Es bien conocido que la vitamina D regula la homeostasis de la mucosa intestinal. Tabatabaeizadeh et al.<sup>40</sup> han demostrado que los suplementos de vitamina D en niñas adolescentes (9 dosis semanales de 50.000 UI) derivaron en un aumento de *Firmicutes*, *Bifidobacterium* y *Enterococcus*, y una disminución de *Bacteroidetes* y *Lactobacillus*. También se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en los niveles de vitamina D circulante. Por ejemplo, un ensayo clínico en 127 individuos mostró que la suplementación de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 aumentó la circulación media de 25-hidroxivitamina D en un 25,5% después de una intervención de 9 semanas.<sup>41</sup>

*Regulación del eje intestino-sistema inmune*

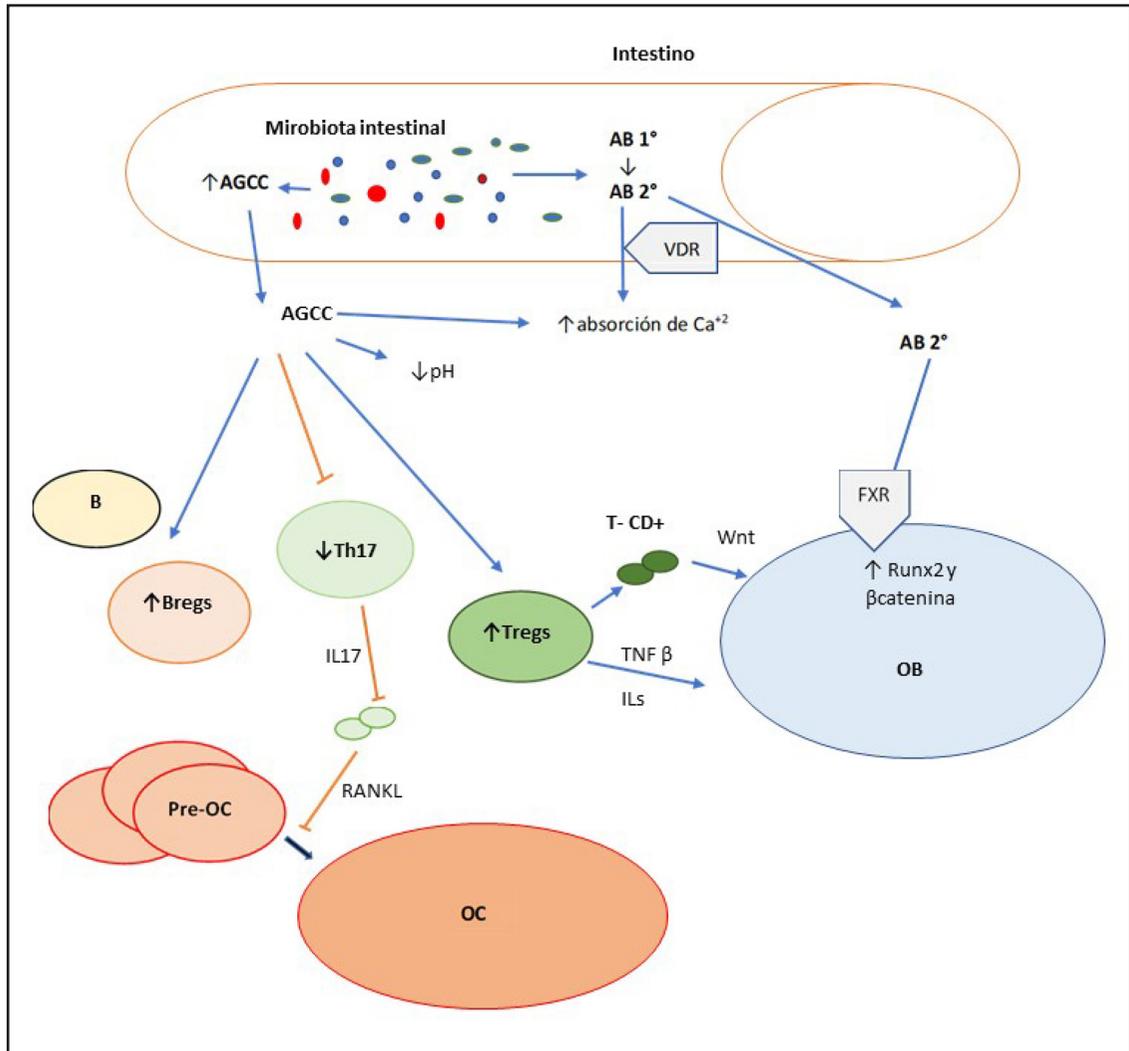
La osteoimmunología es un nuevo campo de estudio que surgió de evidencias que demostraban la existencia de una interacción cruzada de la inmunidad y el hueso. El grupo de Sjögren<sup>20</sup> fue el primero que demostró que el MI influía sobre el hueso alterando el sistema inmune (SI). Ellos observaron que los animales LG presentaban mayor masa ósea asociada a un número reducido de células T CD4+ y de citoquinas inflamatorias en comparación con los animales controles.<sup>20</sup> Se han descrito varios tipos celulares pertenecientes al SI que cumplen un rol importante en la homeostasis ósea, como las células T reguladoras (Tregs), las células B reguladoras (Bregs) y las células “T helpers” de tipo 17 (Th17) que producen interleuquina (IL) 17. Las células Th17 pueden migrar a la médula ósea e inducir el reclutamiento de precursores de osteoclastos por secreción de RANKL o por la producción de IL. La IL-17 estimula la inflamación mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras IL.<sup>42</sup> Las células Tregs tienen capacidad inmunosupresiva y promueven el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. A nivel óseo, ejercen el efecto opuesto dado que inhiben la osteoclastogénesis suprimiendo la formación de MCSF (factor estimulante de la colonia de macrófagos) y RANKL y la síntesis de TNF- $\beta$  y otras IL.<sup>8</sup> Por lo tanto, el desequilibrio entre las células Tregs y Th17 podría promover un estado inflamatorio que lleve al desarrollo de patologías como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la periodontitis.<sup>22</sup> Más recientemente se ha descrito que las células Bregs inhibirían la proliferación de osteoclastos mediante la secreción de IL-10 y que otras células del SI regularían el metabolismo óseo por secreción de interferón y otras IL.<sup>43</sup> La barrera intestinal suele estar alterada en la osteoporosis posmenopáusica y este aumento en la permeabilidad puede causar la expansión de las células Th17

y, de esta manera, el incremento en la resorción ósea.<sup>33</sup>

Por otro lado, la microbiota intestinal es también necesaria para el desarrollo del SI. Se ha demostrado que la recolonización de animales LG con especies relacionadas con *Clostridia* induce el desarrollo de algunas poblaciones de células Th. Aún más, se ha comunicado que en individuos sanos, algunos antígenos bacterianos son necesarios para la expansión y generación de células Tregs y para mantener su balance con las Th17.<sup>44</sup> Los lipopolisacáridos (LPS) liberados por las bacterias Gram(-) o el aumento en la producción de IL-6 y otras IL inducido por la microbiota desde las células dendríticas (DC) o macrófagos, promueven la diferenciación de Bregs.<sup>45</sup>

Algunos metabolitos asociados a la microbiota también regulan el eje SI-hueso. Los AGCC mantienen la homeostasis del SI induciendo a los Tregs e inhibiendo a los Th17.<sup>46</sup> Los Tregs, a su tiempo, inhiben la diferenciación de osteoclastos (OC). La señal inducida por estos compuestos es fundamental para mantener el balance entre inmunidad a patógenos y tolerancia a la microbiota. El butirato aumenta la síntesis de un metabolito que, al unirse a su receptor, programa a las células B para transformarse en Bregs y disminuye así el estado inflamatorio.<sup>47</sup> Las evidencias actuales muestran que la microbiota tiene un rol importante en la regulación de las relaciones entre el SI y el hueso. Su alteración podría promover algunas patologías óseas, incluidas las de origen inflamatorio. Se requerirán estudios clínicos en humanos a gran escala para comprender la compleja interrelación del eje intestino-SI-hueso y validar estos datos, en su mayoría experimentales.

La Figura 1 describe esquemáticamente los mecanismos potenciales desencadenados por los AGCC y los AB en la interacción del microbioma intestinal con el sistema inmune y el hueso.



**Figura 1.** Mecanismos potenciales de AGCC y AB en la interacción del microbioma intestinal, el sistema inmune y el hueso. Las flechas azules significan estimulación. Las líneas rojas muestran inhibición. AB 1.º: ácidos biliares primarios, AB 2.º ácidos biliares secundarios, AGCC: ácidos grasos de cadena corta, B: linfocitos B, Bregs: Linfocitos B reguladores, FXR: receptor farnesoide X, IL: interleuquina, OB: osteoblasto, OC: osteoclasto, Pre-OC: preosteoclastos, RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B, Runx2: factor de transcripción relaciona a Runt-2, Th17: linfocitos T *helper* 17, TNF $\beta$ : factor de necrosis tumoral  $\beta$ , Tregs: linfocitos T reguladores, VDR: receptor de la vitamina D.

#### Modulación del sistema endocrino

Otro mecanismo por el cual el MI puede regular el metabolismo del tejido óseo es la modulación de la producción de algunas hormonas del huésped, como la hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento insulino-símil 1

(IGF1), los estrógenos, la vitamina D y la serotonina.<sup>48,49,33,50</sup> La PTH es crucial para el desarrollo del esqueleto y puede promover tanto la formación como la resorción ósea lo cual también es válido para la PTH exógena dependiendo de su forma de administración. En ambos casos

la participación del MI tiene un rol importante. En un estudio experimental con ratones LG empleando antibióticos de amplio espectro se demostró que la administración de PTH en forma intermitente necesita la presencia del MI para estimular la formación del hueso e incrementar la masa ósea. En el mecanismo de acción de la PTH estaría involucrada la presencia de niveles adecuados de AGCC, los cuales serían los metabolitos responsables de la comunicación intestino-hueso. PTH, en presencia de butirato, incrementa el número de células Tregs en médula ósea, las cuales a su vez aumentan la producción del ligando Wnt en células T CD8+ y la vía de formación ósea dependiente de Wnt.<sup>48</sup> Por otro lado, los trabajos de Yu et al.<sup>51</sup> mostraron que la administración continua de PTH causó pérdida ósea en ratones cuya microbiota estaba enriquecida en segmentos o taxones de bacterias filamentosas. En este caso, la PTH indujo expansión de células T TNF(+) intestinales y liberación de células osteoclastogénicas Th17 desde el intestino, que viajan hacia la médula ósea y desencadenan la resorción ósea.

IGF1 es otra hormona reguladora del metabolismo óseo cuya acción se modifica por el MI. El nivel de IGF1 circulante en ratones LG es significativamente menor que el de ratones con microbiota intestinal intacta, y esta disminución del nivel de IGF1 se correlacionó con disminución en el crecimiento longitudinal del animal. Se demostró que, administrando IGF1 recombinante a ratones LG después del destete, se promueve el crecimiento corporal y la longitud del fémur, mientras que el bloqueo de la vía de señalización del IGF1 con un inhibidor específico anula este efecto.<sup>52</sup> Yan et al.<sup>49</sup> demostraron que el tratamiento con el antibiótico valinomicina, cuyo blanco son las bacterias Gram(+), disminuye los niveles circulantes de IGF1 y los del marcador sérico de formación ósea propéptido N terminal del colágeno de tipo 1 (P1NP); mostraron además que la recolonización de la microbiota intestinal revierte estos cambios e incrementa la velocidad de crecimiento óseo y la longitud del fémur. El mecanismo involucrado, aún bajo

estudio, indicaría que la producción de IGF1 no solo dependería de los niveles circulantes de hormona de crecimiento sino también de la producción intestinal de AGCC por parte de las bacterias intestinales.<sup>49</sup>

A nivel de los osteoblastos y osteocitos se han encontrado receptores de serotonina o 5 hidroxitriptamina, que permiten la acción de este neurotransmisor sobre el hueso, promoviendo la proliferación de osteoblastos e inhibiendo la osteoclastogénesis.<sup>50</sup> A nivel intestinal, las células cromoafines son una importante fuente de serotonina periférica, cuya producción es regulada por el MI. Se ha observado que bacterias autóctonas formadoras de esporas aisladas de ratones y humanos promueven la biosíntesis de serotonina a nivel de células enterocromoafines colónicas en cultivo.<sup>50</sup> En ratones LG, el nivel de serotonina está disminuido al igual que la expresión en colon de la enzima limitante de su síntesis, la triptófano hidroxilasa-1. Además, la expresión de SERT (transportador de serotonina) está incrementada, quizá como un mecanismo adaptativo para compensar el aumento de la inactivación del neurotransmisor en colon de estos ratones LG. Es de destacar que la colonización de los ratones LG normalizó la masa ósea pero no afectó el nivel de serotonina en el tiempo estudiado por los autores, sugiriendo que este efecto sobre el hueso podría no ser un mecanismo primario del neurotransmisor.<sup>53</sup>

Los estrógenos son esenciales para mantener una correcta estructura y función ósea, lo cual se pone de manifiesto en la pérdida de hueso desencadenada por la disminución en los niveles de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas. Se ha observado que la pérdida de hueso vinculada a la deficiencia de hormonas sexuales está asociada a la microbiota y puede ser prevenida por la administración de probióticos.<sup>33</sup> La incorporación de *Lactobacillus reuteri* o *Lactobacillus paracasei* a ratones ovariectomizados previene la pérdida ósea. En estos estudios también la disminución de la resorción ósea osteoclastica está asociada a la disminución de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) y de



RANKL.<sup>54,24</sup> Se ha mostrado que la administración de estos probióticos altera la producción de AGCC, modifica el pH intestinal, la absorción de calcio y la respuesta inflamatoria.<sup>53</sup> Sato et al.<sup>55</sup> identificaron una variedad de arándano (Mont) que, añadido a la dieta, protege a los ratones hembras de la pérdida musculoesqueléti-

ca y los cambios en el peso corporal inducidos por la ovariectomía, lo que fue mediado en parte por aumento de la diversidad del MI.

La evaluación del consumo de probióticos en los seres humanos permitió demostrar también la vinculación del MI y el metabolismo de la vitamina D. Como se mencionó anteriormente, la

**Tabla 1.** Interacción del microbioma con el sistema endocrino y el hueso.

Hormona	Modelo experimental	Mecanismo	Efecto sobre el hueso	Referencia
PTH intermitente	Ratones LG + butirato	↑ T reg. ↑ Wnt en T CD8+	↑ Formación ósea	Li, et al, 2020 <sup>48</sup>
PTH continua	Ratones C57BL/6 + SBF	↑ TNF+ y Th17 en intestino. ↑ Egreso intestinal de Th17 vía el receptor SIP-1-R1 ↑ Reclutamiento de Th17 en MO por ↑ de la expresión génica de <i>Ccl20</i>	↑ Resorción ósea	Yu et al, 2020 <sup>51</sup>
IGF1	Ratones LG jóvenes	↓ Eje somatotrófico	↓ Crecimiento longitudinal	Schwarzer, et al. 2016 <sup>52</sup>
	Ratones LG	↓ AGCC ↓ IGF1 sérico ↓ P1NP	↓ Crecimiento óseo, masa ósea y mineralización.	Yan, et al. 2016 <sup>49</sup>
	Ratones OVX	↑ TJ ↑ IL-17, RANKL y TNF-α en intestino y hueso	↑ Resorción ósea	Li, et al. 2016 <sup>33</sup>
Deficiencia de estrógenos	Ratones OVX+ <i>L. rhamnosus</i> GG	↑ Th17 ↓ Permeabilidad intestinal ↓ Inflamación	No ↑ resorción ósea. No pérdida trabecular	Li, et al. 2016 <sup>33</sup>
	Ratones OVX+ <i>L. reuteri</i>	↓ Trap5 y RANKL. ↓ T CD4+ en médula ósea. ↓ Osteoclastogenesis.	Previene la pérdida ósea por OVX	Britton et al, 2014 <sup>54</sup>
	Ratones OVX + <i>L. paracasei</i>	↓ TNFα y IL-1b. ↑ OPG.	Previene la pérdida ósea por OVX	Ohlsson et al. 2014 <sup>24</sup>
Serotonina	Ratones +Sp	↑ Serotonina sérica		Yano et al. 2015 <sup>50</sup>
Vitamina D	Humanos + <i>L. reuteri</i>	↑ 25-OH-vitamina D sérica.		Jones et al. 2013 <sup>41</sup>
		↑ Ácido láctico intestinal ↑ Síntesis de 7 dehidrocolesterol. ↑ Expresión y actividad de VDR		Rizzoli y Biver, 2020 <sup>55</sup>

AGCC: ácidos grasos de cadena corta, IGF1: Factor de crecimiento similar insulina 1, IL-17: interleuquina 17, *L. Lactobacillus*, LG: libres de gérmenes, MO: médula ósea, OVX: ovariectomizado, RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B, SBF: segmentos de bacterias filamentosas, SIP1R1: receptor 1 de esfingosina 1 fosfato, Sp: Bacterias autóctonas formadoras de esporas, T CD8+: linfocitos T CD8+, T reg: linfocitos T reguladores, Th17: linfocitos T “helper” 17, TJ: unión estrecha. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, VDR: receptor de vitamina D.

suplementación oral con el probiótico *L. reuteri* NCIMB 30242 incrementó los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D.<sup>41</sup> El mecanismo de este efecto sobre la vitamina D aún no está bien dilucidado; sin embargo, Rizzoli y Biver<sup>56</sup> postulan que estaría involucrado el incremento del contenido de ácido láctico intestinal, la modificación de la síntesis del 7-deshidrocolesterol y una mayor expresión de receptores de vitamina D.

En conjunto, todos estos estudios demuestran claramente la influencia del MI sobre el efecto de las hormonas que regulan el metabolismo óseo. La Tabla 1 resume los principales mecanismos desencadenados por las hormonas mencionadas a nivel del hueso mediante interacción con el MI.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Las investigaciones sugieren que el MI regula el metabolismo óseo y debería ser considerado en la fisiopatología y tratamiento de la osteoporosis u otras alteraciones óseas. Los datos revelan que la homeostasis ósea está ligada al microbioma, mientras que la disbiosis exagera la actividad osteoclástica y promueve la pérdida ósea.<sup>19</sup> Si bien está establecida la conexión entre el MI y el hueso, es necesario que se identifiquen y caractericen mejor los microorganismos que predominan en las enfermedades óseas. Los mecanismos que unen el MI al hueso también deben estudiarse en más detalle, aunque los efectos de células del sistema inmune, algunas hormonas circulantes, las vitaminas de-

rivadas de los microbios, el metabolismo del huésped y la integridad intestinal indican que hay múltiples vías por las cuales el MI influye al hueso<sup>57</sup>. El conocimiento del rol del MI en la osteoporosis y su tratamiento –probióticos, prebióticos, microbiota fecal, trasplante de microbiota– han emergido de estudios en modelos animales que exploran la contribución del MI en las vías metabólicas óseas. En humanos se ha estudiado poco. Por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos bien controlados para investigar cómo diferentes composiciones de la microbiota afectan al hueso en los distintos trastornos metabólicos de este tejido, incluido el cáncer óseo.<sup>58</sup> El conocimiento de estos aspectos podría ser útil para el desarrollo de herramientas terapéuticas basadas en el MI que puedan mejorar la eficacia de los distintos tratamientos existentes.

### Agradecimientos

Los autores agradecen los subsidios de CONICET (PIP 2017/2019) y SECYT(UNC). La Prof. Dra. Nori Tolosa de Talamoni, la Prof. Dra. Gabriela Picotto y la Prof. Dra. Valeria Rodríguez son miembros de la Carrera de Investigador del CONICET.

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

Recibido: enero 2022

Aceptado: junio 2022

---

### Referencias

1. Marchesi J, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015; 3:31. doi: 10.1186/s40168-015-0094-5.
2. Bhardwaj A, Sapra L, Tiwari A, Mishra PK, Sharma S, Srivastava RK. "Osteomicrobiology": The Nexus Between Bone and Bugs. *Frontiers in Microbiology* 2022; 12:812466. doi: 10.3389/fmicb.2021.812466.
3. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020;8:103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.



4. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:227-38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
5. Annalisa N, Alessio T, Claudette TD, Erald V, Antonino DL, Nicola DD. Gut Microbioma Population: An Indicator Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Life-Style. *Mediators Inflamm* 2014; 901308. doi: 10.1155/2014/901308.
6. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019; 7:14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
7. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical J* 2017; 474:1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510.
8. Ding K, Hua F, Ding W. Gut Microbiome and Osteoporosis. *Aging and Dis* 2020; 11:438-47. doi: 10.14336/AD.2019.0523
9. Ramos C, Gibson GR, Walton GE, Magistro D, Will Kinnear W, Hunter K. Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on the Gut Microbiome of Older Adults. *Nutrients* 2022; 14:674. doi: 10.3390/nu14030674.
10. Behera J, Ison J, Tyagi SC, Tyagi N. The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone* 2020; 135:115317. doi: 10.1016/j.bone.2020.115317.
11. McDaniel L, Breitbart M, Mobberley J, et al. Metagenomic Analysis of Lysogeny in Tampa Bay: Implications for Prophage Gene Expression. *PLoS One* 2008; 3:e3263. doi: 10.1371/journal.pone.0003263.
12. Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Cretoiu D. The Interplay Between Gut Microbiota and miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:856901. doi: 10.3389/fcvm.2022.856901.
13. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005 10;308:1635-8. doi: 10.1126/science.1110591.
14. Mariat D, Firmesse O, Levenez F. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5. doi:10.1073/pnas.1002601107.
16. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunology* 2017; 6:e133. doi: 10.1038/cti.2017.6.
17. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
18. Yuan Y, Yang J, Zhuge A, Li L, Ni S. Gut microbiota modulates osteoclast glutathione synthesis and mitochondrial biogenesis in mice subjected to ovariectomy. *Cell Prolif* 2022; 55:e13194. doi: 10.1111/cpr.13194.
19. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci* 2021; 22:9452. doi: 10.3390/ijms22179452.
20. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J. Bone Miner Res* 2012; 27:1357-67. doi: 10.1002/jbmr.1588.
21. Yan J, Charles J F. Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 376-84. doi: 10.1007/s11914-017-0382-z.
22. Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Gut microbiome and bone. *Joint Bone Spine* 2019; 86: 43-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.008.
23. Wallace TC, Marzorati M, Spence L, Weaver CM, Williamson PS. New frontiers

- in fibers: Innovative and emerging research on the gut microbiome and bone health. *J Am Coll Nutr* 2017;36:218-22. doi: 10.1080/07315724.2016.1257961.
24. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One* 2014; 9:e92368. doi: 10.1371/journal.pone.0092368.
  25. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488: 621-6. doi: 10.1038/nature11400.
  26. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* 2014;158: 705-21. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
  27. Mikkelsen KH, Vilsbøll T, Holst JJ, Hartmann B, Knop FK, Frost M. No changes in levels of bone formation and resorption markers following a broad-spectrum antibiotic course. *BMC Endocr Disord* 2018; 18:60. doi: 10.1186/s12902-018-0291-x.
  28. Ríos-Arce ND, Schepper JD, Dagenais A, et al. Post-antibiotic gut dysbiosis-induced trabecular bone loss is dependent on lymphocytes. *Bone* 2020; 134:115269. doi: 10.1016/j.bone.2020.115269.
  29. Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, Distrutti E. Bile Acids Activated Receptors Regulate Innate Immunity. *Front Immunol* 2018; 9:1853. doi: 10.3389/fimmu.2018.01853.
  30. Cho SW, An JH, Park H, et al. Positive regulation of osteogenesis by bile acid through FXR. *J Bone Miner Res* 2013;28:2109-21. doi: 10.1002/jbmr.1961.
  31. Marchionatti AM, Pérez A, Rivoira MA, Rodríguez VA, Tolosa de Talamoni NG. Lithocholic acid: a new emergent protector of intestinal calcium absorption under oxidant conditions. *Biochem Cell Biol* 2017;95:273-9. doi: 10.1139/bcb-2016-0164.
  32. Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol* 2012;3:310. doi: 10.3389/fimmu.2012.00310.
  33. Li J-Y, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest* 2016;126:2049-63. doi: 10.1172/JCI86062.
  34. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One* 2015;10:0134234. doi: 10.1371/journal.pone.0134234.
  35. Matei DE, Menon M, Alber DG, et al. Intestinal barrier dysfunction plays an integral role in arthritis pathology and can be targeted to ameliorate disease. *Med (NY)* 2021;2:864.e-883.e. doi:10.1016/j.medj.2021.04.013.
  36. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev* 2017;278:277-95. doi: 10.1111/imr.12556. doi: 10.1111/imr.12556.
  37. Vaughn AC, Cooper EM, DiLorenzo PM, et al. Energy-dense diet triggers changes in gut microbiota, reorganization of gut-brain vagal communication and increases body fat accumulation. *Acta Neurobiol Exp* 2017;77:18-30. doi: 10.21307/ane-2017-033.
  38. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018;57:1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
  39. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nat Commun* 2018; 9:55. doi: 10.1038/s41467-017-02490-4.
  40. Tabatabaeizadeh S-A, Fazeli M, Meshkat Z, et al. The effects of high doses of vitamin D on the composition of the gut microbiome of adolescent girls. *Clin Nutr*



- ESPEN 2020;35:103-8. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.10.020.
41. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2944-51. doi: 10.1210/jc.2012-4262.
  42. Wang M, Tian T, Yu S, He N, Ma D. Th17 and Treg Cells in Bone Related Diseases. *Clin Dev Immunol* 2013;203705. doi: 10.1155/2013/203705
  43. Sapra L, Azam Z, Rani L, et al. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci India Sect. B Biol Sci.* 2021. doi: 10.1007/s40011-021-01238-x.
  44. Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 209-12. doi: 10.1038/mi.2010.3.
  45. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity* 2015;42: 607-12. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.005
  46. Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, Donkor O. Short-Chain Fatty Acids Regulate Cytokines and Th17/Treg Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells in vitro. *Immunol Invest* 2016;205-22. doi: 10.3109/08820139.2015.1122613.
  47. Rosser EC, Piper CJM, Matei DE, et al. Microbiota-Derived Metabolites Suppress Arthritis by Amplifying Aryl-Hydrocarbon Receptor Activation in Regulatory B Cells. *Cell Metab* 2020; 31: 837-51.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.003.
  48. Li J-Y, Yu M, Pal S, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota. *J Clin Invest* 2020;130:1767-81. doi: 10.1172/JCI133473.
  49. Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E7554-63. doi: 10.1073/pnas.1607235113.
  50. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264-76. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
  51. Yu M, Tyagi AM, Li JY, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF(+) T cells and Th17 cells. *Nat Commun* 2020;11:468. doi: 10.1038/s41467-019-14148-4.
  52. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* 2016;351:854-7. doi: 10.1126/science.aad8588.
  53. Tu Y, Yang R, Xu X, Zhou X. The microbiota-gut-bone axis and bone health. *J Leukoc Biol* 2021;110:525-37. doi: 10.1002/JLB.3MR0321-755R.
  54. Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J Cell Physiol* 2014;229:1822-30. doi: 10.1002/jcp.24636.
  55. Sato A, Pellegrini G, Crecory M, et al. Skeletal Protection and Promotion of Microbiome Diversity by Dietary Boosting of the Endogenous Antioxidant Response. *J Bone Miner Res* 2021;36:768-78. doi: 10.1002/jbmr.4231.
  56. Rizzoli R, Biver E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? *Curr Osteoporos Rep* 2020;18:273-84. doi:10.1007/s11914-020-00591-6.
  57. Castaneda M, Strong JM, Alabi DA, Hernández CJ. The gut microbiome and bone strength. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18:677-83. doi:10.1007/s11914-00627-x.
  58. Chen Y, Wang X, Zhang C, Liu Z, Li C, Ren Z. Gut Microbiota and Bone Diseases: A Growing Partnership. *Front Microbiol* 2022 (<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.877776>).

## CARTA AL EDITOR / *Letter to editor*

Con gran placer he leído el trabajo de revisión “El peroné: mal alumno, pero buen profesor (¿Qué tiene prioridad biológica: la integridad, o la supervivencia?)”,<sup>1</sup> que abre una nueva ventana en la interpretación de las relaciones musculoesqueléticas. En él se presentan resultados de investigaciones originales que evidencian una novedosa capacidad adaptativa del peroné para cumplir distintas funciones, según el entorno mecánico al que es solicitado. Para tal fin, se estudiaron dos grupos de deportistas abocados a la práctica de deportes que exigen distintos tipos de esfuerzos y habilidades, las cuales a su vez generan cargas e impactos de distinta direccionalidad que inducen diversos tipos de adaptación estructural peronea: futbolistas/gambeteadores y corredores/saltadores. La conclusión es que, mediante la influencia de estas actividades, la diáfisis peronea termina comportándose como una palanca en los futbolistas y como un resorte en los corredores. En la interpretación de estos hallazgos, el trabajo expone interesantes argumentos filogenéticos, genéticos, epigenéticos y biomecánicos relacionados con el mecanostato, todos interrelacionados.

Además de estas consideraciones, la revisión hace referencia al concepto de que el peroné no constituiría un hueso “predominantemente portante”. Otras publicaciones relacionadas con las fracturas del peroné invocan el mismo concepto.<sup>2,3</sup> Los argumentos que le atribuyen esta propiedad al peroné son los citados por los autores de la revisión: el peroné no participa de los procesos de degradación de la masa ósea asociada a la menopausia, la edad, el desuso. Además de estas evidencias indirectas, varios estudios biomecánicos *ex vivo* de piezas anatómicas también concluyen que la diáfisis peronea contribuye poco a la función portante de la pierna.<sup>4</sup> Esto implica que el peroné sería inmune a los procesos que conducen a la fragilidad

ósea por los avatares habituales de la vida y otras manifestaciones como las fracturas de estrés. Comparto el comentario de los autores en el sentido de que esta propiedad es contraintuitiva, lo que en medicina siempre debe despertar la curiosidad; esto me motivó a efectuar indagaciones que arrojaron la siguiente información:

- En personas sanas sin especificar edad, las fracturas de baja energía del peroné son extremadamente raras, aunque tal vez estén algo subcomunicadas, dada su buena evolución sin intervención quirúrgica.<sup>2,4</sup>
- En ancianos con movilidad limitada, las fracturas de peroné aislado o asociado a tibia son más frecuentes.<sup>5,6</sup>
- En ancianos con severa limitación de movilidad o postrados (osteoporosis por desuso), ocurren fracturas por insuficiencia generadas a veces por la simple movilización de la persona en la cama.<sup>7</sup>
- Las mujeres corredoras, competitivas o no, pueden tener fracturas de estrés del peroné; uno de los factores de riesgo, el mismo que para los demás huesos, es un cambio brusco en lugar de progresivo en la frecuencia e intensidad de la rutina de entrenamiento.<sup>8,9</sup>

El resultado de esta indagación resaltaría, desde el punto de vista clínico, el adjetivo “preponderante”, del concepto “preponderantemente no portante” (en algunas publicaciones directamente “no portante”) atribuido al peroné, sin afectar las conclusiones del trabajo.

Recibido: abril 2022  
Aceptado: junio 2022

DR. HARALDO CLAUS HERMBERG  
Servicio de Endocrinología y Metabolismo.  
Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina



## Referencias

1. Ferretti JL, Pisani L, Pilot N, et al. El peroné: mal alumno, pero buen profesor (¿Qué tiene prioridad biológica: la integridad, o la supervivencia?). *Actual Osteol* 2021;17(2):78-91.
2. Fibula fractures. [www.NBK556139](http://www.NBK556139).
3. Bhadra AK, Roberts CS, Giannoudis PV. Nonunion of fibula: a systematic review. *Int Orthop (SICOT)* 2012;36:1757-65.
4. Wang Q, Whittle M, Cunningham J, Kenwright J. Fibula and its Ligaments in Load Transmission and Ankle Stability. *Clin Orthop Relat Res* 1996;330:261-70.
5. Kelsey JL, Keegan THM. Risk factors for fracture of the shafts of the tibia and fibula in older individuals. *Osteoporos Int* 2006 17:143-9.
6. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cumming SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women?. *Ann Intern Med* 1991;115:837-42.
7. Sine K, Lee Y, Zullo AR, Daiello LA, Zahng T, Berry SD. Incidence of Lower Extremity Fractures in U.S. Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(6):1253-7.
8. Høglund LT, Grävare Silbernagel PT, Taweeel N. Distal fibular stress fracture in a female recreational runner: a case report with ultrasound imaging findings. *Int J Sports Phys Therapy* 2015;10:1050-8.
9. Sarpong NO, Levitsky M, Held M, Coury J, Greisberg J, Vosseler JT. Isolated fibular stress fractures: Radiographic parameters. *Foot Ankle Surg* 2020;26:935-8.

---

## Respuesta:

Agradecemos al Dr. Haraldo Claus Hermsberg sus amables comentarios y sus aportes al tema desde el punto de vista traumatológico, con los cuales coincidimos abiertamente; y esperamos que ese aporte sirva también de orientación para los lectores especializados de 'Actualizaciones en Osteología'.

Nos reconforta apreciar que nuestros

resultados originales accedan a un cierto grado de transferencia a la aplicación clínico-quirúrgica.

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



**A.A.O.M.M.**

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)