

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 11, Nº 1 - enero / abril 2015

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, 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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



Antonio Berni

Manifestación, 1934

Temple sobre arpillera, 180 x 249 cm

Colección MALBA / Museo de Arte Latinoamericano de Buenos Aires

Agradecemos la generosidad de la familia Berni por autorizar la reproducción de la obra.

VOL. 11, Nº 1

enero /abril 2015

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

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



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 11, Nº 1

enero / abril 2015

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Directora: Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D Perón 4190, Ciudad de Buenos Aires (C1181ACH), Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Aceptará para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Consensos y Educación en Osteología, Controversias, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al Editor, Comentarios Bibliográficos, Sección Cultural).

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), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Esta 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. Sin embargo, los derechos de propiedad intelectual deben ser reconocidos, y para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciado, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Asimismo, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente.

El contenido y las opiniones expresadas en los manuscritos son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

Actualizaciones en Osteología is the scientific journal of the Argentina Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Accept for publication papers written in Spanish or English about clinical and experimental aspects within the osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be included in some sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Consense Document and Osteology Education, Controversies, Images in Osteology, Editorials, Letters to Editor, Bibliographic Comments, Cultural Section).

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), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).

This is an Open Access journal. All content is freely available without charge. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. However, intellectual rights should be acknowledged, and to that purpose, any reproduction of the contents of any article of this Journal should be duly referenced, stating the authorship and the bibliographical source. Also, for written reproduction a Journal authorization must be request.

The content and opinions expressed in articles published are the sole responsibility of the authors.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORA RESPONSABLE

Luisa Carmen Plantalech

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

editora-responsable@osteologia.org.ar

EDITORES ASOCIADOS

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).

editor-asociado@osteologia.org.ar

Alfredo Rigalli

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

editor-asociado@osteologia.org.ar

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.

Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

SECRETARIA DE REDACCIÓN

María Lorena Brance

Centro de Reumatología, Rosario, Argentina.

redaccion@osteologia.org.ar

ASISTENTES COMITÉ EDITORIAL

Maela Lupo

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

Manuel Rebón

Licenciado en Ciencias de la Comunicación y Magister en Comunicación y Cultura de la Facultad de Ciencias Sociales, UBA.

CORRECTORA DE TEXTO

Prof. María Isabel Siracusa

maisasiracusa@yahoo.com.ar

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. 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.

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 del Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermerberg

Servicio de Endocrinología y Metabolismo del 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). Fundación Privada Dr. Pifarré y Hospital Universitario Arnau de Vilanova. 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 (CE-MFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Ana María Galich

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

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral del 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 Clínic 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 Juárez Camacho

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

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. 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. Editor de la Revista Argentina de Osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología Diálisis y Transplante.

Beatriz Oliveri

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires. Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Lilian I. Plotkin

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

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México. Ex presidente fundador de AMMOM y ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires.

Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Córdoba, Argentina.

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.

Eduardo Slatopolsky

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

José R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.



**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2014-2015**

Presidente

Dra. Virginia Massheimer

Vicepresidente

Dra. Cristina Tau

Secretaria

Dra. Susana Morelli

Tesorera

Dra. María Belén Rauschemberger

Vocales

Dra. Gabriela Diaz Barboza

Dra. Mirena Butazzoni

Dra. Lorena Brance

Dr. Adrián Campelo

Dr. Pablo Cutini

Dra. Virginia Lezcano

Dra. Graciela Santillán

Dra. Marisa Sandoval

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 11, Nº 1, enero / abril 2015

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

¿Qué pasó en la medicina en los últimos diez años?

What happened in medicine in the last ten years?

Francisco Maglio

7

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Baja masa ósea y osteoporosis en mujeres premenopáusicas

Low bone mass and osteoporosis in premenopausal women

Alicia Bagur, Silvina Mastaglia, Beatriz Oliveri, Diana González, Elizabeth Sarnacki, Candela Fernández, Carlos Mautalen

12

Utilidad de una mezcla prebiótica para aumentar la absorción y retención de calcio durante el crecimiento normal y durante la recuperación de una malnutrición proteica: modelo experimental en ratas

Usefulness of a prebiotic mixture to increase calcium absorption and retention during normal growth and during recovery from protein malnutrition: experimental model in rats

Gabriel Bryk, Evelyn Hernandez, Macarena Gonzales Chaves, Carlos Lugones, Patricia Mandalunis, María Luz Pita Martín de Portela, Susana Noemí Zeni.

19

ACTUALIZACIONES / Reviews

Osteoporosis en niños discapacitados por trastornos neurológicos

Osteoporosis in children with physical disabilities in neurological disorders

Cristina Tau

38

Retardo de consolidación de fracturas

Fracture non-union

Ariel Sánchez, Helena Salerno

47

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology education

Osteonecrosis no traumática de cabeza femoral: patogénesis, diagnóstico y tratamientos actuales

Non traumatic osteonecrosis of the femoral head: pathogenesis, diagnostic and treatment

Alejandro Castiglioni, Leandro Singerman, María Lorena Brance

57



CONTROVERSIAS / Controversies

¿Bisfosfonatos, inhibidores RANKL o anticuerpos antiesclerostina para tratar la osteoporosis?

Bisphosphonates, RANKL inhibitors or antiesclerostina antibodies to treat osteoporosis?

Emilio J. A. Roldán

71

IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA / Imaging in Osteology

Efecto protector de la leche fermentada con kéfir sobre la desmineralización in vitro del esmalte dental

Protective effect of kéfir fermented milk on in vitro dental enamel demineralization

Karina E. Koch, Alfredo Rigalli

78

Osteomalacia inducida por tumor mesenquimático

Mesenchymal tumor induced osteomalacia

Luisa Plantalech, Teresa Canteros

80

CASUÍSTICAS / Case Reports

Carcinoma de paratiroides. Descripción de un caso clínico

Parathyroid carcinoma. Description of a clinical case

María Lorena Brance, Adriana Boscaffior, Marina Laura Rodríguez, Julio Miljevic

82

CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / Letters to the Editor

Efectos de la carencia materna de vitamina D sobre la salud de los hijos a largo plazo

Long-term effects of maternal vitamin D deficiency on the health of the offspring

Ariel Sánchez

90

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 discutidos por expertos, parte II

Ana María Galich, Luisa Plantalech, Lilian Plotkin

91

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Reliquias óseas

Bone relics

Ariel Sánchez

95

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

96

EDITORIAL / Editorial

QUÉ PASÓ EN LA MEDICINA EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS

Francisco Maglio*

Doctor en Medicina

Ocurrieron dos hechos trascendentales (entre otros importantes) para analizar, porque cambiaron drásticamente la práctica médica: el gerenciamiento en salud y la medicina basada en la evidencia.

Gerenciamiento en salud

Una editorial del *British Medical Journal* del 13 de septiembre de 1997 lo define como un “sistema de prepago fijo para cobertura de atención médica, a través del cual la empresa prestadora controla los costos frenando el uso de los recursos. Es la aplicación de las prácticas *standard* de los negocios a la prestación de la atención médica”.

Analicemos esta definición:

“Controla los gastos”: acá no aparece la calidad de la prestación, es una concepción “econometrista”. Además constituye una falacia, como denuncia un editorial del *New England Journal of Medicine* (1999;341:120) que al privatizar (gerenciar) el Medicare en los Estados Unidos de Norteamérica aumentaron los costos y disminuyó la calidad de atención.

“Frenando el uso de los recursos”: resulta interesante que sea la única empresa cuya ganancia es restringir sus productos.

“Prácticas *standard* de los negocios”: queda claro que dichas prácticas tienden a aumentar la rentabilidad y disminuir las inversiones de riesgo. Estas últimas, en salud, son los gastos no esperados (por ejemplo, situaciones de emergencia o de catástrofes) de los cuales la empresa gerenciadora no se hace cargo, por lo cual los gastos recaen en el aumento del “copago” de los socios o bien en la disminución de los honorarios médicos.

Este sistema de gerenciamiento deteriora la calidad de vida no solamente de los profesionales sino también de los pacientes. Cabal prueba de ello es el discurso del presidente Bill Clinton, de Estados Unidos, ante la Asociación Médica Norteamericana en 1998, cuando al referirse a los HMO (“*Health Management Organization*”) dijo:

- *Algo anda mal* cuando el médico pasa más tiempo con el contador que con su paciente.
- *Algo anda mal* cuando se emplean más horas llenando formularios que haciendo recorridas de sala.
- *Algo anda mal* cuando no es el médico quien toma decisiones médicas.
- *Algo anda mal* cuando esas decisiones tienen en cuenta intereses diferentes de los del enfermo.
- *Algo anda mal* cuando el paciente no es informado de todas las opciones sino solamente de las económicas.
- *Algo anda mal* cuando se deja de lado el juramento hipocrático que compromete al médico a seguir el tratamiento que, de acuerdo con su juicio y conocimiento, considera el mejor para beneficiar a su paciente.
- *Algo anda mal...*

* Correo electrónico: redaccion@osteologia.org.ar



Una nota editorial del *New England Journal of Medicine* del 19 de diciembre de 1998 da cuenta de que el 70% de los médicos han visto deteriorada su calidad de vida y la de sus pacientes y ese deterioro era proporcionalmente mayor en las áreas donde había sistemas de gerenciamiento médico.

A este respecto es ilustrativo el discurso del Dr. Scher, Presidente de la Academia Estadounidense de Pediatría, del 15 de marzo de 2000, publicado en *Dermatology World* 2000 (mayo, pág.3), refiriéndose con un fino y certero humor a las gerencadoras de salud:

“Estos son tiempos de gran desafío para la medicina, especialmente ahora que burócratas y tecnócratas de las compañías gerencadoras de salud están tomando cada vez más decisiones médicas.

Recientemente he escuchado esta anécdota durante un discurso dado por el Dr. C. Everet Koop en la New York Academy of Medicine sobre el presidente de una Gerenciadora de Salud, que tenía una entrada para un concierto de la *Sinfonía Inconclusa* de Schubert. No podía utilizarla, así que se la dio a uno de sus auditores. A la mañana siguiente, el ejecutivo le preguntó al auditor qué le había parecido la Sinfonía.

Sin decir una palabra, el auditor le entregó a su jefe un formulario oficial de auditoría con cuatro puntos principales.

Primero, por un período considerable, los que tocaban el oboe no tenían nada que hacer. Su número debe ser decididamente reducido, y su trabajo distribuido entre toda la orquesta, evitando así picos de inactividad.

Segundo, los 12 violines estaban tocando notas idénticas. Esto parece una duplicación innecesaria y el plantel de esa sección debe ser drásticamente disminuido. Si se requiere un gran volumen de sonido, se podría utilizar en su lugar un amplificador.

Tercero, no se cumple con ningún propósito útil al repetir con los cornos un pasaje ya tocado por las cuerdas. Si todos estos pasajes redundantes fueran eliminados, el concierto podría reducirse de dos horas a veinte minutos.

Y por último esta sinfonía tuvo dos movimientos. Si Schubert no hubiera logrado sus objetivos musicales al final del primer movimiento, debería haberse detenido allí. El segundo movimiento es innecesario y debe ser suprimido.

La crítica concluía diciendo que si Schubert le hubiera prestado la atención necesaria a estos asuntos, hubiera tenido tiempo para terminar la sinfonía”.

¿Significa todo lo antedicho que en salud no hay que gerenciar?

Nada de esto, hay que gerenciar.

Pero si gerenciar significa optimizar (no solo restringir) los recursos, manteniendo (incluso mejorando) la calidad, los que están en mejores condiciones para ello son los médicos y la comunidad, con ayuda técnica (no ideológica) de los economistas.

Porque en salud no se puede pensar solamente en bajar los costos auditando nada más que la sobreprestación, por el contrario hay que auditar (y denunciar) también la subprestación.

Ejemplo:

- un auditor “econometrista”: “a este paciente le están dando 3 antibióticos y con 2 es suficiente”.
- un auditor médico-comunitario: “a este paciente le están dando 1 antibiótico pero necesita 2”.

La salud no puede guiarse solo por las leyes del mercado, es un derecho humano básico y toda persona por ser persona tiene derecho a la salud, independientemente de su condición económica.

De no ser así, terminaremos en una salud “VIP” para unos pocos que tienen muchos

recursos y una salud “villera” para unos muchos que no tienen nada.

El gerenciamiento en salud tiene que guiarse por el principio de justicia distributiva basado en la equidad.

En Argentina el problema (en salud) no es la falta de recursos (30 mil millones por año) sino su distribución injusta. Esa distribución debe ser implementada políticamente en términos de justicia y de participación comunitaria, porque la beneficencia sin justicia es humillación.

Medicina basada en la evidencia (MBE)

La MBE fue descrita por primera vez por Sackett como “la capacidad para acceder a la evidencia científica creciente, evaluar *críticamente* su validez y utilidad, e incorporarla dentro de nuestra práctica clínica”.¹

El mismo Sackett cinco años después afirmó: “He decidido nunca más escribir cualquier cosa relacionada con la MBE. Hay muchos más expertos de lo que sería saludable: retardan el avance de la ciencia y provocan daño a los más jóvenes al adueñarse de la verdad”.⁴

La MBE puede informar pero nunca reemplazar el nivel de experiencia clínica individual y es esa experiencia la que decide si la MBE se aplica al paciente individual y, en ese caso, cómo debe ser integrado dentro de la decisión clínica.²

El metanálisis, aun reconociendo su valor, cuenta con limitaciones, dado que es un método retrospectivo, que combina la información publicada y asume una uniformidad de tratamiento y de la población, aunque el problema tratado no sea uniforme y las diferencias grupales sean médicamente relevantes.²

Aspectos críticos de la MBE³

- ¿Evidencia de quién o quiénes?
- Intereses no científicos (presión de la industria técnico-farmacéutica).
- Los ensayos controlados informan sobre un paciente “promedio” y “sano”.
- Los protocolos no siempre son comparables (las pruebas de homogeneidad no siempre son concluyentes).
- Los resultados negativos no se publican.
- No tiene en cuenta los contextos sociales (efectos simbólicos).
- No muestra evidencias sino los “argumentos” de esas evidencias.
- No tiene en cuenta los “datos débiles” y las “excepciones”.
- Utiliza únicamente datos cuantitativos. Sabiamente advertía Einstein en *Mi visión del mundo*: “No todo lo importante puede ser medido y no todo lo que puede ser medido es importante”.
- Pasamos del “magister dixit” a “la evidencia dixit” y de la evidencia a la “obediencia”.
- Falacia “inductivista”: la población estudiada no es *toda* la población.
- Puede ser útil para demostrar eficacia y eficiencia.
- No es útil para demostrar calidad de vida (AVAC).
- Los metanálisis no evalúan la “calidad” de los estudios (profesionales).
- No incorpora la “narrativa” (subjetividades de la enfermedad).
- “La medicina es arte y ciencia; en arte no hay evidencia y en ciencia no hay certidumbres. Los autores de la evidencia son especialistas en efectos especiales”. Agrest A. (cit. en 8).



Problemas éticos de la MBE⁴

- Restricción en la libertad del médico para la toma de decisiones.
- El costo-beneficio subordina valores morales:
 - equidad distributiva
 - justicia social
 - autonomía
 - calidad de vida
- Usos espurios por grupos de poder:
 - Estado
 - Gerenciadoras
 - Compañías de seguros.

Una alternativa: la medicina basada en la narrativa (MBN)

La MBN⁵ por su parte pone el acento no tanto en la visión médica sino en la visión del paciente. La narrativa consiste básicamente en la subjetividad, esto es, lo que el enfermo *siente* que es su enfermedad.

Para un adolescente con granos en la cara el diagnóstico es acné, pero él *siente* vergüenza.

Un paciente cuyo diagnóstico es sida *siente* discriminación.

Esta narrativa consiste en la representación de su enfermedad, que es la experiencia social de lo vivido humano como enfermo^{6,7}

Para la MBE, los síntomas son objetividades medibles, para la MBN son subjetividades dolientes.

Para la MBE la enfermedad es una construcción biológica des-socializada.

Para la MBN la enfermedad es una construcción social con expresión biológica.

Para la MBE el enfermo es un promedio estadístico.

Para la MBN el enfermo es, kantianamente una persona, esto es, tiene dignidad y no precio, es un fin en sí mismo y no un medio, es un sujeto y no un objeto.

La MBE es la enfermedad, lo biológico.

La MBN es el sufrimiento, “invisible” a lo biológico, se “visibiliza” en lo biográfico.

Para la MBE, el enfermo es “un caso”.

Para la MBN, el enfermo es una historia de vida.

La MBN es la búsqueda del “sentido” del sufrimiento: un modelo explicativo.

Es la mediación simbólica para la comprensión de la enfermedad.

Cuando tenemos una idea cabal de por qué o para qué sufrimos dejamos de sufrir, sigue el dolor pero solamente el físico para lo cual tenemos analgésicos. El sufrimiento como dolor “total” desaparece. Para la narrativa, como ya se comentó, más que el interrogatorio se necesita un “escuchatorio” que en sí mismo ya es terapéutico.

Un aforismo de Hipócrates ya lo advertía hace 2500 años: “Muchos enfermos se curan con la satisfacción de un médico que los escucha”.

La MBN actúa con la eficacia simbólica que la psicoimmunología ha demostrado que interacciona a través de los mismos intermediarios inmunocito-químicos de la eficacia biológica.

Como ya se mencionó anteriormente, a través de la narrativa podemos desentrañar (porque a veces no resulta tan evidente) el verdadero proyecto de vida y esto es trascendental, puesto que constituye el “motor” para vivir tanto en salud como en enfermedad.

En palabras de Nietzsche: “Quien tiene un *por qué* vivir tolera cualquier *cómo* vivir”.

Con lo hasta aquí planteado, ¿quiere decir que hay que eliminar la MBE? nada de eso, hay que *integrarla* con la MBN.

Diagnóstico y tratamiento deben ser *juicios reflexivos* con:

- examen clínico minucioso
- lectura “inteligente” de los exámenes complementarios (“intus-legere”: leer adentro)
- incorporación crítica de la MBE (dónde, cuándo y en quiénes se efectuó el estudio)
- integración con experiencias propias y ajenas
- enriquecer la relación médico-paciente con la narrativa.

Se trata de visualizar en cada paciente aquella sabia definición de Miguel de Unamuno: “Un enfermo es un ser humano de carne y hueso, que sufre, piensa, ama y sueña”.⁸

(Recibido: diciembre 2014.

Aceptado: enero 2015)

Referencias

1. Sackett DL. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995; 88:620-4.
2. Doval H, Tajer C. Evidencias en cardiología. Buenos Aires: GEDIC, 2001.
3. Feinstein AR, Horowitz R. Problems in the «Evidence» of «Evidence-based Medicine». *Am J Med* 1997; 103:529-35.
4. Sackett DL. The sins of expertness. *BMJ* 2000; 320:1283.
5. Hudson JA. Narrative in medical ethics. *BMJ* 1999.
6. Kleinman A. The illness narratives. Suffering, Healing and the Human Condition. New York: Basic Books, 1988.
7. Greenhalgh T, Hurwitz B. Narrative based Medicine. Why study narrative?. *BMJ* 1999; 318:48-50.
8. Unamuno M. La vida literaria. Madrid: Espasa-Calpe, 1977.



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

BAJA MASA ÓSEA IDIOPÁTICA Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Alicia Bagur,* Silvina Mastaglia, Beatriz Oliveri, Diana González, Elizabeth Sarnacki, Candela Fernández, Carlos Mautalen

Mautalen Salud e Investigación, Buenos Aires, República Argentina

Resumen

Con baja frecuencia en la premenopausa se diagnostica baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2). Objetivo: analizar las características de una población premenopáusica. Se revisaron 94 historias clínicas de mujeres premenopáusicas que consultaron en nuestro centro, autorreferidas o derivadas para evaluar su densidad mineral ósea (DMO). Se analizaron los antecedentes personales y familiares de fracturas, DMO (normal hasta Z-score -2,0), marcadores óseos, diagnóstico y tratamiento. Cuarenta y una de 94 (44%) mujeres presentaron DMO disminuida: en 18 (44%) se diagnosticó BMOI. En el 56% se diagnosticó OP2 asociada al embarazo, anorexia nerviosa, deficiencia de vitamina D, celiaquía, hipercalciuria, hiperparatiroidismo normocalcémico, amenorrea hipotalámica, hipertiroidismo exógeno, glucocorticoides e hiperplasia adrenal congénita. En las mujeres con BMOI y OP2 se observó similar DMO en columna lumbar y fémur total. El 61% con BMOI y 17% con OP2 refería historia familiar de fracturas. No hubo diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre ambos grupos. Las pacientes con BMOI presentaron una tendencia a menor remodelado óseo. Las pacientes con BMOI recibieron tratamientos con calcio y vitamina D (12), bifosfonatos (6) y el grupo de OP2, calcio, vitamina D y tratamiento de su enfermedad de

base. En el 56% de las pacientes premenopáusicas con OP se identificaron causas, de allí la importancia de su búsqueda. Para confirmar estos datos se necesitan futuros estudios longitudinales.

Palabras claves: baja masa ósea idiopática, mujer premenopáusica, osteoporosis secundaria

SUMMARY

IDIOPATHIC LOW BONE MASS AND SECONDARY OSTEOPOROSIS IN PREMENOPAUSAL WOMEN

With low frequency, idiopathic low bone mass (ILBM) and secondary osteoporosis (OP2) can be diagnosed in premenopausal. Objective: To analyze characteristics of a premenopausal population. Ninety four preMP medical records of women who consulted our clinic to evaluate bone mineral density (BMD) were reviewed, personal and family history of fractures, BMD (normal up to Z-score -2.0), bone markers, diagnosis and treatment were analyzed. Forty one/94 (44%) women had abnormal BMD and 18 (44%) of these were diagnosed as ILBM. On 56% the OP was secondary to: pregnancy, anorexia nervosa, vitamin D deficiency, celiac disease, hypercalciuria, normocalcemic hyperparathyroidism, hypothalamic amenorrhea, exogenous hyperthyroidism,

* Azcuénaga 1860 6° piso. Ciudad de Buenos Aires, República Argentina.
Correo electrónico: baguralicia@gmail.com

corticosteroids and congenital adrenal hyperplasia. Patients with OP2 and ILBM had similar BMD at the lumbar spine and total femur. Sixty one percent with ILBM and 17% with OP2 had family history of fractures. No significant changes in biochemical parameters were observed in both groups. ILBM patients had a tendency of low bone remodeling. ILBM women received treatment with calcium and vitamin D (12), bisphosphonates (6); OP2 patients received: calcium, vitamin D and treatment of the underlying disease. In 56% of premenopausal OP patients causes were identified, hence the importance of your search. Future longitudinal studies are needed to get further insight on this topic.

Key words: *Low bone mass, pre-menopausal women, secondary osteoporosis*

Introducción

La baja masa ósea y la osteoporosis son situaciones poco habituales en las mujeres jóvenes premenopáusicas y con frecuencia se encuentran causas que las provocan.¹

Existen escasas publicaciones sobre el tema si se lo compara con la osteoporosis posmenopáusica y aún quedan muchos interrogantes relacionados con las características clínicas, la fisiopatología y el tratamiento adecuado. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis retrospectivo de las características clínicas, bioquímicas y densitométricas de una población de mujeres premenopáusicas que consultaron en un centro especializado en enfermedades metabólicas óseas, para evaluar su estatus óseo.

Material y métodos

Población: se describe un estudio retrospectivo en el cual se revisaron 94 historias clínicas de mujeres jóvenes, durante los últimos 6 años (2009 a 2014), que consultaron en nuestro centro médico. El criterio de elegibilidad de la población fue que hayan consul-

tado para evaluar su masa ósea y que fueran premenopáusicas. Las mujeres jóvenes consultaron por cuenta propia (autorreferidas), algunas de ellas por el antecedente de osteoporosis familiar, o fueron derivadas por un médico debido a la presencia de factores de riesgo para baja masa ósea u osteoporosis.

Se definió la DMO como: a) normal, cuando el Z-score fue superior o igual a -2,0; b) baja masa ósea idiopática (BMOI), a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por debajo de un Z-score de -2,0; c) osteoporosis secundaria (OP2), a la causada por enfermedades o medicamentos que afectan el hueso, con fracturas o sin ellas.

Se analizaron los siguientes parámetros:

1) antecedentes personales y familiares de fracturas óseas por traumatismo leve, diagnóstico al que se arribó e indicaciones de tratamiento.

2) DMO de columna lumbar y fémur total (GE Lunar Prodigy, DXA). Los coeficientes de variación (CV) para nuestro centro son: columna lumbar (L2-L4) 1,0% y fémur total 0,8%.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica definió en el año 2007² y en el último informe de 2013³ que en la población joven un Z-score por debajo de -2,0 debe interpretarse como "debajo del valor esperado para la edad". Las guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis coinciden con esta definición.⁴

3) Marcadores bioquímicos óseos en sangre: calcio (NM-BAPTA, VN 8,6-10,2 mg/dl), fósforo (punto final UV, VN 2,6-4,7 mg/dl), fosfatasa alcalina ósea (precipitación con lectina de germen de trigo, VN 31-95 U/l), C-telopéptido del colágeno (CTX) (ECLIA, VN 40-450 ng/l), hormona paratiroidea (PTH) (ECLIA, VN 10-65 pg/ml) y 25(OH) vitamina D (RIA, VN óptimo mayor o igual a 30 ng/ml). En la actualidad se consideran deficiencia de vitamina D los valores inferiores a 20 ng/ml.⁵ Por dicho motivo se analizaron los resultados de vitamina D clasificando a la población en: mayor o igual a 30 ng/ml (óptimo), entre 29 y 20 ng/ml



(insuficiencia) e inferior a 20 ng/ml (deficiencia). Las pacientes con deficiencia de vitamina D fueron analizadas dentro del grupo de osteoporosis secundaria. Se analizó la edad de menarca pero no otros factores de riesgo para osteoporosis debido al subregistro de estos datos en las historias clínicas. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 18.0 (Chicago, IL, USA). Los resultados son expresados como media y desvío estándar (X±DS). Debido a que las variables analizadas no presentaron una distribución normal, la comparación entre los grupos se realizó usando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La edad (X±DS) de las 94 mujeres premenopáusicas fue 38 ± 9 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 21 ± 3. El 56% de ellas tenían una DMO dentro de valores normales.

El 44% restante (41 mujeres) presentaban una disminución de su DMO en la columna lumbar y/o el fémur total. Dentro de este grupo, en el 44% (18 pacientes) se arribó al diagnóstico de BMOI. En el resto de la población se encontraron condiciones que afectaban la salud ósea, por lo que se diagnosticó una OP2. Las causas se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Causas de osteoporosis secundaria (n)

Deficiencia de Vitamina D(VD) (9)
Anorexia nerviosa (3) 1 con deficiencia de VD
Embarazo (2)
Enfermedad celíaca (2)
Hipercalciuria (2)
Hiperparatiroidismo normocalcémico (1)
Amenorrea hipotalámica (1)
Glucocorticoides (1)
Hipertiroidismo exógeno (1)
Hiperplasia adrenal congénita (1)

No hubo diferencias significativas en la edad (37±8 vs. 34±11 años), peso (54±4 vs. 56±15 kg), talla (163±9 vs. 163±6 cm) e IMC (21±2 vs. 21±5 kg/m²) entre ambos grupos. La edad de la menarca fue menor (12±1 vs. 14±2 años) en las pacientes con OP2 vs. BMOI, pero sin significación estadística.

Ninguna de las mujeres con BMOI presentaron fracturas, mientras que el 61% tenían el antecedente de familiares cercanos (madre, abuela, hermana) con fracturas y/o diagnóstico de osteoporosis.

Nueve pacientes con OP2 (39%) tuvieron fracturas osteoporóticas: 4 en vértebras (2 de ellas con diagnóstico de osteoporosis del embarazo), 4 en muñeca y 1 en metatarsiano; en solo el 17% se recabó el antecedente de fracturas y/u osteoporosis en familiares cercanos.

La Figura 1 muestra la DMO de la columna lumbar y fémur total de la población estudiada. Las mujeres premenopáusicas normales presentaron un Z-score promedio de -1,0 en columna lumbar y -1,1 en fémur total. Las mujeres con BMOI y OP2 mostraron una disminución de su DMO similar en columna lumbar (Z-score -2,3 y -2,4, p=ns) y fémur total (Z-score -1,8 y -2,1, p=ns).

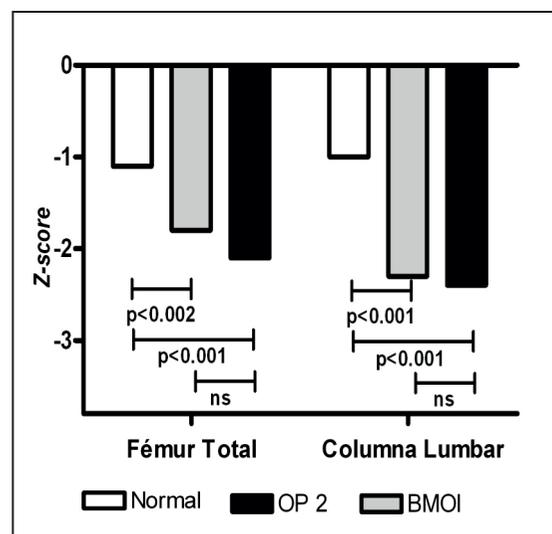


Figura 1. Z-score de la densidad mineral ósea del fémur total y de la columna lumbar en mujeres premenopáusicas normales, con baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2)

La Tabla 2 detalla los resultados bioquímicos de las mujeres premenopáusicas con BMOI y OP2. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables bioquímicas entre grupos.

Cabe destacar que el valor promedio de CTX se encontró por encima de los valores normales en las pacientes con OP2. Las pacientes con BMOI presentaron un menor remodelado óseo (menor fosfatasa alcalina ósea y CTX) con respecto a las mujeres con OP2 pero, probablemente por el escaso número que conformaba cada grupo y la dispersión de los datos, no alcanzó una diferencia significativa. Se observaron, en ocho pacientes (44%) con BMOI, niveles de 25OHD entre 20 y 29 ng/ml; el resto presentó valores óptimos.

Tres pacientes con OP2 tuvieron niveles de 25OHD entre 20 y 29 ng/ml (una de ellas con PTH elevada) y 10 (43%) presentaron 25OHD

por debajo de 20 ng/ml (una de ellas con PTH elevada). En esta última paciente, el diagnóstico de su OP2 fue anorexia nerviosa con deficiencia de vitamina D (12 ng/ml, PTH 172 pg/dl).

Ninguna de las pacientes presentó valores de calcio o fósforo fuera del rango de normalidad. La paciente con osteoporosis secundaria a hiperparatiroidismo normocalcémico (PTH 75 pg/ml) no se descartó del análisis, debido a que el valor de PTH era levemente superior a lo normal. No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros bioquímicos de las mujeres con DMO normal y las que presentaron baja masa ósea.

Con respecto a los tratamientos, a 12 pacientes con BMOI se les indicó calcio y vitamina D y 6 recibieron bifosfonatos. Todas las pacientes con osteoporosis secundaria recibieron calcio, vitamina D y tratamiento orientado a su enfermedad de base.

Tabla 2. Marcadores bioquímicos óseos en mujeres premenopáusicas con baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2)

	Calcemia mg/dl	Fosfatemia mg/dl	FAO U/L	CTX ng/L	PTH pg/ml	25OHD ng/ml	Edad años
Valor de Referencia	8,6-10,2	2,6-4,7	31-95	40-450	10-65	Óptimo: ≥ 30 Insuficiencia: 20-29 Deficiencia <20	
BMOI	9,3 \pm 0,4	3,7 \pm 0,5	38 \pm 15	323 \pm 214	41 \pm 23	32 \pm 9	37 \pm 8
OP 2	9,3 \pm 0,4	3,6 \pm 0,5	59 \pm 41	529 \pm 450	55 \pm 19	28 \pm 19	34 \pm 11
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: crosslaps; PTH: parathormona; 25OHD: 25(OH) vitamina D.
ns: sin significación estadística

Discusión

Es poco habitual que las mujeres premenopáusicas consulten para evaluar su estatus óseo. En un estudio previo que realizamos, solo el 2% de la población que concurría para evaluar su masa ósea a nuestro centro especializado, eran mujeres jóvenes.⁶ La frecuencia de baja masa ósea y osteoporosis en la premenopausia es baja y, al investigar

sus posibles causas, en la mitad de los casos se arriba al diagnóstico de una enfermedad o de un medicamento que las provocan, o sea, una osteoporosis secundaria.^{7,8} La carga genética predispone en un 50 a 80% la variación de la masa ósea de cada individuo.⁹ Esta dependerá de factores internos y externos, entre ellos hormonales, sobre todo gonadales, hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), nutricionales,



actividad física, estilo de vida, etc.¹⁰ Cualquier factor que actúe sobre uno o más de estos parámetros en la etapa de crecimiento tendrá un efecto negativo sobre el modelado y remodelado óseo, afectando la adquisición de hueso cortical y trabecular y ocasionando fragilidad ósea en la etapa de crecimiento y juventud. El IGF-1 se produce en el hígado y en el tejido óseo. Es un regulador anabólico de la actividad celular ósea que actúa sobre la disminución de la degradación del colágeno, el aumento de su depósito en la matriz ósea y el reclutamiento de células osteoblásticas.¹¹ Si el IGF-1 se encuentra disminuido, puede ser un marcador temprano de baja masa ósea y/u osteoporosis en la premenopausia.¹² Se han publicado niveles similares de IGF-1 en pacientes jóvenes con osteoporosis idiopática y baja masa ósea,¹³ así como también niveles elevados en pacientes con disfunción osteoblástica, lo que sugiere una posible resistencia.¹⁴ En la presente revisión, en casi la mitad de los casos se diagnosticó BMOI y en el resto OP2. Se considera que el nivel de corte de DMO para identificar a las pacientes con disminución de DMO premenopausia es un Z-score inferior a -2,0.²⁻⁴ Sin embargo, un grupo de trabajo sobre osteoporosis en adultos jóvenes convocado por la *International Osteoporosis Foundation* ha utilizado un valor de T-score -2,5 en columna o fémur en los casos especiales de adultos jóvenes que sufren enfermedades crónicas conocidas y que son la causa de pérdida o fragilidad ósea, o sea, de osteoporosis secundaria.¹⁵ Las mujeres con DMO normal tuvieron un Z-score de -1,0, pero no se puede descartar un sesgo en este resultado, debido a que algunas consultaron por tener antecedentes familiares de osteoporosis. La DMO de la columna y fémur se vio afectada por igual en nuestra población con BMOI y OP2. Las fracturas óseas se deben a un deterioro de la microarquitectura del hueso y, cuando se presentan en mujeres jóvenes, predicen una mayor posibilidad de fracturas en la menopausia.^{16,17} Hosmer y cols. estu-

diaron la DMO de calcáneo y muñeca en mujeres posmenopáusicas con fracturas y sin ellas durante su juventud y describieron que las fracturas premenopáusicas eran un factor de riesgo independiente de la DMO.¹⁷ En el mismo sentido, Bainbridge y cols. señalaron que el antecedente de fracturas en la juventud es un factor de riesgo para tener una baja DMO en la columna y la historia familiar de osteoporosis es un factor de riesgo para tener una baja DMO en la cadera.¹⁸ En nuestras pacientes, solamente aquellas con OP2 presentaron fracturas. Misof y cols. describen que las mujeres premenopáusicas con osteoporosis idiopática o disminución de DMO sin fracturas tienen alteradas las propiedades del material óseo a expensas de una disminución de la mineralización de la matriz ósea frente a las mujeres normales. La alteración de las propiedades del colágeno en los sitios de formación ósea activa avala la hipótesis de que las mujeres afectadas presentan una disfunción de los osteoblastos, lo que puede cumplir una función en la fragilidad ósea, según estos autores.¹⁹ Más de la mitad de las mujeres con BMOI tenían antecedentes de osteoporosis y/o fracturas en la familia, lo que confirma que la genética desempeña un papel importante en este proceso. Los marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo permiten evaluar la formación, pérdida y remodelación del esqueleto así como también los niveles de vitamina D entre otras variables. Nuestras pacientes con BMOI presentaron niveles inferiores de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación ósea) y CTX (marcador de resorción ósea) con respecto al grupo con OP2, aunque no alcanzó una significación estadística. A pesar de que los valores se encontraban dentro de parámetros normales se podría especular con una posible tendencia a menor formación ósea, ya que se ha propuesto en algunas publicaciones un deterioro de la función osteoblástica.^{19,20} Donovan y cols., mediante histomorfometría de biopsias de cresta ilíaca, observaron una baja forma-

ción ósea, disfunción de los osteoblastos y desacople en el remodelado óseo en mujeres premenopáusicas con osteoporosis primara.²⁰ Otra alteración encontrada en biopsias óseas fue el aumento de la grasa medular, con aumento del número, tamaño y volumen de los adipocitos.²¹ La patogénesis tanto de este trastorno como de la hipofunción osteoblástica no es clara aún. Considerando los valores promedio, las mujeres sanas y con OP2 tenían una leve insuficiencia de vitamina D (28 ng/ml en ambos casos). En estudios que evalúan los niveles de vitamina D en diferentes áreas geográficas de nuestro país en mujeres mayores posmenopáusicas sanas, el nivel promedio de 25OHD de la zona central de nuestro país oscila entre 12 y 18 ng/ml^{22,23} y 22 ng/ml en adultos entre 25 y 35 años,²⁴ valores inferiores a los observados en la población premenopáusica analizada en este trabajo. Esos resultados deberían advertir que la evaluación de los niveles de vitamina D no solo tiene que considerarse en los adultos mayores sino también en la población joven con riesgo de baja masa ósea. Es muy recomendable estimular la actividad física al aire libre, que favorecerá el efecto de la radiación solar sobre la síntesis de vitamina D endógena. Existe escasa información sobre el tratamiento para seguir en la población premenopáusica, en edad fértil. Hay coincidencia en que deben modificarse los factores de riesgo y adoptar hábitos saludables para el hueso, como una dieta rica en calcio, aporte de vitamina D y actividad física. Peris y cols. proponen la administración de 1500 mg de calcio por día, 400 a 800 UI por día de vita-

mina D, aumentar la actividad física y disminuir el tabaco.²⁵ Mediante este esquema obtuvieron una buena evolución de la DMO a lo largo de 6 años sin evidencia de nueva fracturas. Los tratamientos farmacológicos (inhibidores de la resorción o estimuladores de la formación) se reservan para pacientes con fracturas, muy baja DMO y/o pérdida progresiva de la DMO. Seis de nuestras pacientes con BMOI recibieron bifosfonatos, aunque no es el tratamiento actualmente propuesto para esta etapa de la vida. En algunas de ellas, la DMO era muy baja (inferior a Z-score -3,0) y otras tenían el antecedente de madres con osteoporosis y múltiples fracturas. Los resultados sugieren que la patogénesis de la BMOI es heterogénea. En las mujeres jóvenes premenopáusicas con baja masa ósea hay que investigar las posibles causas secundarias que la provocan. Nuestros resultados aportan y/o avalan datos sobre BMOI y osteoporosis en mujeres jóvenes. Al ser un trabajo retrospectivo no se pudieron obtener más datos que los descritos pero la información tiene el valor de lo que sucede en la práctica clínica. Futuras investigaciones, trabajos longitudinales, estudios de la arquitectura, fisiopatología y nuevos tratamientos aportarán valiosa información para interpretar correctamente la baja masa ósea y osteoporosis premenopáusica.

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

(Recibido: febrero 2015.

Aceptado: abril 2015)

Referencias

1. Khan A, Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women. *J Clin Densitom* 2004; 1:85-92.
2. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2008; 19:1369-78.
3. Official positions adult and pediatric, *The International Society For Clinical Densitometry (ISCD) 2013* <http://www.iscd.org/documents/2014/02/2013-iscd-official-position-brochure.pdf>
4. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el



- tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50:141-57.
 - Bagur A, Mastaglia S, González D, Fernández C, Oliveri B, Mautalen C. How frequent is premenopausal osteoporosis in clinical practice? In: *Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. San Diego: American Society for Bone and Mineral Research; 2011:SU0344.
 - Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba M, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis and Rheum* 2002; 32:64-70.
 - Rubin M, Schussheim D, Kulak C, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16:526-33.
 - Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:723-35.
 - Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010; 46:294-305.
 - Adami S, Zivelonghi A, Braga V, et al. Insulin-like growth factor-1 is associated with bone formation markers, PTH and bone mineral density in healthy premenopausal women. *Bone* 2010; 46:244-7.
 - Liu JM, Zhao HY, Ning G, et al. IGF-1 as an early marker for bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26:159-64.
 - Cohen A, Recker RR, Lappe J, et al. Premenopausal women with idiopathic low trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23:171-82.
 - Cohen A, Dempster D, Recker R, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3095-105.
 - Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012; 23:2735-48.
 - Wu F, Mason B, Horne A, et al. Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures. *Arch Intern Med* 2002; 162:33-6.
 - Hosmer W, Genant G, Browner W. Fractures before menopause. *Osteoporos Int* 2002; 13:337-41.
 - Bainbridge K, Sowers M, Lin X, Harlow S. Risk factors for low mineral density and the 6-years rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15:439-46.
 - Misof B, Gamsjaeger S, Cohen A, et al. Bone material properties in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2551-61.
 - Donovan M, Dempster D, Zhou H, McMahon D, Fleischer J, Shane E. Low bone formation in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3331-6.
 - Cohen A, Dempster D, Stein E, et al. Increased marrow adiposity in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2782-91.
 - Plantalech L, Bagur A, Fassi J, et al. Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires, Argentina. In: *Focus in Nutrition Research*. New York: Nova Science Publishers; 2005. Chapter VI, p. 149-63.
 - Brito G, Mastaglia S, Goedelmann C, Seijo M, Somoza J, Oliveri B. Estudio exploratorio de la ingesta y prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres \geq de 65 años que viven en su hogar familiar o en residencias para autoválidos de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Nutr Hosp* 2013; 28:797-803.
 - Costanzo P, Elias N, Rubinsztein J, et al. Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina* 2011; 71:336-42.
 - Peris P, Monegal A, Martínez M, Moll C, Pons F, Guañabens N. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Reumatol* 2007; 26:958-61.

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

UTILIDAD DE UNA MEZCLA PREBIÓTICA PARA AUMENTAR LA ABSORCIÓN Y RETENCIÓN DE CALCIO DURANTE EL CRECIMIENTO NORMAL Y DURANTE LA RECUPERACIÓN DE UNA MALNUTRICIÓN PROTEICA: MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS

Gabriel Bryk,^{1,2} Evelyn Hernandez,^{1,2} Macarena Gonzales Chaves,^{1,2} Carlos Lugones,² Patricia Mandalunis,³ María Luz Pita Martín de Portela,⁴ Susana Noemí Zeni.^{1,2}

1. Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología, UBA. 2. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA. 3. Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. 4. Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Resumen

Ciertos prebióticos aumentarían la absorción y biodisponibilidad de calcio (Ca). Objetivo: evaluar el efecto de una mezcla de galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS) GOS/FOS® 9:1 sobre absorción mineral y retención ósea, durante 1) crecimiento normal, 2) recuperación nutricional, en ratas. Métodos: el estudio se realizó en dos grupos de animales con diferentes características nutricionales. *Crecimiento normal*: al destete y hasta 40 días, ratas macho recibieron dietas AIN-93G, con Ca: 0,5% (Ca.5-40); Ca: 0,3% (Ca.3-40); Ca: 0,5%+5,3% GOS/FOS® (Ca.5P-40); Ca: 0,3%+5,3% GOS/FOS® (Ca.3P-40). *Recuperación nutricional*: al destete, 2 grupos de ratas recibieron durante una semana dieta AIN-93G con 4% de proteínas (grupo D); luego, hasta 50 días de edad, dietas AIN-93G, con Ca: 0,5% (DCa.5-50); Ca: 0,5%+5,3% GOS/FOS® (DCa.5 P-50). Un grupo control (Ca.5-50) recibió desde el destete hasta los 50 días dieta AIN-93G. Semanalmente se evaluaron el consumo de alimento,

el peso y la longitud corporal; al inicio y al final de la experiencia: absorción de Ca, Mg y P (mg/d y %), desarrollo de *lactobacilos* y actividad enzimática en heces. Al sacrificio se midieron pH cecal, peso del ciego, biomecánica y densitometría (Lunar DXA), contenido mineral en fémur, marcadores óseos, parámetros densitométricos y biomecánicos. Resultados: en ambos modelos experimentales, el consumo de la mezcla prebiótica disminuyó el pH cecal y aumentó el desarrollo de *lactobacilos* ($p<0,001$), absorción de Ca, Mg y P ($p<0,001$). Asimismo mejoró la cantidad femoral de Ca y P ($p<0,05$) y los parámetros densitométricos ($p<0,01$), biomecánicos ($p<0,05$) y bioquímicos ($p<0,01$). Conclusión: GOS/FOS® favoreció la absorción de mineral induciendo mayor retención en hueso, lo que asegura una cantidad extra para favorecer la salud ósea.

Palabras clave: galacto-oligosacáridos (GOS), fructo-oligosacáridos (FOS), absorción, retención ósea, recuperación nutricional.

*Dirección postal: Susana Zeni. Av. Córdoba 2351-8vo. Piso (1120) Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: snzeni@hotmail.com



Summary

USEFULNESS OF A PREBIOTIC MIXTURE TO INCREASE CALCIUM ABSORPTION AND RETENTION DURING NORMAL GROWTH AND DURING RECOVERY FROM PROTEIN MALNUTRITION: EXPERIMENTAL MODEL IN RATS

Nutrition influences linear growth and bone mass accumulation, modulating the genetic potential. Colonic fermentation of galacto-oligosaccharides (GOS) and fructooligosaccharides (FOS) enhances Ca absorption.

Objective: To evaluate the effect of a mixture 9:1 of short-chain galacto-oligosaccharides (GOS) and long-chain fructooligosaccharides (FOS) (GOS/FOS®) during normal growth or recovering from early protein deprivation on Ca and P absorption and bone retention, in rats. **Methods:** The study was done in two groups of rats with different nutritional status. **Normal growth:** At weaning until day 40, male rats received one diet: AIN-93G containing: 0.5% Ca (Ca.5-40); 0.3% Ca (Ca.3-40); 0.3% Ca plus 5.3% GOS/FOS® (Ca.3P). **Nutritional recovery:** At weaning, rats received a low protein diet (4%) during a week. Then, these undernourished (U) rats were reared with 0.5%Ca diet with or without 5.3% GOS/FOS® until 50 days of life (DCa.5-50 or DCa.5P50, respectively). A control nourished group was fed AIN-93G until 50 days of life. **Food consumption, Ca, Mg and P absorption (mg/d and %), and lactobacilli development in fresh feces were evaluated weekly; caecum pH, femur mineral content, biomechanical and densitometric analysis (Lunar DXA) and biochemical bone markers were measured after sacrifice. Results:** The prebiotic consumption increased lactobacilli development ($p < 0.0001$); reduced caecum pH ($p < 0.0001$); increased Ca, Mg and P absorptions ($p < 0.01$). Moreover,

prebiotic enhanced femur mineral content ($p < 0.05$); densitometric ($p < 0.01$), biomechanical ($p < 0.05$) and biochemical parameters ($p < 0.01$) in both experimental models as compared to the groups fed the prebiotic-free-diets. **Conclusion:** The prebiotic mixture studied here increased mineral absorption supplying an extra amount of bone minerals that benefited bone acquisition.

Keywords: galactooligosaccharides (GOS) / fructooligosaccharides (FOS), absorption, bone retention, recovering from undernutrition.

Introducción

La nutrición determina el crecimiento lineal y la acumulación de masa ósea durante el crecimiento, modulando el potencial genético del desarrollo óseo.^{1,2}

El Comité de Nutrición de los Estados Unidos informó que la ingesta de calcio (ICa) disminuye del 80 al 50% de las ingestas recomendadas en niños entre 1-5 años.^{3,4} Este hecho favorece el riesgo de no alcanzar el pico de masa ósea (PMO) al final del crecimiento y a aumentar la pérdida de masa ósea más adelante.³ En este sentido, distintas investigaciones determinan que existe un alto porcentaje de la población mundial, incluidos los niños, que no cubren la recomendación diaria de ICa y la Argentina no es ajena a ello.^{5,6,7}

La deficiencia proteica altera el eje-hormona de crecimiento/factor de crecimiento fibroblástico 1 (IGF1), afectando negativamente el crecimiento longitudinal del hueso y la osificación endocondral.^{8,9,10} Por ello, la malnutrición proteica disminuye la velocidad de crecimiento dando lugar a individuos con baja talla y composición anormal del hueso. Una dieta adecuada en proteínas iniciaría inmediatamente la recuperación del crecimiento,¹¹ pero para alcanzar el PMO y la talla ade-

cuada para la edad será esencial aumentar el aporte y la disponibilidad de Ca y fósforo (P).

Durante el crecimiento normal, cumplir con las recomendaciones nutricionales respecto de la ICa sería el método más eficaz para prevenir los efectos negativos debido a su deficiente/insuficiente aporte. Si ello no fuera posible, el aumento en la absorción intestinal se convertiría en una estrategia sencilla para mejorar la biodisponibilidad de dicho mineral. Por otra parte, ante los mayores requerimientos de Ca producto del “catch-up” que ocurre durante la recuperación nutricional, en lugar de aumentar la cantidad ingerida, la mayor absorción de Ca se convertiría en una herramienta fundamental para mejorar su aporte al hueso.

La mayor parte de la absorción de Ca se produce en el intestino delgado, aunque alrededor del 10% podría ocurrir en el colon.¹² Los oligosacáridos no digeribles (OND) constituyen en la leche materna el segundo componente de carbohidratos después de la lactosa.¹³ Tienen función prebiótica ya que actúan benéficamente en el colon, estimulando el crecimiento y/o la actividad de un número selectivo de bacterias sacarolíticas, como *lactobacilos* y *bifidobacterias*. Estas bacterias son benéficas para el huésped debido a varios factores.

Por un lado, generan productos metabólicos que estimulan la proliferación de los colonocitos favoreciendo la capacidad absorptiva del colon, pero al mismo tiempo modulan la respuesta del sistema inmunitario, lo cual sería sumamente importante durante la recuperación nutricional.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los gases generados por las especies benéficas descienden el pH y aumentan la solubilidad de diferentes sales de Ca y con ello su absorción.^{14,15} El ácido butírico presenta un efecto trófico sobre los colonocitos aumentando la profundidad y densidad de las criptas colónicas, y con ello la absorción paracelular/transcelular de minerales.^{16,17}

El incremento en la absorción colónica aumentaría la cantidad disponible de minerales para ser depositados en hueso; la mayor absorción conjunta de Ca y P mejora la mineralización.^{18,19} La acción trófica sobre la pared intestinal ejerce, además, efectos de protección frente al desarrollo de infecciones y disminuye la incidencia de alergias.²⁰ El presente estudio experimental fue diseñado para evaluar el efecto de una mezcla de GOS/FOS®, actualmente utilizada en fórmulas lácteas infantiles, sobre la absorción intestinal de Ca, P y magnesio (Mg) y la mineralización, densidad y estructura ósea, en el crecimiento normal y durante la recuperación nutricional. Varios parámetros colónicos indicativos del efecto de la mezcla prebiótica (pH luminal, peso del ciego, recuento de lactobacilos y actividad enzimática) fueron evaluados, para interpretar el mecanismo de acción.

Materiales y métodos

Animales

Se utilizaron ratas machos Wistar al destete (~21 días de edad), con un peso comprendido entre 40-45 g, pertenecientes al bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA), que cuenta con regulación de los ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, control de temperatura (21 ± 2 °C) y 55% de humedad relativa. Los animales fueron mantenidos de acuerdo con las normas de la Guía de Salud de los Institutos Nacionales para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (ILARCLS, 1996). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Buenos Aires. Las ratas se colocaron en jaulas individuales de acero inoxidable. Tanto el alimento como el agua fueron administrados *ad libitum*. Al finalizar la experiencia, los animales fueron sacrificados por inhalación de dióxido de carbono (CO₂).



Dietas

La Tabla 1 muestra la composición centesimal de todas las dietas utilizadas. Todas fueron preparadas de acuerdo con las recomendaciones del *American Institute of Nutrition* (AIN-93G) del año 1993.²¹ Dicha dieta satisface los requerimientos nutricionales de los animales durante el crecimiento. La dieta normocálcica aportaba la cantidad recomen-

dada de Ca: 0,5%; la dieta hipocálcica solo aportaba 0,3% de Ca, y la dieta hipoproteica contenía la cantidad adecuada de Ca pero solo aportaba 4% de proteínas. Las dietas que contenían la mezcla prebiótica fueron preparadas adicionando 5,3% de la mezcla GOS/FOS® 9:1(® N.V.Nutricia, Argentina). Los dos niveles de Ca se obtuvieron mediante la adición de carbonato de calcio (grado analítico, Anedra, Argentina).

Tabla 1. Composición de las dietas experimentales (Reeves PG. y col., 1993).

Dietas	Hipoproteica	AIN-93G (con 0,5% de Ca)	AIN-93G + 5,3% GOS/FOS®	AIN-93G (con 0,3%Ca)	AIN-93G (con 0,3% Ca) + 5,3% GOS/FOS®
	<i>Hipoproteica</i>	<i>DNCa</i>	<i>DNCa+GOS/FOS</i>	<i>DHCa</i>	<i>DHCa+GOS/FOS</i>
Energía (Kcal)	395	395	395	395	395
Proteínas (g)	4	17	17	17	17
Lípidos (g)	7	7	7	7	7
Mezcla de sales libre de Ca (g)	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Vitaminas (g)	1	1	1	1	1
Colina (g)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Celulosa (g)	5	5	5	5	5
Dextrina			Para completar 100 g		
Ca (g)	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3
GOS/FOS® mixture (g)	--	--	5,3	--	5,3

*Vitaminas hidro y liposolubles (componentes individuales de Sigma, Missouri, USA). Ergocalciferol 200 UI%.

** Dextrina, agregada como fuente de carbohidrato para alcanzar 100g de dieta.

Diseño experimental

1. Crecimiento normal

Al destete, un total de 24 ratas macho fueron asignadas al azar a los 3 grupos estudiados (8 ratas por grupo), los cuales recibieron una de las dietas experimentales hasta los 40 días de edad (T=40).

Grupo Ca.5-40: AIN-93G contenía 0,5% de Ca

Grupo Ca.3-40: AIN-93G contenía 0,3% de Ca

Grupo Ca.P3-40: AIN-93G contenía 0,3% of Ca + 5,3% de la mezcla GOS/FOS® 9:1

2. Recuperación nutricional

Un total de 24 ratas machos al destete fueron asignadas al azar a los 3 grupos estudiados (8 ratas/grupo). Los grupos desnutridos fueron alimentados durante una semana con la dieta hipoproteica de mantenimiento, lo que limita el crecimiento. A continuación y hasta los 50 días de edad recibieron una de las siguientes dietas:

Grupo DCa.5-50: AIN-93G contenía 0,5% de Ca

Grupo DCa.P5-50: AIN-93G contenía 0,5% of Ca + 5,3% de la mezcla GOS/FOS® 9:1

En esta experiencia se evaluó conjuntamente un grupo control hasta los 50 días de edad. Dicho grupo (Ca.5-50) recibió desde el destete y hasta el final de la experiencia (T=50) la dieta AIN-93G que contenía 0,5% de Ca.

Parámetros zoométricos y de absorción

Desde el destete y hasta el final de las experiencias se registró la ingesta de alimentos y el peso y la longitud corporal (PC y LC, respectivamente) con una frecuencia de dos veces por semana. Se evaluó la ganancia de peso y longitud como la diferencia entre los valores finales y los valores al inicio de la experiencia. También fue evaluado el largo de la cola. Al final del estudio se determinaron el peso y la longitud de la tibia derecha (LT).

La absorción se evaluó por metodología de balance, tanto al comienzo de la experiencia (T=0) como al finalizar el estudio (T=40 y T=50). Para ello, los animales fueron colocados en jaulas metabólicas individuales de acero inoxidable; se registró durante 3 días consecutivos la ingesta de alimento y se recolectaron las heces. Las heces se secaron en estufa a 100 C°, se pesaron y fueron reducidas a polvo homogéneo en un molinillo de acero inoxidable. Con dichos parámetros se calculó la absorción aparente (Abs) (mg/d) y la Abs como porcentaje de la ingesta (Abs%) de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

- 1) Abs I - F
- 2) Abs % $\frac{I - F}{I} \times 100$

donde: I: ingesta de alimento; F: eliminación fecal.

La determinación de Ca, Mg y P en heces y dieta se realizó luego de digerir una alícuota de las muestras con HNO₃ concentrado en un sistema de microondas usando bombas Parr para la determinación de Ca, Mg y P.²²

El Ca se determinó mediante absorción atómica empleando cloruro de lantano (concentración de 6500 ppm) como supresor de interferencias.²³

El P y Mg se determinaron por colorimetría utilizando los métodos habituales de laboratorio y empleando un autoanalizador (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Determinaciones de lactobacilos y actividades enzimáticas en heces

A partir del destete y semanalmente se extrajeron heces frescas por estimulación anal, las cuales fueron inmediatamente transferidas a tubos estériles y homogenizadas formando una suspensión fecal por el agregado de una solución *buffer* fosfato 0,1M que contenía 0,5% de cisteína. Posteriormente, con el fin de cuantificar el desarrollo de colonias de lactobacilos, se realizaron diluciones sucesivas que se sembraron en medio de cultivo Man, Rogosa y Sharpe (MRS) (Britania, Argentina), selectivo y específico para lactobacilos y otras bacterias acidolácticas, utilizando la técnica de profundidad. La incubación se realizó en atmósfera microaerófila con 5-10% CO₂, a 35-37 °C durante 48 horas.

Los lactobacilos fueron identificados por el desarrollo de pequeñas colonias de color blanco-grisáceo, lisas o rugosas. El recuento total de colonias por placa se informó como unidad formadora de colonias (UFC) y se expresó como log₁₀ UFC por gramo de heces. La confirmación morfológica fue realizada mediante tinción de Gram.

Una segunda alícuota fue utilizada para determinar las actividades enzimáticas por gramo de heces de β-glucosidasa, β-glucuronidasa, triptofanasa y ureasa, provenientes de bacterias intestinales. La β-glucosidasa fue evaluada utilizando p-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (Sigma, USA) como sustrato y la β-glucuronidasa utilizando p-nitrofenil-β-D-glucurónido (Sigma, USA) como sustrato; la triptofanasa, utilizando triptófano como sustrato y la ureasa, utilizando urea como sustrato. Las reacciones fueron medidas en espectrofotómetro a 405 nm, 550 nm o 610 nm, respectivamente (Metrolab 2100, Argentina).²⁴⁻²⁹



Determinaciones de peso y pH del ciego

Luego del sacrificio se determinó el peso (Denver instrument, USA) y pH del ciego, este último directamente por inserción de un pHmetro calibrado (Adwa AD110, Hungría) en la luz cecal.

Determinaciones bioquímicas y biomecánicas en fémur

Los fémures fueron removidos luego del sacrificio y limpiados de todo resto muscular. El fémur izquierdo se secó 72 horas a 100 °C; se desengrasó con una mezcla de cloroformo-metanol (3:1); se secó y se evaluó el peso y la longitud con una balanza analítica y con un Vernier, respectivamente. Los fémures así tratados se mineralizaron con una mezcla de HCl- HNO₃ (1:1) hasta su completa disolución. Los contenidos de Ca, Mg y P se determinaron por los mismos métodos descritos previamente. El fémur derecho se utilizó para pruebas biomecánicas mediante el test de flexión de tres puntos en un equipo Instron 4411 de análisis universal de materiales. Se determinó fuerza máxima de fractura, rigidez ósea y módulo de elasticidad.

Determinaciones histológicas

Al final de la experiencia se extrajo la tibia derecha, la cual se fijó por inmersión en *buffer* formalina durante un período de 48 horas; se descalcificó con ácido etilen-diaminotetra- acético (EDTA) al 10% (pH 7,4) durante 30 días. Posteriormente se incluyó en parafina a 56-58 °C. Se realizaron cortes longitudinales de un espesor de entre 8 y 10 µm de la parte de hueso subcondral a nivel del tercio medio. Dichos cortes fueron teñidos con hematoxilina-eosina y microfotografiados (equipo AXIOSKOP®, Carl Zeiss) para realizar las medidas histomorfométricas en el área central del hueso metafisario. Por medio de la imagen digitalizada y utilizando el programa de com-

putación Image-Pro 4.5, se evaluaron el volumen óseo (BV/TV) (%) y el ancho del cartílago de crecimiento (GPC). Este último incluyó el ancho total del cartílago epifisario (GPC.Th) (µm) y el ancho del cartílago hipertrófico (HpZ.Th) (µm). Se realizaron 12 mediciones sobre rectas paralelas de orientación horizontal previamente trazadas entre dos puntos ubicados sobre los límites superior e inferior del área de estudio, distantes una de otra por 1,5 mm.

Densitometría ósea

Previo al sacrificio se midieron “*in vivo*” el contenido y la densidad mineral ósea (CMO y DMO, respectivamente) de esqueleto total (Et) bajo anestesia intraperitoneal (0,1 ml clorhidrato de ketamina/100 g PC, Holliday-Scott SA, Argentina + 0,02 ml de clorhidrato de xilacina, Xilacina, Lab Richmond Div. Veterinaria SA, Argentina). El equipo DXA utilizado consta de un software diseñado específicamente para evaluar pequeños animales (DPX Alfa, radiación Lunar Corp., Madison, WI).³⁰ Todas las ratas fueron analizadas utilizando el mismo tipo de exploración. La precisión del software fue evaluada por la medición de una misma rata cinco veces con reposición entre dos exploraciones en el mismo y en diferentes días. El coeficiente de variación (CV) fue de 0,9% para DMO de esqueleto total y del 3,0% para CMO. El análisis de las diferentes subáreas se realizó utilizando la imagen del animal visualizada en la pantalla de la computadora mediante operación manual delimitando una ventana específica (ROI) para cada segmento. El CV para DMO de columna lumbar (CL) fue del 1,8% y para tibia proximal (TP) fue del 3,5%. Todos los análisis fueron realizados por el mismo observador con el fin de reducir al mínimo la variación interobservador.³³

Determinaciones bioquímicas en suero

Al finalizar la experiencia se extrajo suero en ayunas. Las determinaciones de Ca, P y Mg

fueron realizadas por espectrometría de absorción atómica, con la misma metodología que la empleada para dietas y materia fecal. Las determinaciones de proteínas totales, albúmina y PCR ultrasensible fueron realizadas con un autoanalizador (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). La fosfatasa alcalina ósea (FAO), previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo, se determinó con el autoanalizador citado precedentemente. El telopéptido carboxilo terminal del colágeno Tipo I (sCTX) fue determinado por inmunoensayo (ELISA) de competición proteica (Rat-laps®, Osteometer BioTech, Herlev, Dinamarca o Crosslaps®, Nordic Bioscience Diagnostics A/S).³¹

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media \pm desvío estándar (DE).

La normalidad de las variables fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Los datos normales fueron

analizados mediante análisis de varianza (ANOVA) y aquellos que no presentaron distribución normal (desarrollo de lactobacilos) mediante la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos. Cuando se constató diferencia entre los distintos grupos se aplicó la prueba “a posteriori” de Bonferroni para determinar entre cuáles de los grupos se encontraban diferencias significativas. Los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS 19.0 para Windows (SPSS, Inc. Chicago, IL). Un valor de p inferior a 0,05 ($p < 0,05$) se consideró significativo.

Resultados

Parámetros zoométricos

Todos los animales permanecieron en buen estado de salud y no mostraron a lo largo de todo el estudio, al consumir la dieta con prebióticos, efectos adversos como diarrea. El consumo promedio de alimentos (g/día) no mostró diferencias significativas entre los grupos durante todas las experiencias (Tabla 2).

Tabla 2. Consumo, peso corporal, longitud corporal y longitud de tibia (media \pm DE).

	Ca.5-40	Ca.3-40 Crecimiento normal	Ca.P3-40	DCa.5-50	Ca.5-50 Recuperación nutricional	DCa.P5-50
Consumo diario (g)	12,4 \pm 1,3	11,5 \pm 1,7	12,6 \pm 1,2	13,6 \pm 1,7	12,9 \pm 1,8	13,2 \pm 2,1
Peso corporal (al destete) (g)	42,8 \pm 3,3	42,6 \pm 3,8	42,6 \pm 3,6	41,8 \pm 1,9	41,6 \pm 3,2	41,1 \pm 2,4
Peso Corporal (a la semana)(g)	80,5 \pm 6,9	78,2 \pm 6,3	75,7 \pm 7,0	81,7 \pm 5,3	40,8 \pm 2,8#	42,8 \pm 3,5##
Peso Corporal (al final del estudio)(g)	132,2 \pm 16,0	120,1 \pm 11,2	131,7 \pm 18,2	175,6 \pm 3,1	167,7 \pm 15,1#	169,7 \pm 13,7#,#
Ganancia de peso (g/d)	92,3 \pm 10,4	81,1 \pm 8,0*	97,2 \pm 12,8	134 \pm 5	126 \pm 17	129 \pm 13
Longitud Corporal (al destete) (cm)	11,9 \pm 0,1	11,8 \pm 0,3	11,7 \pm 0,5	12,0 \pm 0,2	11,6 \pm 0,4	11,7 \pm 0,3
Longitud corporal (a la semana) (cm)	14,5 \pm 0,5	14,1 \pm 0,6	14,1 \pm 0,6	14,5 \pm 0,42	12,1 \pm 0,3#	12,3 \pm 0,4#
Longitud corporal (al final del estudio)(cm)	17,8 \pm 0,7	16,7 \pm 0,7*	18,1 \pm 0,7**	20,3 \pm 0,8	16,8 \pm 0,6#	17,6 \pm 0,6#,,#
Ganancia en longitud corporal(cm)	5,8 \pm 0,6	5,1 \pm 0,7*	5,6 \pm 0,5**	8,3 \pm 0,9	5,6 \pm 1,0#	6,2 \pm 0,5#,,#
Ganancia longitud de la cola (cm)	5,3 \pm 0,4	5,7 \pm 0,3	5,3 \pm 0,6	5,9 \pm 1,5	6,1 \pm 0,9	6,0 \pm 1,0
Longitud de tibia(cm)	3,26 \pm 0,08	3,04 \pm 0,10*	3,22 \pm 0,09	3,41 \pm 0,09	3,19 \pm 0,14#	3,21 \pm 0,10#

Datos según Bonferroni luego de aplicar ANOVA. (*): $p < 0,01$ vs. DCa.5-50; (**): $p < 0,01$ vs. Ca.3-40; (#): $p < 0,01$: respecto de Ca.5-50 y (##): $p < 0,01$ respecto de DCa.5-50 y (α) $p < 0,05$ respecto de DCa.5-50.



1. Crecimiento normal.

A T=0 no existieron diferencias en el PC. A T=40, Ca.3-40 presentó el menor PC, aunque sin alcanzar diferencias significativas respecto de Ca.5-40 y de Ca.3 P-40 (Tabla 2).

A T=0 no existieron diferencias en LC. A T=40, Ca.3-40 presentó una LC significativamente menor que Ca.5-40. Sin embargo, el grupo Ca.3 P-40, que consumió prebióticos, a pesar del bajo aporte de Ca, presentó valores similares a Ca.5-40 y significativamente mayores que Ca.3-40 ($p<0,01$).

No existieron diferencias en la ganancia de longitud de la cola (Tabla 2).

Al final del estudio, Ca.3-40 mostró el menor valor en la longitud de la tibia sin alcanzar diferencias significativas con los demás grupos (Tabla 2).

2. Recuperación nutricional

A T=0 no existieron diferencias en el PC. Luego de recibir la dieta hipoproteica, como era de esperar, los grupos DCa.5-50 y DCa.P5-50 presentaron un PC menor que Ca.5 y Ca.3 de la misma edad ($p<0,01$), sin diferencias entre ellos. A T=50, DCa.5-50 y DCa.5P-50 presentaron un PC significativamente menor que Ca.5-50, pero superior a los grupos de 40 días de edad.

Un comportamiento similar se observó en la ganancia de PC (Tabla 2). A T=0 no existieron diferencias en LC. Luego de recibir la dieta hipoproteica, los grupos DCa.5-50 y DCa.P5-50 presentaron una LC menor que Ca.5 ($p<0,01$), sin diferencias entre ellos.

Al finalizar, la experiencia DCa.5-50 presentó una LC significativamente menor que Ca.5-50 ($p<0,01$).

El consumo de prebióticos aumentó la LC, por lo cual –a pesar del bajo aporte de Ca– los valores alcanzados por Ca.5P fueron significativamente mayores que Ca.3-40 ($p<0,05$), aunque aún permanecieron significativamente menores que Ca.5-50 ($p<0,01$).

Un comportamiento similar se observó en la LC. No existieron diferencias en la ganancia de longitud de la cola (Tabla 1).

Al final del estudio, DCa.5-50 alcanzó una longitud de tibia significativamente menor que Ca.5-50 ($p<0,01$) y el consumo de prebióticos no logró recuperar dicha longitud, por lo cual DCa.5P-50 mostró un valor similar a DCa.5P-40 y significativamente menor que Ca.5-50 ($p<0,01$) (Tabla 2).

Desarrollo de lactobacilos, pH y peso cecal y enzimas bacterianas

En los dos modelos estudiados, a T=0 todos los grupos presentaron similar desarrollo de lactobacilos y actividad bacteriana.

Sin embargo, a partir de la primera semana y hasta finalizar la experiencia, los grupos que consumieron la mezcla GOS/FOS® aumentaron en forma significativa la cantidad de colonias de lactobacilos y de β -glucosidasa al mismo tiempo que redujeron los niveles de β -glucuronidasa, triptofanasa y ureasa en comparación con las dietas libres de prebióticos (Tabla 3 y Figuras 1a y 1b).

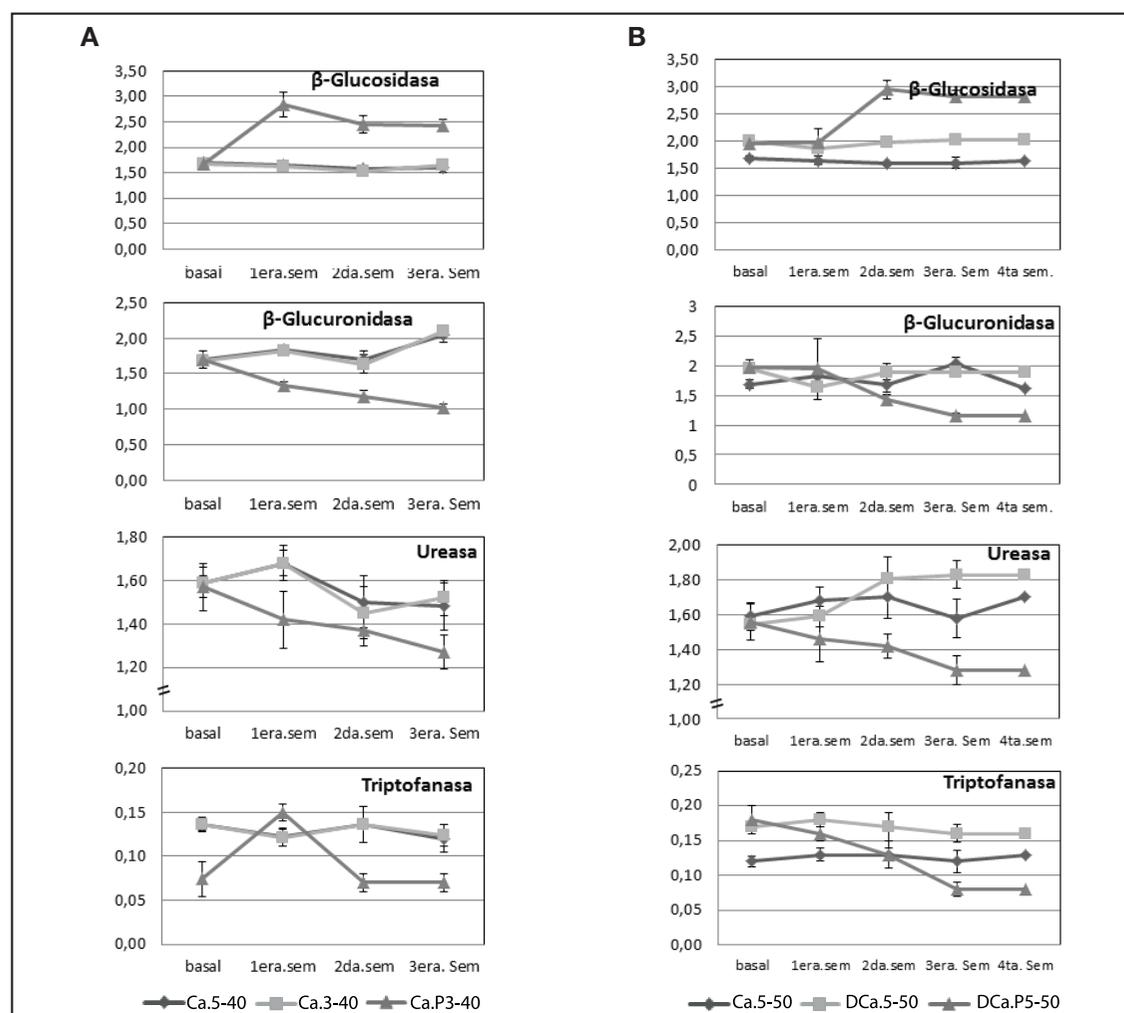
Asimismo, en los dos modelos de crecimiento estudiados, el pH cecal fue significativamente menor y el peso cecal fue significativamente mayor ($p<0,01$) en los grupos que consumieron la mezcla prebiótica (Tabla 3).

No se observaron diferencias en el peso del hígado, el bazo y los riñones (datos no mostrados).

Tabla 3. Análisis bacteriológico, peso y pH del ciego, y enzimas fecales.

	Ca.5-40	Ca.3-40	Ca.P3-40	DCa.5-50	Ca.5-50	DCa.P5-50
	Crecimiento normal			Recuperación nutricional		
Lactobacilos (T=0) (lg UFC/g feces)	5,5±0,1	5,5±0,1	5,4±0,2	5,4±0,1	5,4±0,1	5,5±0,2
Lactobacilos (T=50 o T=40) (lg UFC/g feces)	5,7±0,2	5,6±0,1	7,1±0,1*,**	5,6±0,2	5,2±0,2	7,3±0,3#, ##
pH del ciego	7,2±0,2	7,1±0,1	6,4±0,3	7,1±0,2	7,1±0,1	6,4±0,2
Peso del ciego(g)	1,3±0,2	1,3±0,1	2,1±0,1*,**	1,5±0,2	1,2±0,3	2,4±0,3#,##
β-glucosidasa (T=40 o T=50)	1,60±0,10	1,64±0,07	2,42±0,19*,**	1,64±0,14	2,03±0,10#	2,83±0,33#
β-glucuronidasa (T=40 o T=50)	2,04±0,10	2,10±0,08	2,04±0,10*,**	1,61±0,14	1,89±0,16#	1,16±0,13#,##
Ureasa (T=40 o T=50)	1,48±0,11	1,52±0,08	1,17±0,08*,**	1,40±0,15	1,83±0,16#	1,28±0,14#,##
Tryptophanasa (T=40 o T=50)	0,120±0,015	0,123±0,012	0,069±0,014*,**	0,109±0,009	0,138±0,013#	0,078±0,008#,##

Datos según Bonferroni luego de aplicar ANOVA. (*): p<0,01 vs. Ca.5-50; (**): p<0,01 vs. Ca.3-40; (#): p<0,01 respecto de Ca.5-50 y (##): p<0,01 respecto de DCa.5-50.



Figuras 1. Cambios en la actividad enzimática en Heces frescas. A: crecimiento normal y B: desnutrición



Evaluaciones bioquímicas en suero

En los dos modelos de crecimiento estudiado no se observaron diferencias significativas en los niveles de FAO, Ca, P, Mg, proteínas totales y albúmina. Durante el crecimiento normal, el CTX mostró niveles significativamente mayores en Ca.3-40 respecto de Ca.5-40, mientras que el consumo de prebióticos disminuyó el nivel sérico de este marcador de resorción, por lo cual los niveles

de CTX en Ca.P5-50 fueron significativamente menores que en Ca.3-40 ($p < 0,01$) pero aun significativamente mayores que en Ca.5-40 ($p < 0,01$). Durante la recuperación nutricional, los niveles de CTX del grupo DCa.5-50 fueron significativamente menores que los de Ca.5-50 ($p < 0,01$), en tanto que el consumo de prebióticos redujo aún más los niveles de CTX, por lo cual DCa.5P-50 mostró valores significativamente menores que Ca.5-50 ($p < 0,01$) (Tabla 4).

Tabla 4: Determinaciones bioquímicas al final de la experiencia.

	Ca.5-40	Ca.3-40	Ca.P3-40	DCa.5-50	Ca.5-50	DCa.P5-50
	Crecimiento normal			Recuperación nutricional		
FAO (UI/l)	85,0±8,2	84,5±6,0	89,1±3,2	74±9	87±12	81±13
CTX (ng/ml)	141±19	188±38*	154±12*,***	123±19	95±18#	107±10#,€
Ca (mg/dl)	10,2±0,3	9,5±0,3	9,7±0,3	10,3±0,3	10,2±0,6	9,8±0,9
P (mg/dl)	10,6±0,4	10,5±0,3	10,7±0,6	10,6±0,6	10,2±0,9	10,1±1,0
Mg (mg/dl)	2,6±0,2	2,6±0,3	2,7±0,1	2,5±0,3	2,4±0,1	2,5±0,3
Proteínas totales (mg/dl)	5,3±0,5	5,7±0,5	5,6±0,4	5,4±0,4	5,6±0,7	5,4±0,4
Albumina (mg/dl)	3,5±0,3	3,5±0,4	3,6±0,3	3,4±0,3	3,7±0,3	3,6±0,42
PCR ultra sensible (mg/dl)	0,28±0,04	0,26±0,06	0,27±0,08	0,31±0,08	0,41±0,05#	0,28±0,05€

Datos según Bonferroni luego de aplicar ANOVA. (*): $p < 0,01$ vs. Ca.5-50; (**): $p < 0,05$ vs. Ca.3-40; (#): $p < 0,01$: respecto de Ca.5-50 y (€): $p < 0,05$ respecto de DCa.P5-50.

Durante el crecimiento normal no existieron diferencias en los niveles de PCR ultrasensible.

Contrariamente, en el estudio de recuperación, dichos niveles fueron significativamente mayores en DCa.5-50 que en Ca.5-50, mientras que el consumo de prebióticos disminuyó dicho valor, por lo cual DCa.5P-50 mostró niveles significativamente menores que DCa.P5-50 ($p < 0,05$), sin diferencias con Ca.5-50.

Absorción aparente

En ambos modelos de crecimiento, a T=0 no existieron diferencias significativas en la Abs y % Abs de Mg y P. Durante el crecimiento normal, la ICa y la excreción fecal estuvieron relacionadas con el contenido de Ca de la dieta por lo cual Ca.3-40 mostró niveles significativamente menores que Ca.5-40 y DCa.P5-50 (32,1±3,0 vs. 53,8±4,3 y 50,7±3,7 mg/d, respectivamente; $p < 0,01$).

Al finalizar la experiencia, tanto en crecimiento normal como durante la recuperación nutricional se observó el mismo comportamiento. En el primer caso, el grupo Ca.3-40 mostró valores de ICa, CaF y AbsCa significativamente menores que Ca.5-40 ($p < 0,05$). El consumo de prebióticos redujo la excreción fecal respecto de Ca.3-40 y Ca.5-40, por lo cual aumentó la AbsCa aparente y el % AbsCa, aunque solo en esta última se observó diferencia significativa ($p < 0,01$) (Tabla 5).

Durante la recuperación nutricional, la reducción significativa en la excreción fecal de Ca del grupo DCa.P5-50 indujo un aumento significativo en la AbsCa aparente y en el %AbsCa respecto de Ca.5-50 y DCa.5-50 ($p < 0,01$) (Tabla 5).

Un aumento similar se pudo observar en la AbsP y Mg y en el % de AbsP y Mg por el consumo de prebióticos tanto durante el crecimiento normal como durante la recuperación nutricional (Tabla 5).

Tabla 5. Absorción de Ca, P y Mg al final de las experiencias.

	Ca.5-40	Ca.3-40	Ca.P3-40	DCa.5-50	Ca.5-50	DCa.P5-50
	Crecimiento normal			Recuperación nutricional		
Ingesta de Ca (mg/d)	85,5±7,1	47,2±4,8	52,2±1,6	84,1±8,3	82,9±5,5	81,7±6,2
Ca Fecal (mg/d)	18,8±4,7	6,3±1,5*	3,9±1,1*,**	21,5±2,9	21,0±0,7	12,5±0,6#, ##
Absorción de Ca (mg/d)	66,7±5,9	40,9±5,4*	48,8±1,9**	62,2±6,2	61,9±5,1	71,2±6,1#
Absorción de Ca (%)	78,3±2,1	86,7±3,7	93,5±2,1*,**	75,1±2,1	74,6±1,4	84,7±1,3#, ##
Ingesta de P (mg/d)	51,3±8,9	47,2±4,8	52,2±1,6	50,7±5,0	49,8±3,3	49,0±3,7
P fecal (mg/d)	10,6±1,6	9,4±2,5	3,5±1,0*,**	10,8±1,5	11,8±1,3	6,6±1,5#, ##
Absorción de P (mg/d)	40,6±2,0	37,8±5,4	48,8±1,8*,**	40,0±2,6	37,9±3,0	42,4±3,1
Absorción de P (%)	79,3±1,9	80,8±5,1	93,4±1,7*,**	79,5±2,7	76,2±2,1	86,5±2,4#, €
Ingesta de Mg (mg/d)	8,7±1,5	8,0±0,8	8,8±0,3	8,6±0,8	8,5±0,6	8,3±0,6
Mg fecal(mg/d)	3,6±0,6	3,1±0,9	1,6±0,6	3,8±0,3	3,6±0,2	2,1±0,2
Absorción de Mg (mg/d)	5,2±0,5	4,9±1,3	7,5±0,4	4,9±0,3	4,8±0,5	6,2±0,6
Absorción de Mg (%)	59,2±1,1	61,3±5,1	84,6±3,4	58,3±4,3	56,5±3,2	74,6±2,5

Datos según Bonferroni luego de aplicar ANOVA. (*): $p < 0,01$ vs. DCa.5-50; (**): $p < 0,05$ vs. Ca.3-40; (#): $p < 0,01$: respecto de Ca.5-50 ; (##): $p < 0,01$ respecto de DCa.5-50 y (€): $p < 0,05$ respecto de DCa.5-50.

Contenido mineral en fémur y parámetros densitométricos

Durante el crecimiento normal, el consumo de la dieta hipocálcica disminuyó el contenido de Ca y P en fémur respecto de la normocálcica ($p < 0,01$) y el consumo de prebióticos aumentó la cantidad de Ca y P en fémur res-

pecto de Ca.3-40 ($p < 0,05$) y alcanzó niveles similares a Ca.5-40. No se observaron diferencias en el contenido de Mg ni en la relación Ca/P en fémur (Tabla 6). Durante la recuperación nutricional, mientras DCa.5-50 mostró niveles de Ca y P significativamente menores que Ca.5-50 y DCa.P5-50 ($p < 0,01$), el consumo de prebióticos aumentó dichos niveles,



con lo cual DCa.P5-50 alcanzó un contenido de Ca y P en fémur significativamente mayor que DCa.5-50 ($p < 0,01$) y sin diferencias respecto de Ca.5-50 (Tabla 6). La relación Ca/P fue significativamente menor en DCa.5-50 respecto de Ca.5-50 y DCa.P5-50 ($p < 0,01$), los que no mostraron diferencias entre ellos.

Los niveles de Mg en DCa.5 fueron significativamente menores que en DCa.5-50 ($p < 0,01$) y el consumo de prebióticos no aumentó la cantidad de Mg depositada en hueso, con lo cual DCa.P5-50 mostró niveles similares a DCa.5-50, pero significativamente menores respecto de Ca.5-50 ($p < 0,01$) (Tabla 6).

Tabla 6: Contenido mineral en fémur, parámetros densitométricos, histomorfométricos y biomecánicos al final de las experiencias.

	Ca.5-40	Ca.3-40	Ca.P3-40	DCa.5-50	Ca.5-50	DCa.P5-50
	Crecimiento normal			Recuperación nutricional		
Ca en fémur (mg/g)	117,0±2.6	102,4±0,3*	121,0±3,2**	126,7±1,8	98,7±4,8#	120,0±4,6##
P en fémur (mg/g)	70,0±1,1	60,9±1,3*	70,2±1,6**	75,7±1,4	61,7±3,0#	71,9±2,8##
Mg en fémur (mg/g)	1,34±0,03	1,18±0,03	1,32±0,02	1,43±0,06	1,21±0,05#	1,22±0,07#
Relación Ca/P en femur	1,67±0,01	1,68±0,03	1,70±0,03	1,67±0,04	1,60±0,01#	1,67±0,01##
CMO/PC esqueleto total (g/100 g BW)	1,77±0,12	1,41±0,18*	1,73±0,23**	2,22±0,18	2,01±0,11#	2,18±0,13##
DMO esqueleto total (mg/cm²)	224±6	222±5	226±7	258±15	258±15	259±17
DMO de columna lumbar (mg/cm²)	185±8	182±6	181±9	175±11	166±11	171±13
DMO de tibia proximal (mg/cm²)	169±4	158±3*	165±2**	179±8	169±6#	178±7##
Volumen óseo (BV/TV) (%)	27,5±2,5	20,6±1,7*	27,1±2,7**	33,0±3,7	26,8±5,3#	30,7±5,2##
Longitud total cartilago crecim. (GPC.Th) (µm)	525±40	463±30*	511±56**	512±43	490±38#	505±49##
Long. cartilago hipertr. (HpZ.Th) (µm)	243±4	225±7*	232±20**	297±23	234±42#	255±58##
Fuerza de fractura (N)	46,4±3,6	35,6±2,9*	39,5±3,8*	54,6±4,8	32,8±4,1#	35,3±3,1##
Rigidez ósea (N/mm)	103±10	89±4*	98±11**	119±14	74±6#	94±5##,€
Módulo de Elasticidad (Mpa)	623±17	416±24*	558±31**,**	760±19	516±35#	709±26##,€

Datos según Bonferroni luego de aplicar ANOVA. (*): $p < 0,01$ vs. Ca.5-40; (**): $p < 0,05$ vs. Ca.3-40; (#): $p < 0,01$: respecto de Ca.5-50; (##): $p < 0,01$ respecto de DCa.5-50 y (€): $p < 0,05$ respecto de DCa.5-50.

Como se esperaba, el CMO expresado por PC mostró en ambos modelos de crecimiento estudiados un comportamiento similar al contenido de Ca en fémur ($p < 0,01$).

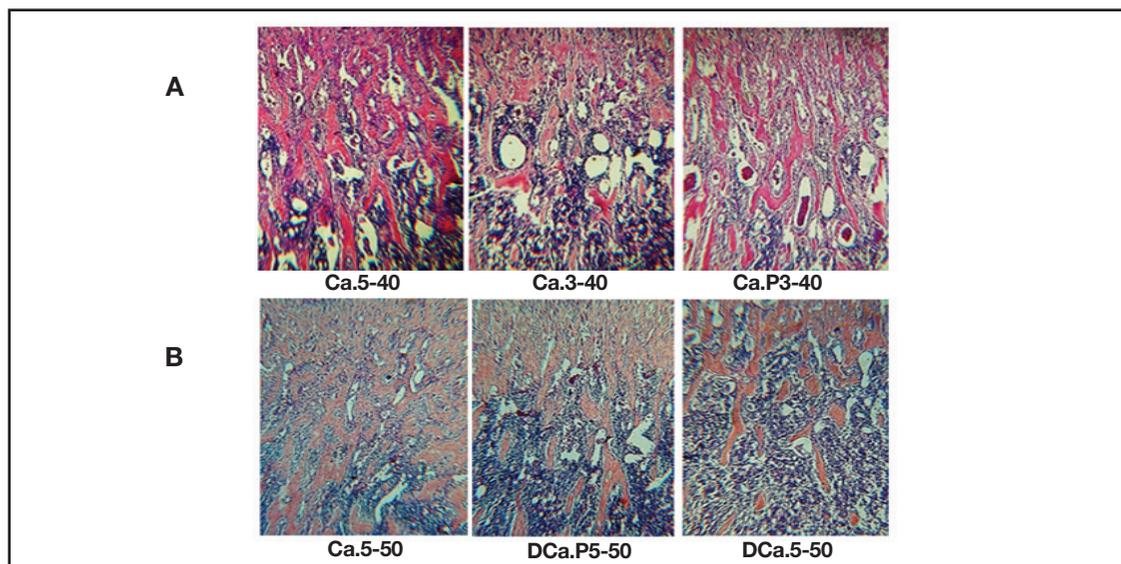
La DMO de esqueleto total en ambos modelos de crecimiento estudiados no mostró diferencia significativa entre los grupos. Durante el crecimiento normal, la DMO de columna lumbar no mostró diferencias significativas, mientras que la DMO de tibia pro-

ximal fue significativamente menor en el grupo Ca.3-40 respecto de Ca.5-40 ($p < 0,05$). El consumo de prebióticos aumentó dicho parámetro, por lo que DCa.P5-50 mostró niveles significativamente mayores que Ca.3-40 pero similares a Ca.5-40 (Tabla 6).

En ambos modelos de crecimiento, el BV/TV%, el GPC.Th y el HpZ.Th mostraron un comportamiento similar al CMO del esqueleto total (Tabla 6).

En las Figuras 2a y 2b se muestran los cortes histológicos del tercio medio de la tibia distal donde fue evaluado el volumen óseo de los grupos estudiados. Se puede observar la reducción en el número de tra-

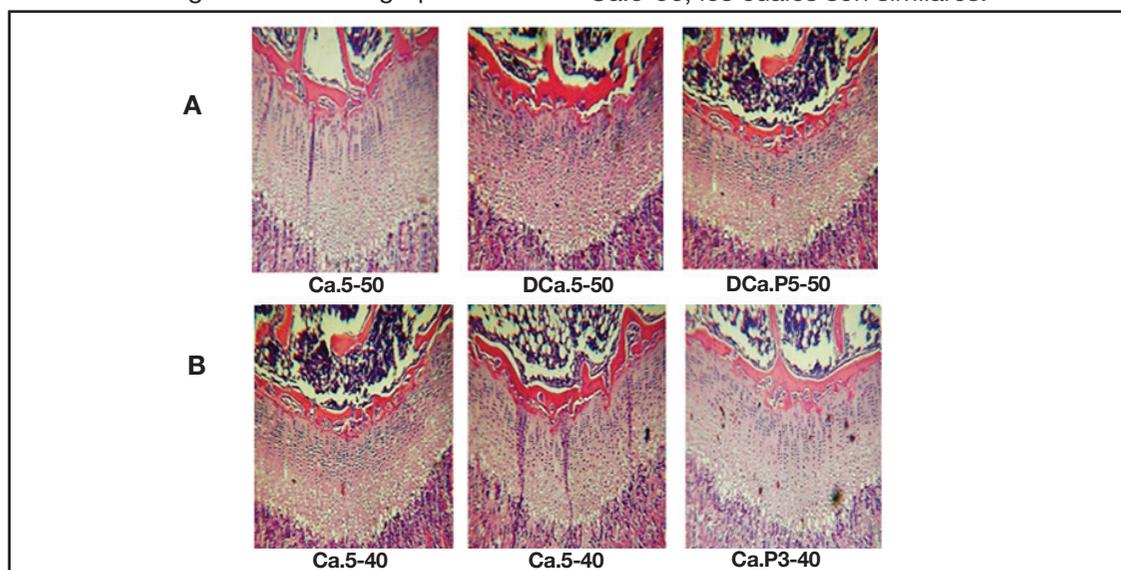
béculas en el grupo Ca.3-40 de crecimiento normal y de DCa.5 de recuperación nutricional; al mismo tiempo se puede observar la similitud entre los grupos Ca.5-40 y Ca.5P y entre DCa.5P y Ca.5-50.



Figuras 2. Histología del tercio medio de tibia proximal sobre hueso decalcificado. La tinción con hematoxilina-eosina muestra las trabéculas en color rojo (aumento x 50). A: Crecimiento normal y B: Recuperación nutricional

En la Figuras 3a y 3b se muestra el corte histológico donde fue evaluada la longitud del cartílago de crecimiento. Dichas figuras muestran la longitud menor del grupo Ca.3-40

respecto de Ca.5-50 y DCa.5-50, los cuales son similares, y al mismo tiempo la menor longitud de DCa.5-50 respecto de DCa.P5-50 y Ca.5-50, los cuales son similares.



Figuras 3. Histología del cartílago de crecimiento en hueso decalcificado. La tinción con hematoxilina-eosina permite distinguir la zona proliferativa de la hipertrófica. (Aumento x 50). A: Crecimiento normal y B: Recuperación nutricional



Pruebas biomecánicas

La Tabla 6 muestra los valores biomecánicos de los grupos estudiados. En ambos tipos de estudio, el consumo de prebióticos no afectó la fuerza de fractura (Ca.3-40 vs. Ca.P3-40 y DCa.5-50 vs. DCa.P5-50, respectivamente). En el caso de crecimiento normal, Ca.3-40 mostró un módulo de elasticidad significativamente menor que Ca.5-40 ($p < 0.01$), mientras que el consumo de prebióticos aumentó dicho parámetro, por lo cual DCa.P5-50 mostró niveles significativamente mayores que Ca.3-40 ($p < 0,01$) y similares a Ca.5-40. En el grupo de desnutridos, DCa.5-50 mostró valores de módulo de elasticidad significativamente menores que Ca.5-50; el consumo de prebióticos aumentó dicho valor respecto de DCa.5-50 ($p < 0,01$) aunque aún presentó valores significativamente menores que Ca.5-50 ($p < 0,05$). Durante el crecimiento normal, Ca.3-40 mostró una rigidez ósea significativamente menor que Ca.5-40 ($p < 0,01$), el consumo de prebióticos aumentó dicho valor respecto de DCa.5 ($p < 0,01$) aunque aun presentó valores significativamente menores que Ca.5-50 ($p < 0,05$). Un efecto similar se observó en el estudio de recuperación nutricional (Tabla 6).

Discusión

Los resultados del presente estudio evidencian que la mezcla de GOS de cadena corta y FOS de cadena larga (GOS/FOS®), en la proporción 9:1, favorece la absorción de Ca, P y Mg y la retención mineral en hueso, beneficiando el desarrollo del cartílago de crecimiento y las propiedades biomecánicas del hueso. Durante el crecimiento normal, el grupo que consumió la mezcla prebiótica en el contexto de la dieta hipocálcica mostró valores de parámetros óseos similares a los observados en el grupo que consumió la dieta recomendada normocálcica (0,5% de Ca), sin el agregado de la mezcla prebiótica. Este hallazgo confirma el efecto benéfico de la mez-

cla de GOS/FOS® utilizada ante el insuficiente aporte nutricional de Ca, condición cada vez más extendida a nivel mundial, independientemente de la edad y el nivel socioeconómico.

El efecto de la mezcla prebiótica también se evidenció durante la recuperación nutricional ya que favoreció la absorción intestinal de Ca y P, sin aumentar el consumo de dichos nutrientes por encima de sus requerimientos nutricionales. Un hallazgo importante durante la recuperación nutricional fue que la mayor parte de los parámetros óseos estudiados aumentaron hasta alcanzar valores similares a aquellos observados en los animales bien nutridos de la misma edad. Por ello se puede concluir que la mezcla prebiótica suministró al hueso una cantidad extra para hacer frente al crecimiento acelerado producto de la recuperación.

Durante el crecimiento normal, todos los animales mostraron una ganancia de peso similar a pesar del diferente aporte de Ca. El consumo de prebióticos no tuvo efecto sobre el peso corporal. Durante la recuperación nutricional, la ganancia de peso fue similar durante el período en el que fueron alimentados con la dieta normocálcica. En este grupo, el consumo de prebióticos tampoco ejerció efecto alguno sobre el peso corporal. Este resultado no es inesperado debido a que las dietas estudiadas eran isocalóricas, y el consumo de alimentos fue similar en los distintos grupos, debido a que la rata consume en términos de requerimientos energéticos.³²

Contrariamente, en los dos estudios realizados, el consumo de prebióticos influyó positivamente la ganancia de longitud corporal, que se encuadraría dentro del efecto beneficioso ejercido sobre el desarrollo del cartílago de crecimiento. Durante el crecimiento normal, los animales que consumieron la mezcla prebiótica y dieta hipocálcica lograron alcanzar el valor observado en aquellos que consumieron la dieta normocálcica, sin prebióticos. Durante la recuperación nutricional, el consumo de la mezcla prebiótica, si bien

ejerció un efecto positivo, no logró recuperar por completo la longitud al compararlos con los animales bien nutridos de la misma edad. Estos resultados no fueron totalmente inesperados ya que, de acuerdo con estudios previos realizados por integrantes del grupo, se debería aumentar el nivel de proteínas para lograrlo en un período de recuperación tan corto como el utilizado en este estudio.³³

Si bien se tenía conocimiento de dicha problemática, no se consideró oportuno introducir una variable adicional al estudio, lo cual enmascararía el efecto que se quería recalcar respecto del efecto de la mezcla prebiótica sobre la salud ósea.

Varios estudios previos determinaron que la mezcla prebiótica utilizada en el presente trabajo experimental se asemeja respecto del tamaño de distribución molecular a la fracción neutra de oligosacáridos de la leche humana.³⁴ También se ha demostrado que la mezcla estimula el crecimiento y la actividad metabólica de *lactobacilos* y *bifidobacterias* en niños prematuros, en aquellos nacidos a término o durante el período de lactancia. Por ello el consumo de la mezcla prebiótica da lugar al mismo patrón de producción de AGCC, los cuales reducen el pH fecal, tal como se ha observado en niños.³⁴⁻³⁶ Sin embargo, la importancia del presente estudio experimental radica en el efecto de la mezcla prebiótica sobre la absorción mineral y la salud ósea durante el crecimiento normal o producto de una recuperación nutricional. Diversos estudios han demostrado el aumento en la absorción de Ca, P y Mg por el consumo de una dieta que contiene FOS u otros tipos prebióticos^{34,37-41} El efecto de estos alimentos funcionales radica en que, si bien la mayor absorción de dichos minerales se produce en el intestino delgado si se mantienen en solución, también es posible su absorción a nivel de colon y ciego. En nuestro estudio se observó que la mezcla prebiótica utilizada incrementó la absorción de Ca, P y Mg en aproximadamente el 12%, en ambos modelos de crecimiento es-

tudiados. Los mecanismos responsables de tal efecto estarían relacionados con el aumento del trofismo del colon y ciego, y con una disminución del pH.⁴² Ambos efectos fueron observados en el presente estudio, en forma directa o indirecta. Por un lado, el peso del ciego mostró un incremento notable al igual que la disminución en el pH cecal respecto de los grupos que no consumieron la mezcla prebiótica. Este último efecto sería producto de la liberación de AGCC que acidifican el medio debido a la fermentación de dichos compuestos por bacterias ácido-resistentes tales como *bifidobacterias* y *lactobacilos*.³⁸ La disminución del pH favorece, por competencia, el crecimiento de bacterias benéficas o probióticos como los *lactobacilos*.⁴¹ El incremento en el desarrollo de tales microorganismos fue confirmado en el presente estudio. Asimismo, el cambio en la actividad bacteriana sugiere una modificación de la flora colónica hacia bacterias benéficas. Si bien no hemos evaluado la producción de AGCC y la proliferación de las células cecales, el aumento en el peso cecal y la disminución en el pH sugieren indirectamente que ambos mecanismos participaron del aumento en la absorción de Ca, P y Mg observado en el presente estudio.

La mayor absorción de estos 3 minerales favoreció la disponibilidad para su utilización en los distintos procesos fisiológicos en que ellos se encuentran involucrados. Respecto del Ca y P, el mayor porcentaje de ambos se encuentra en hueso, por eso se puede hipotetizar que el aumento en la absorción suministró la cantidad extra de ambos minerales, necesaria para incrementar la mayoría de los parámetros óseos asociados a la calidad del hueso.^{17,43}

En este sentido, en ambos modelos experimentales no solo se observó un mayor contenido de ambos minerales en fémur por el consumo de la mezcla prebiótica sino también se evidenció un aumento en la masa ósea del esqueleto total, en la DMO de tibia proximal, en el volumen óseo del tercio medio de la tibia



proximal y ciertos parámetros de la estructura ósea. El consumo de prebióticos no modificó la DMO de columna o de esqueleto total. En el primer caso, si bien la tibia proximal y la columna presentan un mayoritario porcentaje de hueso trabecular, el diferente comportamiento observado en el presente estudio respecto de la densidad ósea se debe a que en cuadrúpedos, y en especial en la rata, la tibia soporta una carga mecánica superior a la columna que añadiría un efecto beneficioso sobre la DMO. Respecto del esqueleto total, se debe recordar que un 80% del esqueleto está constituido por hueso cortical, metabólicamente menos activo que el trabecular. Sin embargo, cierto beneficio pudo observarse en el hueso cortical ya que la mezcla prebiótica introdujo mejoras tanto en las propiedades estructurales como materiales del hueso como la rigidez y mineralización del tejido. Además del mayor aporte de minerales también se debe aclarar que el consumo de prebióticos redujo en ambos modelos experimentales el proceso de resorción evidenciado por los menores niveles séricos observados en el CTX. Esta disminución sería responsable del incremento en la masa ósea y densidad de hueso trabecular, metabólicamente más activo. Por otra parte, además del efecto positivo observado en la retención ósea y en la calidad del hueso formado, la ganancia en el crecimiento corporal observado por el consumo de la mezcla prebiótica en ambos modelos estuvo acompañada por un incremento en la longitud de la tibia y de la zona hipertrófica del cartílago de crecimiento. Este hecho evidencia un efecto beneficioso sobre el crecimiento a pesar del bajo aporte de Ca en el modelo de crecimiento normal y de la detención del crecimiento producida en el modelo de desnutrición proteica. Respecto del Mg, se ha señalado que el Mg soluble en el ciego se encuentra inversamente relacionado con la ingesta de Ca.³³ Asimismo se ha postulado que el Ca podría interactuar con el Mg y disminuir su absorción intestinal.^{16,37} En el presente estudio, la absor-

ción de Mg se vio incrementada por el consumo de la mezcla prebiótica en ambos modelos de crecimiento utilizados. En tal sentido se debe recordar que los oligosacáridos de cadena corta inducen selectivamente la fermentación bifidogénica en el colon proximal, mientras que los de cadena larga, los cuales son fermentados más lentamente, pueden mantener la actividad metabólica de la flora en las partes más distales del colon.³⁸ La mezcla prebiótica utilizada contiene ambos tipos de oligosacáridos, por lo cual la fermentación tendría lugar a lo largo de todo el intestino, favoreciendo simultáneamente la absorción de Ca y Mg. Respecto de la biodisponibilidad del Mg, se debe recordar que es un mineral fundamentalmente intracelular que participa de distintas vías de señalización o como cofactor enzimático en la síntesis de proteínas y de nucleótidos. En el hueso su función radica en inhibir el crecimiento cristalino para mantener el tamaño adecuado de los cristales de hidroxiapatita que asegure el cumplimiento de las funciones biomecánicas. Esto podría explicar el hecho de que, a pesar de una mayor absorción intestinal de Mg, su contenido del mineral a nivel óseo no aumentó significativamente. Sin embargo, se observó un aumento en las funciones biomecánicas del fémur, lo que indirectamente sugiere que su presencia contribuyó a que se produjera una adecuada mineralización del tejido.

Una limitación del presente estudio es que la excreción urinaria no fue evaluada. Este parámetro podría haber clarificado el efecto sobre la reabsorción de Mg y con ello en su biodisponibilidad. Sin embargo, el diseño del presente estudio no incluyó estudios de balance que solo evidenciarían el efecto de la mezcla prebiótica sobre el metabolismo fosfocálcico durante un período de tiempo corto. En cambio, la retención de estos minerales en fémur, las medidas de densidad, histológicas y biomecánicas son más adecuadas para observar el impacto del consumo a largo plazo de la mezcla prebiótica utilizada.

Conclusiones

Bajo nuestras condiciones experimentales es posible concluir que la suplementación de una dieta hipocálcica durante el crecimiento normal o normocálcica durante la recuperación nutricional con la mezcla prebiótica de GOS/FOS® utilizada en el presente estudio incrementa la mineralización, densidad y estructura del hueso debido a un incremento en las absorciones colónicas de Ca, Mg y P. Dicho aumento estuvo relacionado directa o indirectamente con el aumento de la microflora láctica responsable del descenso de pH observado y con el trofismo colónico, lo cual podría mejorar la salud ósea y favoreciendo la adquisición del PMO.

Agradecimientos: se agradece la ayuda brindada por la técnica de laboratorio Julia So-moza y por los técnicos de Bioterio Ricardo Orzuza y Cecilia Mambrin.

Este estudio fue parcialmente financiado por el subsidio PIP-CONICET 0004 con el apoyo de la Universidad de Buenos Aires y ® N.V.Nutricia.

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

(Recibido: febrero 2015.
Aceptado: marzo 2015)

Referencias

1. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem* 2012; 45:936-42.
2. Schettler AE, Gustafson EM. Osteoporosis prevention starts in adolescence. *J Am Acad Nurse Pract*. 2004; 16:274-82.
3. Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. Changes in calcium intake and association with beverage consumption and demographics: comparing data from CSFII 1994-1996, 1998 and NHANES 1999-2002. *J Am Coll Nutr* 2006; 25:108-16.
4. Greer FR, Krebs NF. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117:578-85.
5. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010; 140: 817-22.
6. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). La alimentación de los niños menores de 2 años. Ministerio de Salud, ENNyS; 2000-2009. <http://www.msal.gov.ar>
7. Kogan L, Abeya Gilardón E, Mangiolavori G, Bilibieri A, Zeni SN. Calcium intake and its relationship to overweight and obesity. Data obtained from the National Survey of Nutrition and Health (ENNyS). *Bone* 2009; 45:S150 [Abstract].
8. Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol* 2001; 26 Suppl 1:S153-66.
9. Bonjour JP. Protein intake and bone health. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81:134-42.
10. Reichling TD, German RZ. Bones, muscles and visceral organs of protein-malnourished rats (*Rattus norvegicus*) grow more slowly but for longer durations to reach normal final size. *J Nutr* 2000; 130:2326-32.
11. Farnum C, Lee A, O'Hara K, Wilsman N. Effect of short-term fasting on bone elongation rates: an analysis of catch-up growth in young male rats. *Pediatr Res* 2003; 53:33-41.
12. Younes H, Demigné C, Rémésy C. Acidic fermentation in the caecum increases absorption



- of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Br J Nutr* 1996; 75:301-14.
13. Lidestri M, Agosti M, Marini A, Boehm G. Oligosaccharides might stimulate calcium absorption in formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92:91-2.
 14. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401-12.
 15. Flint HJ. Prokaryote diversity in the human GI tract. In: Logan N, Lappin-Scott H, Oyston P (eds). *Prokaryotic Diversity: Mechanisms and Significance*. Society for General Microbiology Symposium no. 66, Warwick April 2006, pp. 65-90: Cambridge: Cambridge University Press.
 16. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002; 87:S145-51.
 17. Pérez-Conesa D, López G, Ros G. Effects of probiotic, prebiotic and symbiotic follow-up infant formulas on large intestine morphology and bone mineralization in rats. *J Sci Food Agric* 2007; 87:1059-68.
 18. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:471-6.
 19. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S120-7.
 20. Romeo J, Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp* 2010; 25:341-9.
 21. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr. GC. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *J Nutr* 1993; 123:1939-51.
 22. Sapp RE, Davidson SD. Microwave digestion of multicomponent foods for sodium analysis by atomic absorption spectrometry. *J Food Sci* 1991; 56:1412-4.
 23. Perkin Elmer Corp. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Norwalk, CT: Perkin Elmer Corp., 1971.
 24. Gutmann I, Bergmeyer HU. Urea. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press Bergmeyer HU 1974; 1791-4.
 25. Kim DH, Kang HJ, Kim SW, Kobayashi K. pH-inducible beta-glucuronidase and beta-glucosidase of intestinal bacteria. *Chem Pharm Bull* 1992; 40:1967-9.
 26. Kim DH, Lee JH, Bae EA, Han MJ. Induction and inhibition of indole of intestinal bacteria. *Arch Pharm Res* 1995; 18:351-3.
 27. Park SH, Kim YA, Chung MJ, Kang BY, Ha NJ. Inhibition of proliferation by anti-microbial peptide isolated from *Pediococcus pentosaceus* and *Lactobacillus spp.* in colon cancer cell line (HT-29, SW 480 and Caco-2). *J Environ Toxicol* 2007; 22:65-71.
 28. An HM, Baek EH, Jang S, et al. Efficacy of *Lactic Acid Bacteria* (LAB) supplement in management of constipation among nursing home residents. *Nutr J* 2010; 9:5.
 29. Lee do K, Park SY, Jang S, et al. The combination of mixed lactic acid bacteria and dietary fiber lowers serum cholesterol levels and fecal harmful enzyme activities in rats. *Arch Pharm Res* 2011; 34:23-9.
 30. Mastaglia SM, Pellegrini GG, Mandalunis P, Gonzales Chaves MMS, Friedman SM, Zeni SN. Vitamin D insufficiency reduces the protective effect of bisphosphonate on ovariectomy induced bone loss in rats. *Bone* 2006; 39:837-44.
 31. Zeni SN, Gómez-Acotto C, Di Gregorio S, Mautalen C. Differences in bone turnover and skeletal response to thyroid hormone treatment between estrogen-depleted and repleted rats. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:173-7.
 32. Coates ME. The influence of the diet of laboratory animals on experimental research in Laboratory animal studies in the quest of health and knowledge. Rothschild HA, Rosenkranz A, Moura Duarte FA. Ed. ICLAS-CEMIB-FESBE Scientific Meeting. Aguas de Lindoia, SP, Brazil, 1986. p.13-21.

33. Portela ML, Zeni SN, Rio M. Theory about inter-relationship between macromineral nutrient and growth rate during recovery from undernutrition. *Medical Hypothesis* 1985; 18:129-34.
34. Brommage R, Binacua C, Antille S, Carrié AL. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J Nutr* 1993; 123:2186-94.
35. Boehm G, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91:64-7
36. Fanaro S, Boehm G, Garssen J, et al. Galactooligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review. *Acta Paediatr* 2005; 94:22-6.
37. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:36-42.
38. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:291-5.
39. Ohta A, Motohashi Y, Ohtsuki M, Hirayama M, Adachi T, Sakuma K. Dietary fructooligosaccharides change the concentration of calbindin-D9k differently in the mucosa of the small and large intestine of rats. *J Nutr* 1998; 128:934-9.
40. Younes H, Coudray C, Bellanger J, Demigné C, Rayssiguier Y, Rémésy C. Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br J Nutr* 2001; 86:479-85.
41. Kruger MC, Brown KE, Collett G, Layton L, Schollum LM. The effect of fructooligosaccharides with various degrees of polymerization on calcium bioavailability in the growing rat. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228:683-8.
42. Weaver CM, Martin BR, Nakatsu CH, et al. Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. *J Agric Food Chem* 2011; 59:6501-10.
43. Lavanda I, Isay Saad SM, Lobo A, Colli C. Prebióticos y su efecto en la biodisponibilidad del calcio. *Rev Nutr* 2011; 24:333-44.



ACTUALIZACIONES / Reviews

OSTEOPOROSIS EN NIÑOS DISCAPACITADOS POR TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Cristina Tau*

Médica Pediatra, especialista en Metabolismo Cálculo y Óseo

Resumen

De las osteoporosis secundarias a enfermedades crónicas, la de los pacientes que padecen discapacidad por trastornos neurológicos es un importante problema de la salud pediátrica. Los pacientes padecen de inmovilización prolongada, trastornos nutricionales, influencia medicamentosa y trastornos hormonales que causan disminución de la masa ósea y fracturas. El pediatra debe considerar la prevención y el tratamiento de la enfermedad ósea, siendo necesario mejorar principalmente el estado nutricional y la movilización. La hipercalcemia también se ha observado en estos pacientes, pero su prevalencia y etiología aún no han sido bien comprendidas. Se requiere una continua investigación para mejorar la salud ósea en este grupo de niños. Debe monitorizarse la masa ósea en el momento de la presentación y durante el crecimiento, con especial atención a la talla y la maduración esquelética para interpretar los resultados de la densitometría ósea. Los fármacos que reciben estos pacientes que son tóxicos para el esqueleto deben usarse con moderación. Si a pesar de estas consideraciones la masa ósea está disminuida, y coexisten fracturas, deberá considerarse el tratamiento con agentes antiosteoporóticos como bifosfonatos.

Palabras claves: osteoporosis en niños, enfermedades neurológicas, baja masa ósea

Summary

OSTEOPOROSIS IN CHILDREN WITH PHYSICAL DISABILITIES IN NEUROLOGICAL DISORDERS.

Osteoporosis following chronic diseases in children, such as physical disabilities and neurological disorders, is an important health problem in pediatrics. Prolonged immobilization, nutritional disorders, medications, and hormonal alterations may cause low bone mass and fractures. The pediatrician should consider prevention and treatment of the bone disease, with emphasis on the improvement of the nutritional status and immobilization. Hypercalcemia has often been observed, but prevalence and etiology are not well understood. Continuing research is necessary to improve bone health in this group of children. Bone mass has to be studied at presentation and during the growth period, with special attention to height and skeletal maturation in order to explain DXA results. Drugs that are toxic for the bone should be used with moderation. If in spite of these considerations, bone mass is low and fractures occur, treatment with bisphosphonates should be evaluated.

Key words: osteoporosis in children, neurological disorders, low bone mass

* Dirección electrónica: cristinatau1@yahoo.com.ar

Introducción

Los niños afectados de alteraciones neurológicas motoras severas padecen de osteoporosis de causa multifactorial. Estos pacientes tienen dolores crónicos y fracturas por traumatismos mínimos, además de las dificultades ortopédicas quirúrgicas y contenciones posoperatorias que retardan la carga corporal. Como consecuencia, se produce un impacto negativo sobre la calidad de vida que induce un costo de salud no despreciable.¹ La inmovilización prolongada, el estado nutricional, la ingesta de calcio inadecuada, el uso de fármacos antiepilépticos y la baja exposición solar² contribuyen al estado esquelético de estos niños.³ Sin embargo, el manejo adecuado de la osteoporosis mejora la calidad de vida de estos pacientes.

Definición

La osteoporosis es definida por la Organización Mundial de la Salud como un trastorno esquelético caracterizado por disminución de la masa ósea con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que deriva en fragilidad ósea y fracturas.

La osteoporosis en niños y adolescentes permanece como un diagnóstico clínico definido por fracturas y disminución de la masa ósea. La presencia de fracturas por traumatismos leves en niños aparentemente sanos puede deberse a trastornos con disminución de la masa ósea.

La posición oficial de la Sociedad de Densitometría Internacional define osteoporosis en niños ante la presencia de 1 o más fracturas con compresiones vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo. En ausencia de fracturas con compresiones vertebrales, el diagnóstico de osteoporosis está indicado por la historia de fracturas (dos o más fracturas de huesos largos a la edad de 10 años, o tres o más fracturas a cual-

quier edad hasta los 19 años), y el Z-score del contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) ≤ -2.0 . Sin embargo, el CMO y la DMO ≥ -2 DS no excluye osteoporosis ni riesgo de fracturas.⁴ El diagnóstico de osteoporosis en pediatría, a diferencia del adulto, no debe basarse solo por el criterio de la densitometría ósea (DXA), ni debe utilizarse el término osteopenia: es más apropiado referirse a "disminución de la densidad mineral ósea".⁵

Las causas de osteoporosis en pediatría son múltiples. Pueden ser primarias por defecto intrínseco óseo, como la osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) y la osteogénesis imperfecta (OI), y secundarias a condiciones y/o tratamientos médicos como los trastornos neuromusculares: parálisis cerebral, lesión espinal y espina bífida, distrofia muscular de Duchènne, atrofia espinal, neurodiscapacidad de origen desconocido, miastenia gravis. Otras causas son las enfermedades reumatológicas, inmunológicas, gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicas, errores innatos del metabolismo, hematológicas, oncológicas, por trasplante de órganos, infecciosas, y iatrogénicas por medicamentos tales como glucocorticoides, metotrexato, ciclosporina, anticonvulsivantes, anticoagulantes, radioterapia, acetato de medroxiprogesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), terapia anti-supresiva y levotiroxina.^{6,7}

Epidemiología, etiología y patogenia

La fuerza muscular desempeña un papel esencial en el desarrollo esquelético. El aumento de la fuerza mecánica muscular estimula el crecimiento y desarrollo óseo para que el esqueleto sea más fuerte y estable y no solamente más pesado por acumulación de mineral. En los pacientes pediátricos con trastornos neuromusculares, la inmoviliza



ción prolongada genera atrofia muscular por desuso y disminución de la masa ósea con producción de fracturas en 5 a 30% de los pacientes, con dolor óseo y discapacidad adicional.^{8,9} El contenido mineral óseo se encuentra más disminuido en los miembros afectados y en pacientes no ambulatorios. Por ejemplo, en la parálisis cerebral, la forma espástica más común, a menudo con hemiplejía y diaplejía, los pacientes tienen dolores, fracturas principalmente en los huesos largos, diáfisis femorales y supracondíleas, fracturas vertebrales, escoliosis, subluxaciones articulares y deformaciones óseas.² La región más frecuente es el fémur distal. El 80% de los niños afectados de parálisis cerebral presentan disminución de la densidad mineral ósea con aumento del riesgo de fractura.^{9,10} En estos pacientes la incidencia de fracturas ha sido informada de 4% por año, y se eleva al 7% en los que presentaron fracturas previas.¹¹

Los factores de riesgo que contribuyen a la osteoporosis en estos pacientes son:

1) Mecánicos: la inmovilización lleva a disminución de la masa ósea¹² y de la resistencia ósea; los pacientes tienen huesos pequeños por aumento de la resorción cortical y adelgazamiento del hueso trabecular. La inmovilización prolongada produce incremento de la resorción y disminución de la formación ósea con pérdida rápida de masa ósea y muscular, aumentando así el riesgo de fracturas. El grado de movilización y de masa muscular está relacionado directamente con la masa ósea; de este modo, cuando se favorece la bipedestación por 6 a 9 meses, se puede observar mejoría significativa de la masa ósea.^{13,14}

La remodelación ósea ahora parece estar controlada por los osteocitos que están embebidos en la matriz ósea mineralizada y conectados a través de una malla canalicular. El deterioro del tejido óseo induce apoptosis

de osteocitos y desencadena la secuencia de remodelación ósea que comienza con la resorción osteoclástica y reemplaza el hueso viejo por nuevo con mejor resistencia mecánica. El daño óseo ocurre fisiológicamente con la edad pero también por la inmovilización prolongada.¹⁵ El aumento de fuerza mecánica induce la movilización de calcio hacia el osteocito, y secreción de factores como prostaglandinas E2, y RANKL/OPG, incluido óxido nítrico, generando la respuesta ósea al ejercicio físico. De este modo, la apoptosis de los osteocitos estimula la resorción ósea con el fin de eliminar biomecánicamente el hueso deteriorado. Los osteocitos también controlan la formación ósea por la síntesis de esclerostina (gen SOST). Los niveles de esclerostina están aumentados durante la inmovilización¹⁶, y la administración de anticuerpos anti-SOST evita la pérdida ósea por desuso en ratas inmovilizadas.¹⁷

Por otro lado, se ha detectado un aumento de tejido adiposo en la médula ósea de pacientes con lesión de médula espinal.¹⁸ Esta involución de la médula ósea por tejido adiposo se originaría por diferenciación de células del estroma mesenquimatoso en adipocitos en vez de osteoblastos. El aumento de tejido graso alteraría la viscosidad de la médula ósea y afectaría directamente los osteoblastos.

2) Nutricionales: los aportes proteicos son esenciales para la constitución de la masa ósea, así como también los aportes de calcio y de vitamina D. Los niños con dificultad para alimentarse o que reciben nutrición parenteral por sonda se asocian a masa ósea extremadamente baja. La corrección de los problemas nutricionales corrige la pérdida ósea. Se ha observado que un 29% de 195 niñas con síndrome de Rett padecen desnutrición y esta se agrava con la edad. La desnutrición se produce por imposibilidad de alimentarse por sí mismo, mal apetito, tos periprandial (reflujo gastroesofágico), diarrea y

constipación.^{2,9,19} Por otro lado, los pacientes con abundante tejido adiposo y gastrostomías tienen mayor riesgo de fracturas.¹¹

3) Medicamentosos: los fármacos anti-epilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) tienen efecto sobre la remodelación ósea.^{19,20} Inducen al citocromo P450, producen aumento del metabolismo de la vitamina D y por alteraciones del metabolismo óseo llevan a disminución de la densidad mineral ósea.²¹ También el ácido valproico (valproato de sodio) inhibe al citocromo P450 y afecta el metabolismo óseo.²² El tratamiento anticonvulsivante a menudo dura varios años y a veces toda la vida y la severidad de anomalías óseas y bioquímicas asociadas a tratamiento con drogas anti-epilépticas se correlaciona con la duración del tratamiento;²³ la niñez es un período especialmente riesgoso, ya que se ha observado osteopenia en más del 50% de niños que padecen epilepsia.²⁴ La epilepsia también afecta el esqueleto por otras vías, como las caídas y traumatismos relacionados con las convulsiones. La restricción en la actividad física se impone por las convulsiones y la limitación de la actividad física es frecuente en pacientes con epilepsia sintomática. El problema es importante desde el punto de vista epidemiológico porque la epilepsia es una de las condiciones neurológicas más comunes que se dan en personas < 21 años.²⁵ En la distrofia muscular de Duchènne, los pacientes presentan pérdida de la función muscular progresiva asociada a pérdida ósea y fracturas. El tratamiento con corticoides atenúa la pérdida de función muscular, retrasa la pérdida de la deambulaci3n y preserva la funci3n cardiorrespiratoria. Sin embargo, la combinaci3n de la severa debilidad muscular y el uso cr3nico de corticoides favorece el riesgo de fracturas, especialmente compresiones vertebrales.^{26,27}

4) Hormonales: la pubertad retrasada o incompleta por el d3ficit nutricional y la en-

fermedad neurol3gica misma contribuye a la disminuci3n de masa 3sea.

El balance negativo de calcio durante la inmovilizaci3n es responsable de la respuesta de las hormonas calciotr3picas: la secreci3n de hormona paratiroidea est3 suprimida en la fase aguda de inmovilizaci3n, mientras que se observa hiperparatiroidismo cuando existe deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la hormona paratiroidea no estar3a involucrada en forma directa en la p3rdida 3sea durante la inmovilizaci3n. Los cambios en los niveles de 25-hidroxivitamina D s3ricos reflejan el estado nutricional. La inmovilizaci3n prolongada contribuye a la hipercalciuria que padecen estos pacientes, por lo que la administraci3n de vitamina D y suplementos de calcio se indican con cautela para prevenir excesos con el concomitante riesgo de producci3n de c3lculos renales.

Se ha observado resistencia a la insulina en pacientes con lesi3n de m3dula espinal, y ser3a causada por d3ficit de secreci3n de hormona de crecimiento, que normalmente promueve la diferenciaci3n osteobl3stica. La supresi3n del eje hipot3lamo-hipofisario ser3a la causa de pubertad retrasada en estos pacientes. Los cambios observados de hormona tiroidea y niveles s3ricos de corticoides tambi3n contribuir3an a la p3rdida 3sea, que ocurrir3an en respuesta al estr3s por la lesi3n neurol3gica.

La leptina tambi3n tendr3a un papel en este proceso: secretada por los adipocitos, act3a disminuyendo la producci3n de serotonina en el cerebro, estimula el hipot3lamo, activa el sistema simp3tico y disminuye la actividad osteobl3stica por activaci3n de los receptores β_2 -adren3rgicos en los osteoblastos, adem3s de aumentar la resorci3n 3sea.²⁸ En adultos j3venes parapl3jicos se ha observado aumento de leptina s3rica y ha sido interpretada como secundaria al aumento de adiposidad abdominal.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa observada en parapl3jicos estar3an



relacionadas directamente con el desuso. Estas inducen alteración de la remodelación ósea ya que los osteoblastos expresan receptores de insulina y sintetizan osteocalcina, cuya fracción carboxilada regula la secreción de insulina y la sensibilidad tisular.

5) Genéticos: tiene una influencia directa por la variación de la secuencia del gen que codifica las proteínas de la matriz ósea, o indirecta, por modificación de la masa grasa o del tono serotoninérgico. La enfermedad neurológica puede favorecer la osteoporosis: en el síndrome de Rett, por ejemplo, la osteoporosis es más frecuente, más temprana, y tiene una incidencia de fracturas elevada.

Diagnóstico

La osteoporosis se instala varios años antes de su presentación clínica. La transparencia ósea caracteriza a un niño discapacitado. Los dolores óseos son difíciles de evaluar en ellos por la comunicación verbal deficitaria, y el dolor a la palpación ósea es específico de la osteoporosis. El sueño de mala calidad puede reflejar dolores intensos. La llegada de una fractura permite predecir fracturas ulteriores. Langlart y col. hallaron en 21 niños discapacitados 39 episodios de fracturas, de las cuales 19 fueron femorales y 8 tibiales. También en 27 niñas menores de 10 años con síndrome de Rett se observaron 43 fracturas. Cuando se sospecha osteoporosis, la salud esquelética debe ser evaluada antes de presentarse los síntomas. Una forma de evaluación es la medición de la masa ósea. Existen varios métodos para medir la masa ósea en niños. La densitometría ósea (DXA), el método de elección y más utilizado en pediatría, es una técnica no invasiva, preferido para la cuantificación de la masa ósea, por su precisión, rapidez y mínima exposición a la radiación. Sin embargo, tiene limitaciones: mide la masa ósea en superficie y no toma en cuenta el volumen del hueso,

por lo que la interpretación presenta algunos inconvenientes, principalmente por los cambios en el tamaño y de la forma esquelética durante la niñez. Es útil para monitorizar ganancia o pérdida de ganancia de masa ósea, así como la respuesta a tratamientos. La medición en columna lumbar es la más utilizada; sin embargo, el fémur es fiable en niños que no deambulan. Debe ser interpretada con cuidado en relación con la edad, el sexo, la talla, el estadio de pubertad y la raza, y correlacionada con índices de salud esquelética como fracturas, dolores óseos, deformaciones óseas y disminución de movilidad.

Al contrario de los adultos, en quienes la osteoporosis se define por densitometría ósea y se puede predecir el riesgo de fractura, en los niños no se define la "osteoporosis" por densitometría ósea ni está establecido el umbral de fracturas, ya que difiere según el sitio esquelético analizado dependiendo del momento y la exposición a la enfermedad. En los niños es muy posible que cada enfermedad tenga un umbral de fractura diferente. El diagnóstico de osteoporosis se basaría en la distribución según la curva de Gauss de la DMO; podría ser definido en 2 desviaciones estándar o más, por debajo del promedio para la edad y sexo de niños sanos. Existiría baja masa ósea cuando el Z-score de DMO es menor de -2.²⁹⁻³¹ Hasta que haya una mejor definición del riesgo de fracturas, el diagnóstico de osteoporosis en pediatría es clínico y radiológico, no solamente basado en la medición de DMO. La osteoporosis debería ser definida en función del estado del esqueleto cuando no es capaz de cumplir su función mecánica debido a inadecuada masa ósea y/o inadecuada estructura que se traduzca en fracturas no traumáticas. Esto significa que el niño no tendrá osteoporosis si no hay historia de fracturas con traumatismo mínimo.

Otros métodos de medición de la masa ósea en pediatría son la tomografía computarizada cuantitativa de esqueleto total

(TCQ) y periférica (pTCQ) y la ecografía ósea. Sin embargo, las limitaciones de estos métodos son el costo elevado en las TCQ y pTCQ, la radiación infligida por la TCQ, la escasez en experiencia y de valores normales en pediatría.

En el niño discapacitado, la excreción de calcio por riñón es elevada debido al aumento de resorción ósea, así como otros marcadores tales como las D-piridolinas urinarias. Además de la osteoporosis, la inmovilización prolongada puede originar hipercalcemia e hipercalciuria.³² Los valores de calciuria deben situarse entre 0,5 y 4 mg/kg/día. La prevalencia y etiología de la hipercalcemia en estos niños inmovilizados aún no han sido bien entendidas. También la hipocalcemia se halla frecuentemente en estos pacientes. En la exploración de osteoporosis, debe detectarse además la carencia de calcio, vitamina D y niveles elevados de parathormona.

Tratamiento

El primer objetivo del tratamiento es la corrección de los factores que favorecen la disminución de masa ósea, brindar adecuados aportes de calcio, calórico y proteico, suplemento de vitamina D si es necesario en forma sistemática, y tratar de mantener la deambulación o la verticalización pasiva. El suplemento de calcio y vitamina D se ha utilizado como terapia en estos niños.^{7,19} Los niveles circulantes de vitamina D deben ser cuidadosamente monitorizados tanto por la salud ósea como por el riesgo de hipocalcemia que pudiera contribuir a la epilepsia. Para estimular la fuerza muscular y la aposición mineral del esqueleto en niños no ambulatorios, se incentivará la actividad física de carga con bipedestador y con terapia vibratoria de alta frecuencia y baja intensidad.^{13,14,33,34} Sin embargo, cuando hay disminución de masa ósea, desnutrición o hipogonadismo, si la actividad física es intensa

y frecuente, tendría un impacto negativo en el esqueleto.

El aumento de los marcadores de resorción ósea y la presencia de fracturas sugieren el uso de bifosfonatos (BP) como tratamiento de elección. Son los agentes antirresortivos, anti-osteoporosis más estudiados, mejoran la masa ósea, reducen el dolor, mejoran la movilidad y disminuyen el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis congénita o adquirida³⁵. Tienen efecto benéfico en niños con osteoporosis en general, y son bien tolerados tanto por administración oral como intravenosa. Se han observado beneficios en niños con OI, OIJ, enfermedades reumatólogicas, displasia fibrosa polioestótica, enfermedad de Gaucher, hipercalcemia, hiperfosfatasa o Paget juvenil, miopatía mitocondrial y fibrodisplasia osificante progresiva. El tratamiento con alendronato oral o pamidronato intravenoso se recomienda en niños con fracturas o dolores óseos. El más estudiado es el pamidronato intravenoso. En pacientes con OI severa, los ciclos de pamidronato intravenoso mejoran notablemente la calidad de vida.^{36,39} Entre los efectos adversos de los BP intravenosos debemos mencionar una fase aguda de reacción con fiebre transitoria, y con la administración oral ocasionalmente se asocia a esofagitis. En niños cuadripléjicos, un año de pamidronato intravenoso disminuyó el riesgo de fracturas⁴⁰ y en niños con parálisis cerebral y enfermedad de Duchègne tratados un año con pamidronato cíclico intravenoso se ha observado un aumento de masa ósea del 13%^{38,39} y 89%, respectivamente.^{9,41,42} El tratamiento con risedronato oral aumenta significativamente la masa ósea en niños con parálisis cerebral.^{43,44} El alendronato oral produce aumento de la DMO con buena tolerancia sin necesitar hospitalización.⁴⁵ El tratamiento con alendronato oral mostró tener un efecto positivo sobre la masa ósea en los pacientes con distrofia muscular de Duchègne tratados con corticoides. En pacientes tratados con deflazacort,



el alendronato tuvo un efecto positivo en la DMO; este efecto fue mayor con la administración temprana en el curso de la enfermedad.⁴⁶ Siete niños afectados de enfermedad de Duchènne y fracturas vertebrales, luego de 2 años de tratamiento con pamidronato y zoledronato intravenosos, disminuyeron el dolor óseo y mejoraron la altura de los cuerpos vertebrales.⁴⁷ En 26 pacientes cuadripléjicos por parálisis cerebral de 3 a 17 años, tratados durante un año con alendronato oral a 1 mg/kg/semana, se observó un aumento significativo de 15% de masa ósea lumbar.⁴⁸ En un niño de 12 años con lesión espinal no traumática, cuadriplejía y fractura de húmero, el ácido zoledrónico logró un efecto positivo sobre el CMO y pQCT luego de 18 meses de tratamiento.⁴⁹

Sin embargo aún hay interrogantes tales como si es necesario tratar con BP a niños con alto riesgo antes que se produzca una fractura, si habría que utilizarlo como preventivo o solo curativo, cuál bifosfonato usar, durante cuánto tiempo y en qué dosis. El tra-

tamiento con BP debe ser monitorizado por expertos en metabolismo óseo y con el consentimiento informado de los padres.

El papel del calcio y la vitamina D es de relevancia. Casi todo el calcio de la dieta es excretado o retenido en el mineral óseo. La retención de calcio aumenta en la adolescencia, con la ingesta por dieta aun por encima de 1,5 g/día, por lo cual las recomendaciones de calcio por ingesta de lácteos son de 1,3 g/día en este período. El suplemento de calcio tiene efecto positivo sobre la masa ósea en niños y adolescentes, y debe indicarse si no hay hipercalcemia. Queda por conocer si este efecto perdura y si los niños con enfermedades crónicas tienen igual requerimiento que los niños sanos.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: febrero 2015)

References

1. Linglart A, Marchand I, Djavidi A, et al. Osteoporose et handicap moteur central. Osteoporosis in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr* 2009; 16:614-5.
2. Munns CFJ, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5:262-72.
3. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:S42-8.
4. Baim S, Leonard M, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical
5. Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom: Assessment of Skeletal Health* 2008; 11:6-21.
6. Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract* 2007; 92:ep169-75.
7. Reyes ML, Tau C. Metabolismo óseo, en *Meneghello Tratado de Pediatría*, 6a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2013. Capítulo 333. Tomo 2: 1840-7.
8. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41:486-95.

8. Lee JJK, Lyne ED. Pathologic fractures in severely handicapped children and young adults. *J Pediatr Orthop* 1990; 10:497-500.
9. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002; 141: 644-51.
10. Finbråten A K, Syversen U, Skranes J, Andersen GL, Stevenson RD, Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2015; 26:141-50.
11. Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006; 9:396-403.
12. Henderson RC, Lin PP, Greene WB. Bone-mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:1671-81.
13. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, Dunn G, Adams JE, Mughal MZ. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2004; 89:131-5.
14. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Mineral Res* 2004; 3:360-9.
15. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006; 21:605-15.
16. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2248-53.
17. Tian X, Jee WS, Li X, et al. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. *Bone* 2010; 47:529-33.
18. Minaire P, Edouard C, Arlot M, et al. Marrow changes in paraplegic patients. *Calcif Tissue Int* 1984; 36:338-40.
19. Baer MT, Kozlowski BW, Blyler EM, Trahms CM, Taylor ML, Hogan MP. Vitamin D, calcium, and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1042-51.
20. Faridi MMA, Aggarwal A. Phenytoin induced vitamin D deficiency presenting as proximal muscle weakness. *Indian Pediatr* 2010; 47:624-5.
21. Wirrell E. Phenytoin induced vitamin d deficiency presenting as vitamin D and bone health in children with epilepsy: fad or fact? *Pediatr Neurol* 2010; 42:394-5.
22. Tolman KG, Jubiz W, Sannella JJ, et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975; 56:45-51.
23. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58:1348-53.
24. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:2140-46.
25. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5:S30-5.
26. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooi AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2009; 256:768-73.
27. Larson CM & Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:71-4.
28. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197-207.
29. Gordon CM, Leonard M, Zemel B. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17:219-24.
30. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004; 144: 253-7.



31. Wren TAL, Liu X, Pitukcheewanon P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005; 146: 776-9.
32. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982; 306:1136-40.
33. Chad KE, Bailey DA, McKay HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing physical activity program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr* 1999; 135:115-7.
34. Reyes ML, Hernández M, Holmgren LJ, Sanhueza E, Escobar RG. High-frequency, low-intensity vibrations increase bone mass and muscle strength in upper limbs, improving autonomy in disabled children. *J Bone Min Res* 2011; 26:1759-66.
35. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
36. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339:947-52.
37. Tau C, Mautalen C, Casco C, Alvarez V, Rubinstein M. Chronic idiopathic hyperphosphatasia: normalization of bone turnover with cyclical intravenous pamidronate therapy. *Bone* 2004; 35:210-6.
38. Tau C, Russo. Severe osteoporosis with vertebral crushes in juvenile dermatomyositis. Effect of oral alendronate therapy. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:53-6.
39. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bifosfonatos. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:389-95.
40. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:837-42.
41. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005; 71:91-7.
42. Hough JP, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2010; 125:e670-8.
43. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008; 50:269-75.
44. Cohran V, Cassidy A, Hawkins A, Bean J, Heubi J. Oral risedronate sodium improves bone mineral density in non-ambulatory patients: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr Rehabil Med* 2013; 6:85-93.
45. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de La Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronate treatment of osteoporosis secondary to Duchenne muscular dystrophy. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:122-5.
46. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:284-8.
47. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporosis Int* 2012; 23:2703-11.
48. Paksu M, Vurucu S, Karaoglu A, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst* 2012; 28:283-6.
49. Ooi HL, Briody J, McQuade M, Munns CF. Zoledronic acid improves bone mineral density in paediatric spinal cord injury. *J Bone Min Res* 2012; 27:1536-40.

ACTUALIZACIONES / Reviews

RETARDO DE CONSOLIDACIÓN DE FRACTURAS

Ariel Sánchez, 1* Helena Salerni²

1. Centro de Endocrinología, Rosario. 2. Coordinadora del área Metabolismo Fosfocálcico, División Endocrinología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires.

Resumen

Aproximadamente un 10% de los pacientes fracturados presentan retardo o falta de consolidación. Esto puede deberse a varios factores, y entre los más comunes están la cominución, la infección, una fijación inadecuada, tumores, falta de aporte sanguíneo, trastornos metabólicos y enfermedades concomitantes. Algunos medicamentos han sido implicados en la patogenia. Es difícil encontrar un criterio uniforme en la literatura o entre los cirujanos ortopédicos, pero puede decirse que, si luego de 6-8 semanas de inmovilizada o intervenida la fractura no aparecen claros signos radiológicos de formación de un buen callo, se está ante un retardo de la consolidación. Otros requieren intervalos más largos (hasta 6 meses) para diagnosticar esta complicación. En esta revisión se analiza el proceso biológico de la cicatrización ósea, los mecanismos implicados en el retardo de consolidación en pacientes añosos, y se mencionan los fármacos utilizados para el manejo médico del problema (vitamina D, calcitriol, hidroxiapatita microcristalina, hormona paratiroidea y ranelato de estroncio). Finalmente se muestran 3 casos con buena respuesta al tratamiento médico.

Palabras clave: fracturas, callo, retardo de consolidación, tratamiento médico.

Summary

FRACTURE NON-UNION

Approximately 10% of fractured patients present consolidation delay or failure. This can be due to several factors, the most common being comminution, infection, inadequate fixation, tumors, lack of blood supply, metabolic alterations, and systemic diseases. Some drugs have been implicated in the pathogenesis. It is difficult to find uniform criteria of no consolidation, but if after 6-8 weeks of immobilization there is lack of radiological signs of good callus formation, some orthopedic surgeons diagnose consolidation delay, while others require longer intervals (up to 6 months) before making the diagnosis. This review considers the biological process of bone repair, the mechanisms implicated in consolidation delay in fractured elderly patients, and the medications used to treat the problem after diagnosis (vitamin D, calcitriol, microcrystalline hydroxyapatite, strontium ranelate, and parathyroid hormone). Finally, three cases with good response to medical management are shown.

Key words: fractures, callus, consolidation delay, non-union, medical management.

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er piso, 2000 Rosario (SF), República Argentina.
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org



El proceso de reparación esquelética es esencial para resolver cualquier traumatismo ortopédico que haya causado una fractura ósea, o una intervención quirúrgica de la que se espera una respuesta curativa. Aproximadamente un 10% de los pacientes fracturados presentan retardo o falta de consolidación. Esto puede deberse a varios factores, y entre los más comunes están la conminución, la infección, una fijación inadecuada, tumores, falta de aporte sanguíneo, trastornos metabólicos y enfermedades concomitantes.¹

Biología de la cicatrización ósea

El hueso es una estructura compuesta por elementos minerales y orgánicos. El componente mineral contiene iones de calcio, fosfato y oxhidrilo que se organizan en un compuesto llamado hidroxapatita. Este esqueleto mineral proporciona la resistencia y la rigidez características del hueso. La fase orgánica o proteica se compone principalmente de colágeno de tipo I, que brinda resistencia a la tracción y tenacidad. La cubierta externa del hueso, el periostio, proporciona el suministro vascular que desempeña un papel esencial en la curación de fracturas. El periostio en los niños es sustancialmente más grueso y más robusto que en los adultos, lo que explica, en parte, la más rápida curación de las fracturas pediátricas.² La consolidación ósea se suele dividir en tres etapas ligeramente superpuestas: inflamatoria, reparadora y remodelatoria. Es difícil proporcionar un marco de tiempo aproximado para cada fase, porque la tasa de curación varía ampliamente según la edad y las comorbilidades. Por ejemplo, una simple fractura de un dedo del pie en un niño sano puede curar completamente en cuatro semanas, mientras que la misma fractura en un fumador de 65 años de edad puede no sanar completamente durante varios años.²

La fase inflamatoria inicial está dominada por eventos vasculares. Luego de una fractura, se forma un hematoma que proporciona

los bloques de construcción para la curación. Posteriormente, se produce la reabsorción de 1 a 2 mm de hueso ubicado en los bordes de la fractura, el que ha perdido su suministro de sangre. Es esta reabsorción ósea lo que hace que las líneas de fractura se noten claramente en las radiografías 5-10 días después de la lesión. A continuación, las células multipotentes se transforman en células osteoprogenitoras, que empiezan a formar hueso nuevo.

En la fase reparadora, nuevos vasos sanguíneos se desarrollan desde fuera del hueso para suministrar nutrientes al cartílago que se empieza a formar en todo el sitio de la fractura. Las células totipotenciales provenientes del *cambium* (capa interna del periostio) son origen de los condroblastos encargados de la fase temprana de la reparación.¹ Una de las citoquinas que desempeña un papel importante en esta fase es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).³ Una inmovilización casi absoluta es deseable tanto durante la fase inflamatoria como durante la fase reparadora temprana, para permitir el crecimiento de estos nuevos vasos. Sin embargo, una vez que la neovascularización se ha completado, la carga progresiva y el movimiento del sitio de la fractura son deseables para aumentar la formación del callo.

El callo se forma típicamente como un collar de hueso nuevo endocondral alrededor de la zona fracturada. Este callo es inicialmente cartilaginoso, pero se endurece cuando se producen la mineralización y la calcificación endocondral durante la fase de remodelación. Al final de la fase reparadora se produce la unión clínica de la fractura. La unión clínica ocurre cuando el hueso fracturado no se desplaza durante el examen físico, la zona de la fractura es indolora y el paciente puede utilizar el miembro lesionado sin sentir dolor significativo. Debido a que el callo inicial es cartilaginoso, puede ocurrir unión clínica antes de que haya evidencia radiográfica de consolidación. La unión clínica clásicamente marca el final de

la fase reparadora de la curación de fracturas.

En la fase de remodelación, el callo endocondral se osifica completamente y el hueso sufre una remodelación estructural. Este proceso se produce de forma rápida en los niños pequeños, quienes remodelan todo su esqueleto cada año. A finales de la infancia, la tasa de remodelación ósea es de aproximadamente 10% por año y continúa cerca de este nivel durante toda la vida.² La formación de hueso endocondral ocurre siempre bien cerca del sitio fracturario, donde la tensión de oxígeno es baja y está alterada la circulación. Por otro lado, la formación de hueso intramembranoso ocurre distalmente a la disyunción, donde permanece intacta la circulación. La estabilidad mecánica del hueso fracturado afecta marcadamente el destino de las células progenitoras: las fracturas bien estabilizadas no muestran evidencia de cartílago, mientras que las inestables producen abundante cartílago en el sitio de ruptura.²

Para la reparación de una fractura es necesaria la actividad coordinada de varios tipos celulares: progenitores de estirpe cartilaginosa y ósea, células inflamatorias, condrocitos, osteoclastos y osteoblastos. En el momento del traumatismo se produce un hematoma, y en su interior se acumulan diversas citoquinas (TNF-alfa, interleuquinas 1, 6, 8 y 11, etc.) que median la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de células mesenquimáticas totipotenciales.¹ La parte final de reparación de una fractura supone intensa remodelación ósea. Los osteoblastos liberan ligando del RANK (RANKL) para estimular la resorción osteoclástica del hueso tramado y facilitar el reemplazo del callo blando por un callo duro, con formación de hueso cortical y trabecular.³ La proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) es imprescindible para la cicatrización de las fracturas.^{4,5} Además de la edad del paciente, otros factores afectan la tasa de remodelación ósea; incluyen: la función tiroidea y los niveles de hormona de crecimiento, calcitonina, glucocorticoides, y el estado nutricional. Las

entidades patológicas que comúnmente interfieren con la curación de las fracturas son la diabetes mellitus, la enfermedad vascular arterial, la anemia, el hipotiroidismo, la malnutrición (p. ej., deficiencias de vitaminas C o D, o la ingesta inadecuada de proteínas), el uso excesivo crónico de alcohol y el consumo de tabaco. Hay medicamentos específicos que también podrían retrasar la curación de fracturas, entre ellos las drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINE), los glucocorticoides y ciertos antibióticos (p. ej., ciprofloxacina).² La evidencia experimental sugiere que las DAINEs (tanto las inhibidoras selectivas como las no selectivas de la ciclooxigenasa, COX) producen retardo en la consolidación;⁶ sin embargo, un metanálisis de varias series publicadas (casos controles y de cohortes) no encontró una asociación que indique mayor riesgo con el uso de estas drogas.⁷ Los mecanismos del retardo de consolidación asociado a la edad avanzada recién ahora comienzan a dilucidarse. Las células osteoprogenitoras del periostio tienen menor capacidad de regeneración y son menos responsivas al efecto anabólico de la hormona paratiroidea (PTH).⁸ Una baja expresión de COX-2 durante la fase inflamatoria reduce la generación de cartílago. La mayor expresión de BMP-2, *Ihh* (*Indian hedgehog*) y varios *Wnts* (*Wingless-related integration site*) que se da durante la maduración de los condrocitos y la diferenciación de los osteoblastos está atenuada en ratones viejos. También estarían disminuidos el número de células endoteliales y la capacidad de formación de neovasos en el sitio de fractura.¹ La disminución de la actividad de la 1-alfa hidroxilasa en osteoblastos seniles, con menor producción local de calcitriol, y el déficit de IGF-1 podrían ser otros factores contribuyentes.⁹ En tejido de uniones defectuosas de fracturas humanas, Kloen y col. han documentado un déficit de BMP en comparación con callos normales.¹⁰ Dado que muchas fracturas ocurren en pacientes con osteopenia u osteoporosis que reciben medicación específica, es lógico revisar



los posibles efectos de esta sobre la reparación de fracturas. No hay ninguna evidencia de efectos adversos de la calcitonina, el raloxifeno u otros SERMS, el ranelato de estroncio, la hormona paratiroidea recombinante humana o el denosumab.^{11,12} Los bifosfonatos, indicados después de la fractura por vía sistémica o aplicados *in situ*, no retardan la consolidación; al contrario, hay evidencia experimental y clínica de formación de callos más grandes y de mejor calidad, y de aumento en la integración de los elementos metálicos de fijación al tejido óseo circundante.¹¹ Sin embargo, recientemente se reconocen cada vez más fracturas “atípicas” (subtrocantéricas) de fémur asociadas a tratamientos crónicos con bifosfonatos.¹³ La excesiva inhibición del recambio óseo que producen los bifosfonatos puede retardar el proceso cicatrizal posfractura. Es importante recordar que 1 de cada 4 fracturas atípicas tienen retardo en la formación del callo.¹³

La prevalencia de hipovitaminosis D es alta en la población general y también en pacientes con fracturas por fragilidad.¹⁴ Recientemente se ha reportado una alta prevalencia de niveles insuficientes de 25-hidroxivitamina D en el suero de una serie consecutiva de 30 pacientes iraníes con fracturas de tibia no consolidadas (60 vs. 30% en controles).¹⁵

La Tabla 1 resume los factores etiopatogénicos del retardo o falta de consolidación.

Tabla 1. Factores etiopatogénicos del retardo de consolidación

Fractura conminuta
Infección
Fijación inadecuada
Edad avanzada
Malnutrición
Hipovitaminosis D
Alcoholismo
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Arteriopatías
Glucocorticoides y otros medicamentos (¿DAINES? ¿Ciprofloxacina?)
Fracturas atípicas por tratamiento prolongado con bifosfonatos

Definición del retardo de consolidación

Es difícil encontrar un criterio uniforme en la literatura o entre los cirujanos ortopédicos, pero puede decirse que, si luego de 6-8 semanas de inmovilizada o intervenida la fractura no aparecen claros signos radiológicos de formación de un buen callo, se está ante un retardo de la consolidación. Otros requieren intervalos más largos (hasta 6 meses) para diagnosticar esta complicación.²

Tratamiento médico del retardo de consolidación

Consideraremos a continuación las medidas generales (sobre todo los factores nutricionales) y los medicamentos que resultan generalmente eficaces para el tratamiento.

El primer paso es indicar al paciente una nutrición adecuada (1 g/kg de proteína y 1-1,5 g de calcio diariamente). Se debe controlar el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (indicador del estatus sistémico de vitamina D): el nivel óptimo es de 30 ng/ml o más. Si existe una insuficiencia o una deficiencia, se debe suplementar **vitamina D** por vía oral. Referimos al lector a la *Guía Práctica FASEN sobre vitamina D* para detalles del tratamiento.¹⁶ Tres estudios clínicos han encontrado evidencia del efecto favorable de la suplementación sobre la formación del callo (revisados por Gorter y col.¹⁷). Si bien serían necesarios estudios controlados y aleatorizados en mayor número de pacientes,¹⁷ como la suplementación vitamínica es de bajo costo y riesgo nulo, consideramos que no debería omitirse en el manejo de los sujetos con retardo en la consolidación que tengan hipovitaminosis D.

El **calcitriol** –metabolito activo de la vitamina D, también llamado “hormona D”– resulta eficaz para acelerar la formación del callo en modelos animales con fractura experimental.^{18,19} El calcitriol estimula la producción de factores de crecimiento y citoquinas en células óseas.²⁰ No hay estudios sistemáticos en seres

humanos, pero los autores tienen experiencia favorable en algunos casos. La dosis recomendable es de 0,25-0,50 µg/día por vía oral. La tolerancia es excelente, y solo se aconseja controlar la calcemia y la calciuria de 24 horas; en caso de una elevación, que suele ser leve, bastará con restringir moderadamente la ingesta de calcio en la dieta. Véase el Caso 1 del Anexo.

La **hidroxiapatita microcristalina** (sustancia ósea integral de origen bovino) provee calcio, fósforo, magnesio y también factores de crecimiento óseo (IGF-1, IGF-2, BMP, TGF, etc.). Ha sido usada para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas,^{21,22} y en la prevención de la osteoporosis metacorticoidea.²³ Cuando se carecía de otros elementos para el tratamiento de la falta de consolidación, se indicaba la dosis de 2-4 comprimidos de 830 mg por día, y se obtenían algunos buenos resultados (Dr. Günther Fromm, comunicación personal). Actualmente todavía se indica en combinación con calcitriol. Véase el Caso 1 del Anexo.

La **hormona paratiroidea humana** (el fragmento aminoterminal 1-34, llamado **teriparatida**, o la hormona entera 1-84) es el agente anabólico óseo más potente conocido hasta ahora. En un modelo experimental de fractura inducida en tibia de ratas, la administración local de fragmentos de PTH aumenta el volumen del callo; cuando dicha administración es seguida por la administración de IL-6 y su receptor soluble, la resistencia mecánica del callo formado aumenta 2-3 veces.²⁴ Se ha publicado un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, en más de 100 pacientes, probando que la teriparatida acelera la formación del callo en fracturas de radio distal.²⁵ En un estudio controlado contra placebo, Peichl y col. demostraron que 100 µg diarios de hormona paratiroidea 1-84 vía subcutánea acelera la unión en mujeres añosas con fracturas de las ramas pubianas.²⁶ Ha habido varios reportes de casos aislados atestiguando su eficacia para el cierre de defectos de unión.^{27,28} En el mercado

nacional solo se dispone de teriparatida; se utiliza una dosis diaria subcutánea (s.c.) de 20 µg, y suelen verse resultados positivos dentro de los 3-4 meses de tratamiento. Véase el Caso 2 del Anexo.

Algunos estudios experimentales demuestran el efecto anabólico y reparador del **estroncio** por vía sistémica en fracturas animales.^{29,30} Uno esos trabajos comparó el estroncio con la teriparatida y halló que el primero llevó a la formación de un callo más fuerte que la segunda.³⁰

Hay varios reportes de casos donde el estroncio logró consolidar fracturas que tenían defectos de unión;^{31,32} una reciente revisión experta analiza los beneficios de este agente.³³ La dosis diaria recomendada es de 2 g de ranelato de estroncio por vía oral, disuelto en agua y alejado de las comidas. La tolerancia es buena y son muy raros los efectos colaterales (reacción de hipersensibilidad, que se da en 1 de cada 70.000 casos). Nosotros tenemos buena experiencia con el estroncio en fracturas no consolidadas. Véase el Caso 3 del Anexo.

Si la fractura que presenta el paciente es considerada atípica, y hay antecedentes de consumo crónico de bifosfonatos (más de 5 años), estos fármacos deben suspenderse.¹³ Por el contrario, los bifosfonatos en dosis habituales no inducen retardo de consolidación y pueden prescribirse luego de una fractura cuando ésta se considera por osteoporosis.^{34,35}

Dos recientes revisiones analizan el eventual impacto de medicamentos anti-osteoporosis sobre la cicatrización de las fracturas.^{3,36}

La Tabla 2 resume los medicamentos que pueden usarse para lograr la consolidación de fracturas sin unión.

Tabla 2. Medicamentos para el tratamiento de fracturas no consolidadas

Calcitriol
Hidroxiapatita microcristalina
Teriparatida
Ranelato de estroncio



Futuros desarrollos

Se está ensayando un anticuerpo monoclonal neutralizante de la esclerostina, por vía sistémica, en modelos experimentales.

Los primeros resultados son contradictorios.^{37,38} Las estatinas, inhibidoras de la HMG-CoA reductasa usadas para el tratamiento de la dislipemia, por vía sistémica –pero en altas dosis– inducen la producción de la BMP-2 y del VEGF.

Se están desarrollando estrategias para su uso local en casos de falla de unión.³⁹

Tanto la BMP-2 como la BMP-7 humanas recombinantes se han usado, en un sostén de celulosa u otro material poroso inerte, para el tratamiento quirúrgico de las fallas de unión; la BMP-2 ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* con este propósito.

Hay reportes de casos, series pequeñas pero no controladas, y no se puede concluir que esta estrategia, de costo relativamente alto, sea eficaz. Se necesitan ensayos controlados de mayor número de pacientes para su evaluación.⁴⁰

Colofón

Hemos tratado, esperamos que con éxito, de plantear un problema relativamente frecuente en la práctica osteológica, que es el de la falla de unión en algunas fracturas. El conocimiento de la biología y la fisiopatología de la reparación, los factores de riesgo del retardo de cicatrización y las posibles estrategias clínico-farmacológicas para facilitar la formación y la calcificación del callo ayudarán a los lectores a manejar apropiadamente futuros casos que lleguen a su consulta.

ANEXO

A continuación se comentan los casos clínicos que ejemplifican los tratamientos citados en el texto.

Caso 1

Varón de 72 años, que sufrió una lesión “en latigazo” mientras manejaba su automóvil. Quedó con fuerte dolor en la región posterior del cuello. La tomografía computarizada (TC) reveló una fisura en la base de la apófisis odontoides del axis (Figuras 1A y 1C). A los 3 meses de inmovilización con minerva, la fractura no había consolidado. Los especialistas consultados (neurólogo y traumatólogo) aconsejaron tratamiento quirúrgico para fijar la apófisis fisurada. Como el riesgo quirúrgico se consideraba alto, el paciente nos consultó sobre la posibilidad de tratamiento médico. Se le indicó calcitriol 0,25 µg/día e hidroxiapatita microcristalina 1 comprimido diario (830 mg). Al cabo de 2,5 meses se documentó la reparación de la fisura ósea (Figuras 1B y 1D).

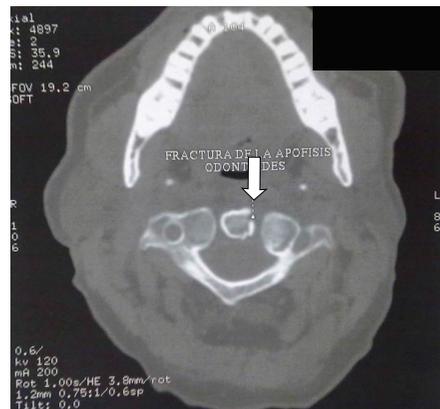


Figura 1A. Tomografía computarizada de apófisis odontoides del axis, corte coronal. Ver texto.



Figura 1B. Tomografía computarizada de axis, apófisis, luego del tratamiento. Corte coronal. Ver texto.

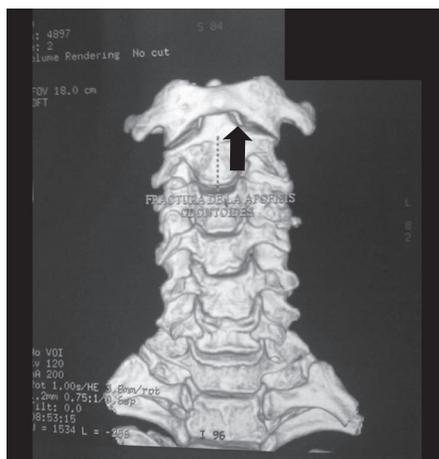


Figura 1C. Tomografía computarizada de apófisis odontoides del axis, reconstrucción tridimensional, vista anterior.

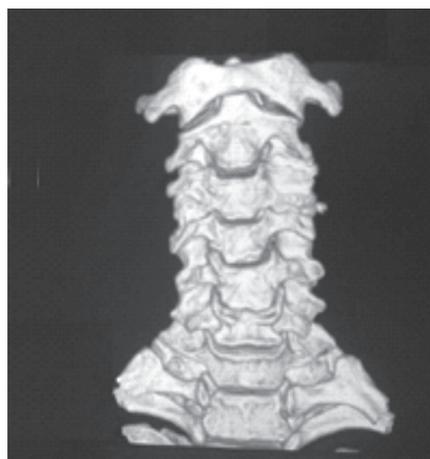


Figura 1D. Tomografía computarizada de axis, apófisis, luego del tratamiento. Reconstrucción 3D vista anterior. Ver texto

Caso 2

Se trata de una mujer de 71 años, que sufrió una fractura en el tercio distal de la tibia izquierda por una caída a raíz de un resbalón en un piso mojado. Estaba en tratamiento con risedronato oral y omeprazol desde hacía dos años. Se la operó y se colocó una placa fijada con 8 clavos. A los 3 meses, la fractura no

había consolidado. El laboratorio fosfocálcico era normal. Se suspendieron el risedronato y el omeprazol, y se indicó teriparatida 20 µg/día vía s.c., con un suplemento de 100.000 UI/mes de colecalciferol v.o.

A los 3 meses la fractura había comenzado a calcificarse en sus extremos, y estaba completamente consolidada a los 4 meses de tratamiento (Figuras 2A y 2B).

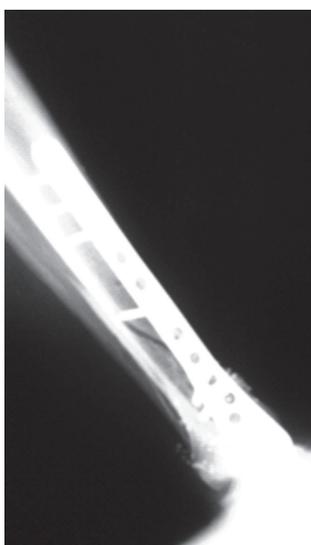


Figura 2 A. Radiografía de tibia. Nótese el trazo de fractura. Ver explicación en el texto

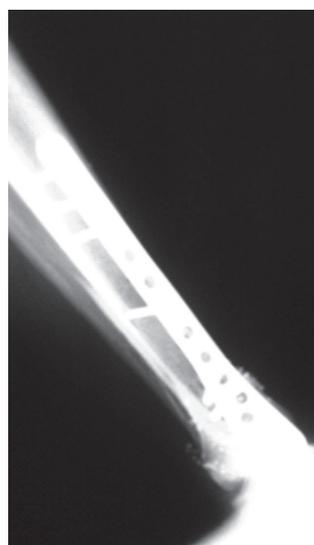


Figura 2 B. Radiografía de tibia luego del tratamiento. Vease explicación en el texto.



Caso 3

Mujer de 67 años, tratada por años con bifosfonatos, sufrió una fractura atípica de fémur derecho; fue operada, pero no había formado callo óseo varios meses después de la cirugía (Figura 3A).

Su densitometría estaba en rango de osteoporosis y venía en descenso. Fue tratada con ranelato de estroncio 2 g/día y recibió suplementos orales de calcio y vitamina D.

Seis meses más tarde, la tasa sérica de fosfatasa alcalina había aumentado 41% y la fosfatasa alcalina ósea había aumentado 74%. La radiografía mostraba notable calcificación del callo óseo (Figura 3B).

La paciente ya deambulaba con muletas. Al año de tratamiento, la formación de un callo completamente calcificado era evidente, y la paciente deambulaba sin ayuda mecánica y sin dolor (Figura 3C). La densitometría mostraba valores estables.



Figura 3 A. Radiografía de fémur derecho con fractura atípica no consolidada. Véase explicación en el texto



Figura 3 B. Radiografía del fémur derecho. Observese la formación inicial del callo óseo. Véase explicaciones en el texto



Figura 3 C. Radiografía del fémur derecho con callo consolidado. Véase explicación en el texto.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2014.
Aceptado: febrero 2015)

Referencias

1. Zuscik MJ. Skeletal healing. In: Rosen CJ (editor-in-chief). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th edition. The American Society for Bone and Mineral Research. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. Chapter 11.
2. Beutler A, Stephens MB. General principles of fracture management: bone healing and fracture description. In: *UpToDate*. Waltham: UpToDate, 2014.
3. Seeherman H, Wozney JM. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopedic tissue regeneration (Review). *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:329-45.
4. Tarantino U, Saturnino L, Scialdoni A, et al. Fracture healing in elderly patients: new challenges for antiosteoporotic drugs. *Ageing Clin Exp Res* 2013; 25 :S105-8.
5. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, et al. BMP2

- activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet* 2006; 38:1424-9.
6. Kidd LJ, Cowling NR, Wu AC, Kelly WL, Forwood MR. Selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors delay stress fracture healing in the rat ulna. *J Orthop Res* 2013; 31:235-42.
 7. Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int* 2010; 87:193-202.
 8. Yukata K, Xie C, Li TF, et al. Aging periosteal progenitor cells have reduced regenerative responsiveness to bone injury and to the anabolic actions of PTH 1-34 treatment. *Bone* 2014; 62: 79-89.
 9. Sánchez A, Plantalech L. Osteoporosis senil (revisión). *Endocrinología (Barc)* 1997; 44:141-51.
 10. Kloen P, Lauzier D, Hamdy RC. Co-expression of BMPs and BMP-inhibitors in human fractures and non-unions. *Bone* 2012; 51:59-68.
 11. Goldhahn J, Féron J-M, Kanis J, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:343-53.
 12. Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:2113-9.
 13. Sánchez A. ¿Qué son las fracturas atípicas de fémur? (Editorial). *Actual Osteol* 2012; 8:145-9.
 14. Sánchez A. Vitamina D. Actualización. *Rev Med Rosario* 2010; 76:70-87.
 15. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fracture. *Acta Med Iran* 2013; 51:705-10.
 16. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:140-56.
 17. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone* 2014; 64:288-97.
 18. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone* 2009; 44:893-8.
 19. Saito M, Shiraishi A, Ito M, et al. Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen crosslinks of callus in the fracture repair rat model. *Bone* 2010; 46:1170-9.
 20. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002; 23:763-86.
 21. Dent CE, Davies IJ. Calcium metabolism in bone disease: effects of treatment with microcrystalline calcium hydroxyapatite compound and dihydrotachysterol. *J R Soc Med* 1980; 73:780-5.
 22. Castelo-Branco C, Ciria-Recasens M, Cancelo-Hidalgo MJ, et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause* 2009; 16:984-91.
 23. Pines A, Raafat H, Lynn AH, Whittington J. Clinical trial of microcrystalline hydroxiapatite compound ('Ossopan') in the prevention of osteoporosis due to corticosteroid therapy. *Curr Med Res Opin* 1984; 8: 734-42.
 24. Rozen N, Lewinson D, Bick T, et al. Fracture repair: modulation of fracture-callus and mechanical properties by sequential application of IL-6 following PTH 1-24 or 38-48. *Bone* 2007; 41:437-45.
 25. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2009; 25:404-14.
 26. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93:1583-7.
 27. Mitani Y. Effective treatment of a steroid-induced femoral neck fracture nonunion with a once-weekly administration of teriparatide in a rheu



- matoid patient: a case report. *Arch Osteoporos* 2013; 8:131-4.
28. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, de Paola G, Pini E, Guido G. Atrophic femoral nonunion successfully treated with teriparatide. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23:S291-4.
 29. Li YF, Luo E, Feng G, Zhu SS, Li JH, Hu J. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 2010; 21:1889-97.
 30. Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int* 2010; 86:82-9.
 31. Tarantino U, Celi M, Saturnino L, Scialdoni A, Cerocchi I. Strontium ranelate and bone healing: report of two cases. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2010; 7:65-8.
 32. Negri AL, Spivacow FR. Healing of subtrochanteric atypical fractures after strontium ranelate treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012; 9:166-9.
 33. Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, Correia J, Silva L, de Almeida L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int* 2012; 32:439-43.
 34. Ng AJ, Yue B, Joseph S, Richardson M. Delayed/non-union of upper limb fractures with bisphosphonates: systematic review and recommendations. *ANZ J Surg* 2014; 84:218-24.
 35. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, et al. Effect of early administration of alendronate after surgery for distal radial fragility fracture on radiological fracture healing time. *Bone Joint J* 2013; 95-B:1544-50.
 36. Jørgensen NR, Schwarz P. Effects of anti-osteoporosis medications on fracture healing. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9:149-55.
 37. Ominsky MS, Li C, Li X, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1012-21.
 38. Alaei F, Virk MS, Tang H, et al. Evaluation of the effects of systemic treatment with a sclerostin neutralizing antibody on bone repair in a rat femoral defect model. *J Orthop Res* 2014; 32:197-20.
 39. Ibrahim N, Mohamed N, Shuid AN. Update on statins: hope for osteoporotic fracture healing treatment. *Curr Drug Targets* 2013; 14:1524-32.
 40. Garrison KR, Shemilt I, Donell S, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006950.

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology Education

OSTEONECROSIS NO TRAUMÁTICA DE CABEZA FEMORAL: PATOGÉNESIS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTOS ACTUALES

Alejandro Castiglioni,¹ Leandro Singerman,² María Lorena Brance^{3*}

1. Sanatorio Británico, Ortopedia y Traumatología, Rosario. 2. Hospital Provincial del Centenario, Diagnóstico por Imágenes, Rosario. 3. Centro de Reumatología, Rosario. CONICET. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Rosario.

Resumen

La necrosis ósea avascular (NOA) puede afectar cualquier hueso. La NOA de cadera es una de las localizaciones más comunes, que puede presentarse de forma bilateral. Le siguen en frecuencia las de húmero y rodilla. La necrosis ósea puede ser de causa traumática o no traumática. En este último grupo es importante buscar las etiologías que pudieran ocasionarlas. El diagnóstico de necrosis ósea avascular de cabeza femoral se basa en una combinación de síntomas clínicos y hallazgos por imágenes evaluados mediante radiografía o resonancia magnética (RMI). Para evaluar la NOA de cabeza femoral se utiliza la clasificación de Ficat y ARCO. La RMI es el método más sensible y específico. Si hay alta sospecha clínica con resonancias que no muestran imágenes características se sugiere repetir el estudio en 15 días. La NOA de cadera genera dolor, limitación funcional, colapso en la zona de carga, situación que conduce a una artrosis coxofemoral severa secundaria. El tratamiento en fases iniciales tiene como objetivo aliviar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad conservando la cabeza femoral enferma. En la fases avanzadas habitualmente se requiere el reemplazo articular.

Palabras clave: necrosis ósea avascular, cadera, diagnóstico, tratamiento.

Summary

NON TRAUMATIC OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD: PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Bone avascular necrosis (AVN) can affect any bone. AVN of the femoral head is one of the most common affection and it can be bilateral. Humerus and knee AVN follows in frequency. Diagnosis of avascular necrosis (AVN) of the femoral head depends on the combination of clinical symptoms and evaluation of radiographs and/or magnetic resonance imaging (MRI). To evaluate AVN of the femoral head the Ficat and the Association Research Circulation Osseous (ARCO) classification are commonly used. MRI is the most sensible and specific method for its study. If there is clinical suspiciousness present and MRI did not evidence lesion, MRI should be performed again in the next 15 days. AVN of the femoral head produces pain, clinical function limitation, a collapse in loading areas which can produces an important secondary osteoarthritis. The treatment in pre-collapse stages of the disease improves symptoms and prevents disease progression. In advanced stages the requirement for total hip replacement is possible.

Key words: bone avascular necrosis, hip, diagnostic, treatment.

* Dirección electrónica: vediloreto@yahoo.com.ar



Introducción

La osteonecrosis es una entidad clínica caracterizada por necrosis del hueso trabecular y de médula ósea producida por una disrupción en el flujo sanguíneo. También se la conoce como necrosis ósea avascular (NOA), necrosis aséptica y necrosis subcondral avascular.

James Paget describió en 1860 la apariencia del hueso necrótico en sus escritos de patología quirúrgica. En 1888 se publicó la primera descripción de necrosis de cabeza femoral en enfermedad de Caisson y, en 1911, Bornstein y Plate describieron tres pacientes con dolor de cadera y signos radiológicos de necrosis subcondral en cabeza femoral. Los hallazgos microscópicos de hueso necrótico diferenciando entre necrosis aséptica y séptica fueron descritos por Plemister en 1915. Cinco años más tarde, el mismo autor describió los cambios patológicos y radiológicos observados y 10 años más tarde en la *American Orthopaedic Association* discutió los procesos reparativos que ocurren luego de la osteonecrosis.

Posteriormente, se realizaron diferentes publicaciones y la vincularon con distintos factores y entidades clínicas como se describirá más adelante.

Antes del año 1960, la osteonecrosis no traumática era considerada inusual. En 1962 se reportaron 27 casos de osteonecrosis no traumática.¹

La incidencia no se conoce con exactitud debido a que muchos casos son clínicamente silentes en estadios iniciales. La localización más común es en cabeza femoral, seguida de cabeza humeral, rodilla y pequeños huesos de muñecas y pies.² La osteonecrosis idiopática de rodilla es tres veces más común en mujeres que en hombres y se presenta en pacientes mayores³. Por el contrario, la NOA no traumática de cadera es más común en adultos jóvenes entre la tercera y quinta década de vida. El pronóstico de la NOA depende del estadio, del tamaño, la localización y los factores de riesgo subyacentes.

La NOA presenta los siguientes epónimos de acuerdo con el área afectada, como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Epónimos de la necrosis ósea avascular

Nombre de la enfermedad	Región afectada
Ahiback	Cóndilo femoral interno
Brailsford	Cabeza radial
Buchman	Cresta ilíaca
Burns	Cúbito distal
Dias	Tróclea astragalina
Dietrich	Cabeza de metacarpianos
Freiberg	Cabeza del 2º metatarsiano
Friedrich	Tercio medio de la clavícula
Hass	Cabeza humeral
Iselin	Base del 5º metatarsiano
Kienbock	Semilunar
Kohler	Escafoides tarsiano

Nombre de la enfermedad	Región afectada
Kummel	Cuerpo vertebral
Legg- Calvé-Perthes	Cabeza femoral
Liffert-Arkin	Tibia distal
Mandi	Trocánter mayor femoral
Mauclaire	Cabeza de metacarpianos
Mueller-Weiss	Navicular
Panner	<i>Capitellum</i> humeral
Pierson	Sínfisis pubiana
Preiser	Escafoides
Sever	Epífisis calcáneo
Thiemann	Bases falángicas

Etiología y patogenia

Las múltiples etiologías relacionadas con NOA se caracterizan por causar una alteración en la vascularización del hueso subcondral, lo cual termina produciendo muerte de los osteocitos y colapso de la superficie articular. La NOA puede desarrollarse por alteración en la irrigación arterial, obstrucción del drenaje venoso, obstrucción capilar endoluminal, o compresión de los capilares desde la médula ósea.

La isquemia produce un aumento de la presión intraósea por edema en médula ósea que se comporta como un compartimento cerrado y en consecuencia se produce un círculo vicioso. La isquemia induce un aumento de osteoclastos, los cuales reabsorben el hueso trabecular subcondral.⁴ Estas trabéculas ante reiterada carga articular terminan colapsando. Este colapso óseo subcondral es el responsable consiguientemente de los cambios en la superficie articular predisponiendo a osteoartritis. La osteonecrosis se puede clasificar en dos grandes grupos: osteonecrosis primaria, espontánea o idiopática y osteonecrosis secundaria. Dentro de esta última importa la subclasificación en causas traumáticas y no traumáticas.

En el primer grupo, como consecuencia del traumatismo, el desplazamiento de fragmentos óseos puede producir isquemia por interrupción del flujo sanguíneo.

La forma no traumática ha sido vinculada a numerosos factores y entidades que deben ser investigados en todo paciente con osteonecrosis no traumática (Tabla 2).

Tabla 2. Factores etiológicos de NOA

Traumática	No traumática
	Trombofilia
	Hipofibrinólisis
	Síndrome antifosfolípidos
	Lupus eritematoso sistémico
	Vasculitis
	Terapia radiante
	Enfermedad de Gaucher
	Enfermedad de Caisson
	Enfermedades mieloproliferativas
	Alcoholismo
	Glucocorticoides
	Dislipemias



Las causas secundarias no traumáticas deben ser estudiadas ante el diagnóstico de NOA.

Diversas entidades capaces de causar trombosis o tromboembolismo venoso o arterial deben ser evaluadas. La enfermedad de Gaucher se caracteriza por el déficit de la enzima glucocerebrosidasa, lo cual produce acúmulo de glucocerebrósidos. Además de las alteraciones hemáticas, hepatomegalia y esplenomegalia, la afectación ósea es frecuente. La enfermedad de Caisson es un desorden originado por una disminución brusca de la presión atmosférica que origina embolia gaseosa, factor causante de la NOA entre otras afectaciones. Esta entidad se ha presentado en buzos y pilotos de avión cuando ocurría una despresurización brusca.⁵ Los glucocorticoides han sido vinculados con NOA en pacientes con trasplante renal, lupus eritematoso sistémico (LES), shock séptico y síndrome respiratorio agudo severo. El consumo de alcohol mayor de 400 ml por semana ha sido relacionado como otro de los posibles factores etiológicos por causar posible anomalías en el metabolismo de los lípidos o en las *stem cells* (células madre) de médula ósea. Si bien los mecanismos patogénicos no se conocen con exactitud, se postula que la tromboembolia de ácidos grasos circulantes podría ser la responsable de la NOA y, por otro lado, la oclusión de los vasos por depósito excesivo en los espacios medulares adyacentes con sangre o lípidos extravasados.

Microscópicamente, la zona de necrosis es invadida por un infiltrado celular inflamatorio y posteriormente reemplazada por tejido fibrovascular de reparación. Las células pluripotenciales se diferencian en osteoblastos, los cuales comienzan a sintetizar hueso nuevo sobre las trabéculas necróticas. En el hueso subcondral, el proceso de reparación avanza de tal forma que el hueso necrótico es reabsorbido antes de que se deposite hueso nuevo por acción conjunta de osteoclastos y osteoblastos. El cartílago articular no está afectado porque se nutre del líquido

sinovial. Luego, la respuesta reparadora se detiene en su borde anterior, por mecanismos desconocidos. A medida que aumenta la distancia desde el margen de la zona necrótica, el infiltrado es reemplazado por tejido fibroso avascular. La diferenciación a osteoblastos es menor. En este estadio, la cabeza femoral es redonda y el cartílago no se ve afectado. En la radiografía se ven cambios escleróticos y radiolúcidos. Con el tiempo, la mayoría de las lesiones osteonecróticas desarrollan fracturas subcondrales. La carga repetida de la articulación produce fragmentación del hueso subcondral necrótico subyacente dando lugar a aplanamiento de la cabeza femoral, con afectación del cartílago articular y deformidad progresiva.⁶

Metodología de estudio. Estadios clínicos, anatomopatológicos y radiológicos

El estudio de esta patología suele llevarse a cabo por medio de la radiografía convencional. Sin embargo, la resonancia magnética muestra los cambios más tempranamente con una sensibilidad del 90-100%, y permite descartar diagnósticos diferenciales. La tomografía computarizada (TC) multidetector permite evaluar en detalle la anatomía y la afectación ósea y articular, útil en el planeamiento quirúrgico. La medicina nuclear (MN) es sensible pero poco específica.^{7,8} Los hallazgos varían de acuerdo con el método por imágenes utilizado y la etapa de la enfermedad. Son cuatro los estadios según el Sistema de Estadificación Basada en el Consenso del Subcomité Nomenclador de la Asociación Internacional de Circulación Ósea y Necrosis Ósea (ARCO). Para la estadificación se contemplan hallazgos clínicos, por imágenes e histológicos:⁹

Estadio 0: Pacientes asintomáticos. Las radiografías y la RMI son normales. Hay evidencia de osteonecrosis histológica.

Estadio I: Puede haber síntomas. Las radiografías son normales pero la RMI es anormal.

Hay osteonecrosis histológica.

Estadio II: Paciente sintomático. En la radiografía se observan cambios en el trabeculado óseo sin alteraciones subcondrales; el espacio articular está respetado. En la RMI hay hallazgos diagnósticos.

Estadio III: Paciente sintomático. En la radiografía se observan cambios en el trabeculado óseo y fractura subcondral (signo de la media luna). La morfología de la cabeza femoral y el espacio articular están respetados. Subclasificación de acuerdo con la imagen en media luna:

IIIa Afectación menor del 15% de la superficie articular

IIIb Afectación entre el 15 y el 30% de la superficie articular

IIIc Afectación mayor del 30% de la superficie articular.

Estadio IV: Paciente sintomático. En la radiografía se observan cambios en la morfología de la cabeza femoral. Subclasificación de acuerdo con el grado de colapso de la superficie articular:

IVa Afectación menor del 15%

IVb Afectación entre el 15 y el 30%

IVc Afectación mayor del 30%.

Radiología convencional

Al momento de instalación del cuadro, la radiografía suele ser normal. Para que haya cambios en la imagen es necesario que haya como mínimo una reducción del 30% del contenido mineral del hueso. Su estadificación suele llevarse a cabo mediante el Sistema de Ficat (Tabla 3). A medida que la enfermedad progresa, el área de hiperemia comienza a ser resorbida y se torna más radiolúcida. Posteriormente, el área infartada comienza a producir nuevo hueso por lo que se ve radiopaca en el centro. A medida que la enfermedad progresa se superponen fenómenos de resorción y osificación dándole un aspecto heterogéneo y fragmentado al hueso. La imagen en cáscara de huevo (o signo de la media luna o signo del borde o signo de Hawkins) que se presenta 6 a 8 semanas después de instalada la lesión representa la fragmentación del hueso subcondral (Figura 1). Sucesivamente aparecen colapso cortical y acortamiento del hueso, aplanamiento del espacio articular, deformidad de los contornos óseos, subluxación y cambios quísticos/artrodegenerativos. El aspecto de “hueso dentro de hueso” se refiere a áreas radiolúcidas, parcheadas, que presentan en su interior áreas radiopacas, más notorias a nivel de la columna vertebral.^{10,11}

Tabla 3. Clasificación de Ficat modificada de la necrosis avascular con correlación anatomorradiológica¹²
Rx: radiografía simple; RMI: resonancia magnética; MN: medicina nuclear.

Estadio	Hallazgos clínicos	Hallazgos radiológicos
0 Preclínico	Ninguno	Rx: normal RMI: normal
1 Radiografía normal	Dolor	Rx: normal o leve osteopenia RMI: edema MN: hipercaptación
2 Esclerosis y radiolucidez	Dolor y rigidez	Rx: esclerosis y osteopenia RMI: defecto geográfico MN: hipercaptación
3 Colapso y secuestro	Dolor, rigidez y algún grado de impotencia funcional	Rx: signo de la media luna y/o colapso cortical RMI: igual a la Rx. Signo de la doble línea
4 Lesión osteocondral y cambios artrodegenerativos	Dolor, rigidez e impotencia funcional	Rx: múltiples lesiones artrodegenerativas

Rx: radiografía simple; RMI: resonancia magnética; MN: medicina nuclear.



Figura 1. Radiografía de cadera. Signo de la semiluna. Existe una línea de menor densidad radiológica en la región subcondral, sin deformidad de la superficie articular. Grado II.

Tomografía computarizada

Carece de la sensibilidad de la RMI, pero permite evaluar la extensión de la enfermedad y la presencia de calcificaciones. El primer hallazgo es el de osteoporosis focal. La imagen característica o signo del asterisco es la esclerosis en el centro de la cabeza femoral, hallazgo tardío, que indica un estadio III. Permite reclasificar varias lesiones estadio III por radiografía en estadio II. Además, el intervencionismo guiado bajo TC permite el diagnóstico anatomopatológico y tiene fines terapéuticos (técnica de Forage) (Figura 2).

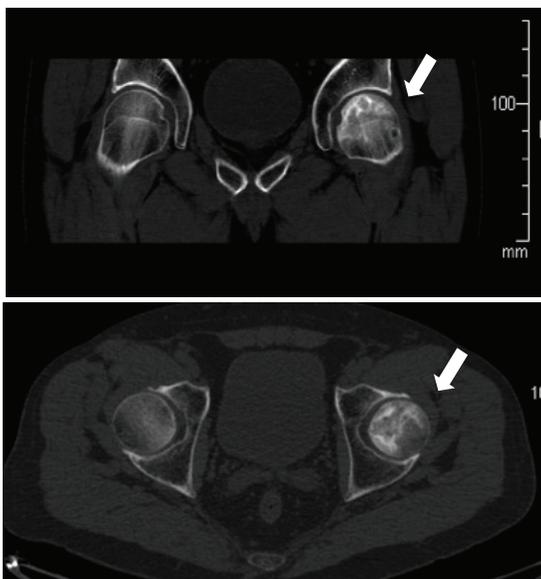


Figura 2. Tomografía computarizada multislice. Áreas curvilíneas lineales escleróticas con alteración en el patrón trabecular y geodas sucondrales. Grado II.

Resonancia magnética

La RMI de alto campo magnético es el método más sensible (90-100%) y específico (98%). Muestra cambios antes que cualquier otro método de diagnóstico por imágenes.¹² Los hallazgos comprenden:

- En T2 y STIR hay edema difuso, hallazgo más temprano pero poco específico.
- En T1 se observan hipointensidades lineales a nivel de la epífisis, con predominio periférico y pérdida de la hiperintensidad normal de la médula.
- Signo de la doble línea (presente en el 80% de los casos): en secuencia T2, la línea interna es hiperintensa y la periférica hipointensa que indican tejido de granulación hipervascular y necrosis, respectivamente (Figura 3).
- Signo del borde formado por la presencia de líquido entre los bordes escleróticos de un fragmento osteocondral.
- Cambios degenerativos.
- El territorio infartado no refuerza tras la administración de gadolinio.
- Suele asociarse a sinovitis reactiva con líquido intra-articular y refuerzo sinovial.



Figura 3. Resonancia magnética, secuencia ponderada en T1, plano coronal. Se identifica en topografía de cabeza femoral izquierda signo de la doble línea. Grado II.

Medicina nuclear

Se realiza la gammagrafía ósea de cuerpo total con Tc 99 con técnica trifásica rutinariamente. Ante la afectación de la columna vertebral, la indicación es SPECT, para mayor detalle anatómico. Muestra una sensibilidad del 85%, similar a la RMI de bajo campo magnético (0,2 T).¹³ Los cambios se observan antes que en la radiografía pero más tarde que en la RMI. Además es menos sensible cuando la afectación es bilateral.¹⁵

En los primeros días de instalada la isquemia se observa captación del radiotrazador disminuida o normal. Posteriormente, al instalarse la hiperemia reactiva, se observa su aumento. Esto forma el signo de la rosca, en la que se visualiza un centro fotón negativo y un anillo periférico, positivo. En los meses subsiguientes, las áreas viables presentan una captación normal, mientras que los focos infartados permanecerán como áreas fotón negativo (Figura 4). Los hallazgos de la NOA en medicina nuclear se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos de la NOA en medicina nuclear

Estadio	Tiempo desde la noxa	Hallazgos en MN
I (isquemia)	2 días	Fotopenia
II (reparación temprana)	1 a 3 semanas	Signo de la rosca
III (colapso)	Más de 6 semanas	Hiper captación en zona afectada
IV (degeneración)	Meses	Hiper captación periarticular

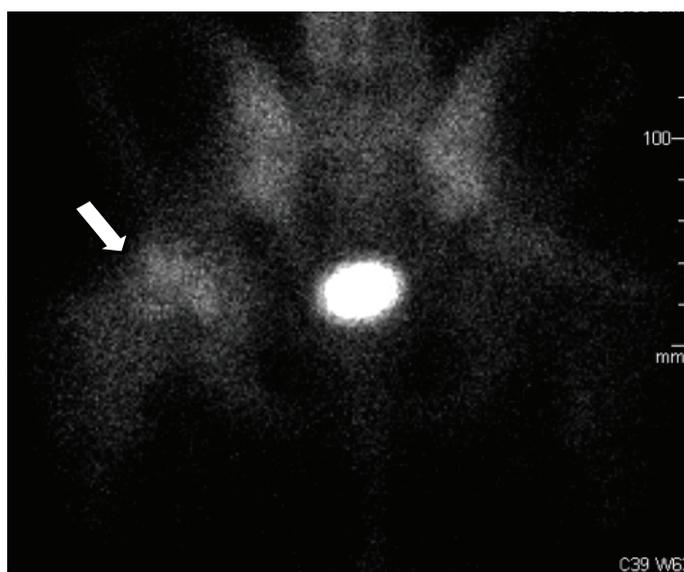


Figura 4. Gammagrafía ósea: se identifica una hipercaptación difusa de la cabeza femoral derecha. Grado II.



Los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta de acuerdo con el método por imagen realizado se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales de la NOA según el método por imágenes⁹

Radiografía	TC	RMI	MN
Metástasis	Artrosis	Síndrome de edema medular	Infección
Osteomielitis	Fractura por estrés	Osteoporosis transitoria	Mieloma plasmocitario
Osteoporosis transitoria	Infección	Contusión ósea	Metástasis
Sarcoma óseo	Mieloma plasmocitario	Fractura por estrés	Hemangioma
Fractura por estrés	Metástasis	Infección	Radioterapia
Displasia epifisaria		Metástasis	Artritis
		Neoplasia infiltrativa	Distrofia simpático refleja

Tratamiento

Librada a su evolución natural, la osteonecrosis de la cadera genera en la mayor parte de los pacientes, además de dolor y limitación funcional, un colapso en la zona de carga de la cabeza femoral, situación estructuralmente irreversible que conduce a una artrosis coxo-femoral severa secundaria. El tratamiento en fases iniciales tiene como objetivo aliviar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad conservando la cabeza femoral enferma. En la fases avanzadas habitualmente se requiere el reemplazo articular. Hernigou y col. evaluaron la progresión de lesiones estadio I con un seguimiento promedio de 11 años, donde se evidenció que el 88% de los pacientes presentaron síntomas en un promedio de 80 meses y que el 73% evolucionó con colapso cefálico dentro de los 34 meses posteriores. En todos los casos, el dolor precedió al colapso.¹⁴ Jacobs encontró que, en más de la mitad de los casos, ambas caderas se ven afectadas.¹⁵

Tratamiento no quirúrgico

A pesar del gran porcentaje de pacientes que desarrolla síntomas y colapso cefálico, el tratamiento no quirúrgico es habitualmente la opción inicial; está destinado a intentar, en primera instancia, que las lesiones sintomáticas evolucionen haciéndose asintomáticas y, en segunda instancia, evitar el colapso de la cabeza femoral, lo que genera habitualmente la necesidad del reemplazo articular. El tratamiento no quirúrgico (conservador) consiste en la descarga del miembro, métodos biofísicos y farmacológicos.

Entre los métodos biofísicos, la oxigenoterapia hiperbárica ha demostrado resultados alentadores cuando se aplica en etapas iniciales, en algunos estudios comparables a los resultados de la descompresión quirúrgica. Su principal objetivo está dirigido a retrasar la evolución de la enfermedad. El aumento de la presión de oxígeno que produciría en el tejido necrótico (área de hipoxia) estaría relacionado con una disminución de la acti-

vidad osteoclástica en la zona, proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y angiogénesis. Estimularía además la vasoconstricción venosa, lo que mejoraría el edema y la microcirculación.¹⁶ Otros métodos biofísicos, como la aplicación de ondas de choque¹⁷ y la estimulación electromagnética,¹⁸ han sido descritos con buenos resultados a corto plazo para el alivio del dolor.

El tratamiento farmacológico destinado a retrasar la evolución de la enfermedad está también indicado en etapas iniciales de la enfermedad. En la patogenia de la NOA de cadera se han propuesto varias teorías con cierto grado de apoyo, y, lejos de contradecirse entre sí, reflejan un mecanismo multifactorial con una vía final común que genera la interrupción de la circulación de la cabeza femoral.¹⁹ Diferentes fármacos han sido evaluados como potenciales agentes que tratan de intervenir en alguno de los aspectos del mecanismo desencadenante de la necrosis: antihiperlipidémicos, antihipertensivos, anticoagulantes, o bien en contrarrestar la pérdida estructural sobre el tejido óseo: bisfosfonatos. Las series que han informado sobre la eficacia de dichos fármacos y también sobre los métodos biofísicos en la mejora de los síntomas o en el retraso de la progresión de la enfermedad son pequeñas y, a pesar de algunos resultados alentadores, se requieren estudios aleatorizados a largo plazo con mayor número de casos para poder reunir evidencia suficiente y determinar un tratamiento específico.²⁰ Uno de los fármacos más estudiados es el alendronato, utilizado en esta enfermedad bajo la hipótesis de que podría retrasar o prevenir el colapso de la cabeza femoral.^{21,22} Agarwala y col. evaluaron 395 NOA de caderas tratadas con alendronato. Este grupo de trabajo demostró que cuando el alendronato era administrado en estadios previos al colapso de la cabeza y durante 3 años producía una mejoría en la función clínica, disminución del índice de colapso articular y disminución del reempla-

zo de cadera comparado con otras publicaciones donde no utilizaron alendronato.²³ El beneficio del alendronato se mantendría 8 a 10 años después de iniciado el tratamiento.²⁴ No hay información en la literatura sobre otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis con posibles aplicaciones en NOA de cadera.

Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos pueden clasificarse en aquellos que conservan la cabeza femoral y aquellos que la reemplazan (artroplastia). Los primeros están destinados a lesiones sintomáticas precolapso, o lesiones con pequeños colapsos. Los segundos están reservados para lesiones y colapsos de mayor tamaño (enfermedad avanzada).

Uno de los métodos conservadores más utilizados es la descompresión del núcleo (*core*), consistente en la eliminación del centro medular del cuello y cabeza del fémur. Esto se realiza a través de una perforación (tunelización) de habitualmente 8 mm y en forma percutánea. Este procedimiento genera una disminución de la presión intraósea y supone la restauración de la microcirculación en capilares y sinusoides.²⁵ Como proceso de reparación, el túnel es invadido por un nuevo tejido vascularizado que estimularía posteriormente la regeneración ósea.²⁶

La descompresión del núcleo ha demostrado en diferentes investigaciones mayor eficacia en el tratamiento de la osteonecrosis de cadera durante sus primeras etapas.^{25,27} En un estudio donde se evaluaron los resultados de 24 trabajos sobre la descompresión del núcleo, se encontró una tasa de éxito del 84% para el estadio 1, el 65% para el estadio 2 y el 47% para la etapa 3, en una duración media de 30 meses después de la cirugía.²⁸ El estadio de la enfermedad junto al tamaño de la lesión estimado en la resonancia magnética y el tipo de lesión (predominantemente quística o predominantemente esclerótica) constitu-



yen los factores predictivos más importantes en los resultados.²⁹

La descompresión del núcleo es un procedimiento sencillo que lleva poco riesgo de complicaciones. En caso de progresión de la enfermedad no tiene influencia negativa en la realización posterior de un reemplazo articular (artroplastia). Es mandatorio que el procedimiento sea realizado en una etapa temprana, antes de cualquier colapso de la cabeza femoral. Además, es muy importante que el procedimiento se realice con la técnica correcta.³⁰ En la operación de Phemister clásica, el túnel se rellena con un injerto corticoesponjoso de peroné o cresta ilíaca autólogo (no vascularizado) para proporcionar soporte estructural y evitar el colapso del hueso subcondral.³¹ Sin embargo, con el intento de mejorar los relativamente pobres resultados, se han descrito muchas modificaciones a la técnica original,²⁰ como la utilización de injertos óseos autólogos vascularizados,³² de injertos óseos homólogos,³³ el agregado de factores estimulantes (BMP: proteína morfogenética ósea,^{34,35} *stem cells*: células madre pluripotenciales)^{36,37} y la combinación con terapia de estimulación electromagnética.³⁸ También se ha publicado la utilización de implantes de tantalio colocados en el túnel. Estos proveen las ventajas estructurales de los injertos óseos autólogos u homólogos pero sin sus principales desventajas, que son la morbilidad del sitio donante y la posibilidad de transmisión de enfermedades, respectivamente.^{39,40}

Otro método que intenta mantener la cabeza femoral es la osteotomía intertrocantérica. Esta consiste en seccionar (osteotomía) a nivel intertrocantérico el fémur y rotar la posición del cuello y la cabeza con el fin de desplazar la parte necrótica de la cabeza de la zona de carga.^{41,42}

Sin bien existen buenos resultados en algunos estudios, por el momento, la experiencia acumulada y los resultados a largo plazo son limitados. En general, si el resultado de la osteotomía se compara con la descompresión

del núcleo e injerto óseo no vascularizado, la tasa de complicaciones es alta y el procedimiento técnicamente demandante, por lo cual su uso no se ha estandarizado.⁴³

Por último, entre los métodos que intentan conservar la cabeza femoral se ha descrito recientemente la mosaicoplastia, procedimiento ampliamente utilizado para el tratamiento de lesiones condrales en la rodilla, consistente en la transferencia de un cilindro osteocartilaginoso desde una zona sana hacia una enferma. En este sentido, Gagala y cols. han publicado un reporte preliminar sobre este procedimiento que extrajo el autoinjerto desde el cóndilo femoral de la rodilla homolateral para colocarlo en el área necrótica de la cabeza femoral; finalmente concluyeron sobre la posibilidad de buenos resultados en lesiones pequeñas y medianas sin colapso (86% a los 4 años).⁴⁴

En las lesiones de gran tamaño, colapsadas o con cambios degenerativos secundarios, la artroplastia total de cadera es el tratamiento de elección. Es considerado un procedimiento eficaz que logra restaurar la función y aliviar completamente el dolor.^{45,46,47} El procedimiento básicamente consiste en reemplazar con una prótesis la cabeza femoral enferma (componente femoral); al mismo tiempo se reemplaza la superficie articular del acetábulo (componente acetabular) para que este pueda contener la prótesis y no sufra un desgaste acelerado. Los pacientes con osteonecrosis de cadera candidatos a una artroplastia tienden a agruparse por características comunes. En la osteonecrosis, la remodelación ósea está alterada y esto podría afectar negativamente la calidad del hueso disponible para la fijación del implante.⁴⁸ Existe también la posibilidad de que la lesión necrótica pueda extenderse al calcar y derive en un apoyo inadecuado del componente femoral que podría aumentar el riesgo de hundimiento y fracaso.⁴⁹ Además, la enfermedad suele afectar a personas jóvenes, que suelen tener un nivel de actividad mayor, lo que aumenta la

demanda sobre el implante y esto aumentaría su índice de fracaso.⁵⁰

Las primeras generaciones de implantes mostraron una alta tasa de fallo (antes del año 1990: alrededor del 17% [0-50%]); sin embargo, con los diseños y técnicas actuales (especialmente modelos de prótesis no cementadas), disminuyó considerablemente el índice de fracaso del implante (año 1990 en adelante: alrededor del 3% [0-7%]) acercándose a la tasa general de pacientes sometidos a una artroplastia. Por ello no debería considerarse la osteonecrosis *per se* como un predictor negativo en los resultados de un artroplastia.⁵³

En los últimos años ha crecido la utilización de prótesis de superficie en pacientes con osteonecrosis (*resurfacing*). Estas prótesis también reemplazan toda la articulación, pero en el fémur solo se implantan hasta el cuello femoral, sin invadir la metáfisis, conservando mayor cantidad de tejido óseo, lo que facilitaría en muchos sentidos un procedimiento de remoción de prótesis en el futuro. Revell y col. reportaron una tasa de supervivencia global del 93,2% con una media de 6,1 años (2-12 años) en este tipo de implantes.⁵¹ En tal sentido podría considerarse la prótesis de superficie como una instancia intermedia entre los procedimientos que conservan la cabeza femoral y el reemplazo convencional de cadera. Su indicación está limitada a lesiones que involucren menos del 30% de la cabeza femoral. Por otra parte, su uso se ha limitado en muchos centros debido a que en esta prótesis los componentes acetabular y femoral son metálicos (par de fricción metal-metal), lo que se ha relacionado en diferentes estudios con una liberación iónica sistémica, metalosis y el ALVAL (*Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion*).⁵²

Conclusión

Debido a la necesidad del diagnóstico temprano de esta entidad para prevenir su evolución incapacitante, es importante para

el médico tratante tener siempre presente la necrosis ósea avascular como posibilidad diagnóstica, aun antes de la instalación del cuadro clínico, sabiendo cuáles son los factores de riesgo involucrados. El primer estudio para solicitar será la radiografía de la zona involucrada en al menos dos incidencias que permitan una mejor resolución espacial. Los primeros signos son sutiles e inespecíficos (osteopenia focal, alteración del trabeculado óseo). Una radiografía negativa no descarta el diagnóstico, por lo que el próximo estudio para solicitar es una RMI bilateral con gadolinio.

El estudio comparativo de ambas estructuras anatómicas aumenta la sensibilidad del método y permite un diagnóstico cierto. Los cambios en la morfología y edema asociados son más tardíos o sincrónicos a la hipoperfusión tisular, por lo que si sospechamos que la NOA es de muy reciente instalación, el gadolinio es obligado. La RMI permite un diagnóstico etiológico a diferencia de la medicina nuclear, que es tan sensible como la primera pero poco específica. Si los hallazgos en la RMI no son concluyentes, se sugiere repetir el estudio en 2 semanas a fin de confirmar el diagnóstico, con un esperable aumento del edema y refuerzo posgadolinio por reperfusión de una parte o la totalidad del área infartada.

Diagnosticada en fases iniciales, el tratamiento consistirá en métodos menos agresivos (biofísicos/ farmacológicos/descompresión quirúrgica del *core*) destinados a restaurar la microcirculación y la microarquitectura ósea. Cuando el diagnóstico es tardío o existe progresión de la enfermedad con aparición de colapso de la cabeza femoral con dolor y pérdida funcional, el tratamiento indicado es el reemplazo articular.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: febrero 2015)



Referencias

1. Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:412-20.
2. Pavelka K. Osteonecrosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:399-414.
3. Patel DV, Breazeale NM, Behr CT, et al. Osteonecrosis of the knee: current clinical concepts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6:2-11.
4. Li W, Sakai T, Nishii T, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1alpha, VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res* 2009; 27:694-700.
5. Møllerløkken A, Gaustad SE, Havnes MB, et al. Venous gas embolism as a predictive tool for improving CNS decompression safety. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112:401-9.
6. Frankel ES, Urbaniak JR. Osteonecrosis. In: *Kelleys Text Book of Rheumatology*. 6th edition. Madrid: Marban, 2003. Capítulo 112, tomo 3, pp. 1653-65.
7. Agesen AL, Melek M. Choosing the Right Diagnostic Imaging Modality in Musculoskeletal Diagnosis. *Prim Care Clin Office Pract* 2013; 40:849-61.
8. Isenberg DA, Renton P. *Imaging in Rheumatology*. 1st ed. Oxford University Press, 2003, p.34-88
9. Bonakdarpour A, Reinus WR, Khurana JS, *Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases. A Systematic Approach*. Springer, 2010, p.99-123
10. Ihde LL, Forrester DM, Gottsegen CJ, et al. Bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteoesclerosis. *RadioGraphics* 2011; 31:1865-82.
11. Sheikh A, Koujok K, Sampaio ML, Schweitzer ME. MR Imaging of Osseous Lesions of the Hip. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 21:111-25.
12. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. Ficat classification: Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470:2636-9.
13. Beltran J, Burk JM, Herman LJ, et al. Avascular necrosis of the femoral head: early MRI detection and radiological correlation. *Magn Reson Imaging* 1987; 5:431-42.
14. Hernigou P, Poignard A, Nogier A, Manicom O. Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:2589-93.
15. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop* 1978; 130:51-67.
16. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:371-5.
17. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bonegrafting. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:2380-7.
18. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:56-60.
19. Schwarz LG. Non-traumatic necrosis of the femoral head. *Int Orthop* 1999; 23:193-7.
20. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 465:53-62.
21. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:352-9.
22. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443:273-9.
23. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. 2009; 91:1013-8.
24. Agarwala S, Shah SB. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with

- alendronate for 3 years. *J Arthroplasty* 2011; 26:1128-34.
25. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67:3-9.
 26. Simank HG, Graf J, Kerber A, Weidmaier S. Long-term effects of core decompression by drilling. Demonstration of bone healing and vessel ingrowth in an animal study. *Acta Anat (Basel)* 1997; 158:185-91.
 27. Lieberman JR. Core decompression for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418:29-33.
 28. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop* 1997; 324:169-78.
 29. Bozic KJ, Zurakowski D, Thornhill TS. Survivorship analysis of hips treated with core decompression for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:200-9.
 30. Fairbank AC, Bhatia D, Jinnah RH, Hungerford D. Long-term results of core decompression for ischaemic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 76:42-9.
 31. Phemister DB. Treatment of the necrotic head of the femur in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1949; 31:55-66.
 32. Yoo MC, Chung DW, Hahn CS. Free vascularized fibula grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1992; 277:128-38.
 33. Keizer SB, Kock NB, Dijkstra PD, Taminiau AH, Nelissen RG. Treatment of avascular necrosis of the hip by a non-vascularised cortical graft. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88:460-6.
 34. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 2004;429:139-45.
 35. Mont MA, Etienne G, Ragland PS. Outcome of nonvascularized bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 417:84-92.
 36. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86:1153-60.
 37. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 405:14-23.
 38. Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, et al. Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin Orthop* 1989; 249:199-208.
 39. Veillette CJ, Mehdian H, Schemitsch EH, McKee MD. Survivorship analysis and radiographic outcome following tantalum rod insertion for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:48-55.
 40. Tsao AK, Roberson JR, Christie MJ, et al. Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:22-7.
 41. Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1992; 277:111-20.
 42. Shannon BD, Trousdale RT. Femoral osteotomies for avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418:34-40.
 43. Schwarz LG. Non-traumatic necrosis of the femoral head. *Int Orthop* 1999; 23:193-7.
 44. Gagala J, Tarczynska M, Gaweda K. Clinical and radiological outcomes of treatment of avascular necrosis of the femoral head using autologous osteochondral transfer (mosaicplasty). Preliminary report. *Int Orthop* 2013; 37:1239-44.
 45. Mont MA, Seyler TM, Plate JF, Delanois RE, Parvizi J. Uncemented total hip arthroplasty in young adults with osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:104-9.
 46. Nich C, Courpied JP, Kerboull M, Postel M, Hamadouche M. Charnley-Kerboull total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head a minimal 10-year follow-up study. *J Arthroplasty* 2006; 21:533-40.



47. Johansson HR, Zywiell MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *Int Orthop* 2011; 35:465-73.
48. Tingart M, Beckmann J, Opolka A, et al. Analysis of bone matrix composition and trabecular microarchitecture of the femoral metaphysis in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res* 2009; 27:1175-81.
49. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:459-74.
50. Dorr LD, Takei GK, Conaty JP. Total hip arthroplasties in patients less than forty-five years old. *J Bone Jt Surg Am* 1983; 65:474-9.
51. Revell MP, McBryde CW, Bhatnagar S, Pynsent PB, Treacy RB. Metal-on-metal hip resurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:98-103.
52. Watters TS, Cardona DM, Menon KS, Vinson EN, Bolognesi MP, Dodd LG. Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion: a clinicopathologic review of an underrecognized cause of prosthetic failure. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:886-93.

CONTROVERSIAS / *Controversies*

¿BISFOSFONATOS, INHIBIDORES RANKL O ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS?

Emilio J. A. Roldán*

Dirección Científica, Gador SA, Buenos Aires

Resumen

Los anticuerpos inhibidores del RANKL o de la antiesclerostina (AcSOST) surgen como alternativas innovadoras para el tratamiento de las osteoporosis. La atracción tecnológica está dada por un mecanismo de acción original que, aplicado a ciertas concepciones de la fisiopatología ósea, parecerían acercar la promesa terapéutica hasta la cura de la osteoporosis. Sin embargo, el conocimiento actual de las causas de fragilidad esquelética no es completo y/o necesita maduración en muchos aspectos como para que con propuestas mecanicistas se puedan pronosticar beneficios reales. Los bisfosfonatos (BP) son hoy los tratamientos mayoritariamente aceptados, aun sin tener un rendimiento universalmente satisfactorio ni que se comprenda cabalmente su mecanismo de acción. Sin embargo, la eficacia demostrada no ha sido superada en las comparaciones directas con otras opciones más nuevas, el margen de seguridad es elevado y la accesibilidad muy favorecida por los precios de las formulaciones genéricas. Esta situación promueve controversias tales como las del valor predictivo de un mecanismo farmacológico, las ventajas clínicas y los riesgos derivados, y los costos. Finalmente, tanto los inhibidores del RANKL y AcSOST como los BP comparten deudas terapéuticas con condiciones óseas raras,

que podrían ayudar a comprender mejor la relación mecanismo-efecto y, sin embargo, estas están postergadas y extienden el debate al campo de la responsabilidad social del investigador. La apertura de una controversia temprana es siempre positiva para ajustar expectativas y ubicar a cada opción de tratamiento en su debido lugar dentro del esquema médico de las osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis, inhibidores RANKL, anticuerpos antiesclerostina, bisfosfonatos, mecanismos de acción, enfermedades raras.

Summary

BISPHOSPHONATES, RANKL INHIBITORS OR ANTI-SCLEROSTIN ANTIBODIES TO TREAT OSTEOPOROSIS?

RANKL inhibitors and anti-sclerostin antibodies (AcSOST) emerge as innovative alternatives for the treatment of osteoporosis. The technological attractiveness resides in their original mechanism of action, which, if applied to certain bone physio-pathologic conceptions, seems to extend its therapeutic

* Dirección Científica, Gador SA, Darwin 429 CABA 1414-Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: eroldan@gador.com.ar



promise up to the cure for osteoporosis. Notwithstanding, our current understanding of bone fragility causes is not complete and/or deserves maturation in many aspects, before predicting reliable benefits of a given therapy. Currently, bisphosphonates (BP) are the most accepted treatments for osteoporosis; even through their performance is not comprehensively satisfactory, and their mode of action not fully understood. Nevertheless the actual rate of efficacy has not been beaten in face-to-face testing against newer options; their safety margin is high, and the accessibility quite favorable due to the availability of generic versions. These features make controversial the predictive value of a given mode of action, and derived in clinical advantages and risks, and costs. Finally, RANKL inhibitors and AcSOST as well as BP share some therapeutics duties with bone rare conditions which may better explain the relationship between mechanism-effects but has been neglected, expanding the debate to the field of the researcher's social responsibility. Opening an early debate is always positive to adjust expectancies and for locating each treatment option in its right place within the medical scheme for osteoporosis.

Key words: osteoporosis, RANKL inhibitors, anti-sclerostin antibodies, bisphosphonates, mechanism of action, rare-diseases.

Cada vez que aparece una nueva opción terapéutica para indicaciones que ya tienen varias otras surge una natural controversia sobre los pros y los contras de cada una, especialmente en el tratamiento de las osteoporosis en el que varios de los compuestos bisfosfonatos (BP), conocidos desde la década de los ochenta, han demostrado resultados convincentes y con el vencimiento de las patentes de exclusividad, ahora son accesibles a precios muy convenientes.

En estos últimos años se han testimoniado varias y prometedoras alternativas, que, sin embargo, tienden a tener que limitar su uso a grupos subpoblacionales muy acotados, prácticamente sin afectar la preferencia por los bisfosfonatos. La ciencia de hoy pone el foco en los anticuerpos diseñados para inhibir la citoquina ligando del receptor activador NFkB (RANKL), y en las señales Wnt del sistema celular óseo como posibles generadores de nuevos tratamientos. Entonces resulta válida la opción temprana de pensar en un escenario en el que los clásicos BP convivirán con las novedades tecnológicas. Con esa idea nos referiremos a los anticuerpos inhibidores del RANKL o a las antiesclerostina (AcSOST), pero lo mismo podría plantearse para los anticuerpos neutralizantes de la Dickkopf 1, o de la proteína 1 relacionada-Frizzled, entre otros. Para hacer el ejercicio de ponderar adecuadamente el lugar que cada tratamiento justificaría en las osteoporosis, las experiencias pasadas y un repaso al contexto actual seguramente ayudarán a que tal evaluación sea rápida y más ecuánime.

Si se consideran los respectivos mecanismos de acción, los BP inactivan al osteoclasto por una variedad de mecanismos inhibitorios hasta citotóxicos, dependiendo de la potencia de cada uno y la concentración que alcancen en la biofase. A diferencia de los estudios *in vitro*, en la clínica deben presentar un muy amplio espectro de concentraciones periosteoclásticas haciendo muy difícil afirmar qué mecanismo se desarrolla en un determinado sitio del esqueleto y en qué momento. En estudios clínicos controlados han demostrado disminuir el número de nuevas fracturas óseas en una proporción significativa de pacientes con menor densitometría mineral ósea (DMO) ajustada a los valores medios de su población de pertenencia. Por supuesto, el efecto logrado no es universal y existe en consecuencia un amplio campo todavía por mejorar en la práctica clínica. El mecanismo de acción de los BP no

es fisiopatogénico, aunque varias veces se ha intentado atribuir a los osteoclastos un grado importante de responsabilidad en el proceso de fragilidad ósea. Sin duda, los clastos participan en la patogenia pero no son la causa.¹ El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se liga a la proteína ligando del RANK; con ello disminuye la maduración de los osteoclastos y su sobrevivencia. Se postula que esta intervención más temprana en el proceso de activación osteoclástica, comparada con la de los BP, influye en el comienzo y la reversibilidad del tratamiento.² A su vez, los AcSOST son moduladores de la actividad del osteoblasto por antagonismo de los inhibidores Wnt/ β -catenina, implican un enfoque diferente y crean un interés genuino y expectativas de progresos en el tratamiento de la osteoporosis.^{3,4} Pero, sucede que “las osteoporosis” no son el resultado aislado de la producción excesiva de osteoclastos o de SOST en el hueso. Incluso en algunos pacientes los niveles de DMO correlacionan inesperadamente con los de SOST, o con los de un proceso de curación de fracturas.^{5,6} Entonces, si se desea favorecer la resistencia de los huesos, ¿cuál es el fundamento de inhibir farmacológicamente este modulador? Y cabe preguntarse hasta qué punto vale aventurar un concepto mecanicista que tampoco encaja exactamente con la fisiopatología de la fragilidad del esqueleto.

Controversia I. ¿Modular las células o modular la matriz ósea?

La pregunta no plantea una temática sofisticada sino que es el centro de cualquier intento terapéutico para una enfermedad como las osteoporosis definidas por el fracaso de la matriz ósea, no el de sus células o de sus sustancias moduladoras. Definitivamente decimos que osteoporosis es una pérdida de masa ósea con alteraciones estructurales, y no se mencionan células en tal sentencia. Visto que la matriz mineral ósea no tiene *targets* farmacológicos modulables, los clastos,

blastos y citos del hueso han sido estimulados o deprimidos por varias opciones farmacológicas y algunas han conseguido reflejar en ensayos clínicos una tendencia a disminuir el número de nuevas fracturas. Es decir que, de algún modo, se ha logrado que la intervención farmacológica dirigida hacia una célula blanco repercuta positivamente con la restante modulación fisiológica de las propiedades materiales y estructurales óseas. Estas últimas, a su vez, le dan la resistencia adecuada a cada sección del esqueleto. Sin duda todavía hay un enorme vacío de información sobre la patogenia de las osteoporosis y probablemente los mapeos epigenómicos y análisis de interactomas que están hoy en desarrollo lo aclaren en la próxima década.⁷ De hecho, no existe un trastorno genético importante característico en los afectados por osteoporosis (sería una enfermedad rara si así fuera), si hay varias asociaciones genéticas con variables clínicas, las que combinadas con factores epigenómicos, ambientales y ontogénicos podrían promover tantos mecanismos patogénicos como afectados existen, y tal diversidad se expresa no obstante por unos pocos efectores fenotípicos.⁸ Al mismo tiempo, esta enorme variabilidad biológica nos permite concebir la fragilidad consecuente de interpretar el beneficio de un tratamiento por un análisis fenotípico solamente y la justificación de las presentes controversias.

Los BP, como dijimos, deprimen el metabolismo óseo al inhibir primariamente la actividad del osteoclasto. De ser ese su único modo de acción, el esqueleto permanecería con el mismo grado de fragilidad basal durante todo el tratamiento. Pero, sin embargo, la resistencia aumenta y por eso la tasa de fracturas disminuye con el tiempo. Las explicaciones han sido tantas como escasas las investigaciones integrales (al día de hoy no sabemos exactamente el motivo por el cual los BP aumentan la resistencia de los huesos).⁹

Un sorprendente trabajo *in vivo* muestra



que un BP (lidaronato), que no inhibe el osteoclasto, puede proporcionar el mismo incremento en la resistencia ósea que un grupo control tratado con alendronato;¹⁰ ergo no es el mecanismo directo del fármaco sino la interrelación entre esta y los factores celulares, fisicomecánicos lo que readapta positivamente la calidad de la matriz del hueso.^{11,12}

Entonces, puede resultar excesivo que se anuncien a los AcSOST como agentes “anabólicos puros” del esqueleto y/o con “potencial de curar la osteoporosis”.¹³ Es como decir que actúan sobre los osteocitos y blastos sin que los demás moduladores del sistema participen, cosa difícil de interpretar en el “complejo mecanostático” de los huesos. Más bien, el intento de clasificar los AcSOST en una nueva categoría parece una forma didáctica sin aplicación clínica concreta. La conexión de los osteocitos con los clastos, bajo condiciones de deformación tisular, es la base para la formación estructural o el mantenimiento del hueso resistente o mecánicamente orientado.^{14,15} La respuesta de los clastos a tales señales locales debe definir espacialmente y remodelar el sitio para reemplazar en función de las exigencias biomecánicas *in situ*.^{15,16} A los efectos de la resistencia del esqueleto, no tiene sentido mecánico una formación ósea agregada fuera de este tipo de interacción celular.

Entre los AcSOST, el romozosumab es el más avanzado, habiendo demostrado estimular la formación ósea y aumentar la DMO tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos, por lo cual fueron exitosos los estudios de fase I.¹⁷ Entre esos estudios son llamativos algunos resultados de biomecánica experimental que indican que un AcSOST puede influir en huesos cargados y descargados, o sea independientemente de las cargas mecánicas, abriendo un interrogante sobre el mecanismo subyacente y probablemente un concepto nuevo.¹⁸

Conviene aclarar que la discusión sobre el mecanismo de acción es una controver-

sia menor si se quiere, ya que estos han sido siempre un entretenimiento de los investigadores más que una herramienta predictiva de utilidad para los clínicos. Según nos enseñan en las academias, se deben guiar las conductas médicas por las evidencias de eficacia y seguridad observadas en los estudios clínicos y no por las hipótesis y los resultados extrapolados desde un laboratorio.

Controversia II. ¿Prevenir fracturas severas, principalmente las de caderas, en más pacientes, en otros pacientes, en forma más sostenible?

Una suerte de tope duro al desarrollo de los tratamientos nuevos en osteoporosis está dado porque la eficacia de medicamentos como el alendronato, el risedronato o el ibandronato, si bien dista de ser perfecta, no ha podido ser superada en estudios *face-to-face* por las nuevas opciones, salvo en subpoblaciones muy definidas o diseños clínicos sofisticados que no necesariamente representan la actividad diaria del médico práctico. A esta altura, es difícil pronosticar si el desarrollo de los AcSOST (fases II/III regulatorias) agrega beneficios terapéuticos a los que ya se consiguen con los BP o con los inhibidores de RANKL en la mayoría de los pacientes con osteoporosis. Se puede pensar en una nueva opción para quienes tienen signos graves de la enfermedad, o en localizaciones severas como ocurre entre quienes tienen fracturas de caderas.¹⁹ Pero de los estudios regulatorios estándares no suelen surgir indicadores que señalen un resultado mejor en más pacientes, o que brinden una protección más prolongada.

Controversia III. ¿Mejores efectos con mayores riesgos?

La popularidad actual de los BP tiene un fundamento fuerte en su relativa inocuidad para la mayoría de los consumidores. Básicamente son compuestos osteotrópicos y poco impactan en tejidos del sistema nervio-

so central (SNC), del cardiovascular, respiratorio, glandular o del metabolismo nutricional.²⁰ Sus principales efectos adversos, en el sistema digestivo, los renales, inmunorreactivos, oculares, maxilares, etc. hoy han sido plenamente descritos y los médicos prescriptores están bien advertidos acerca de su manejo.^{21,22} Estando el sistema de señales Wnt implicado, algunas preocupaciones por tumores solo podrán desecharse plenamente con el tiempo.²³ El romosozumab, particularmente, se liga al producto del gen SOST, la esclerostina, inhibiéndola; esta selectividad pronostica un margen de seguridad mayor. Los inhibidores de RANKL, por su parte, presentan un perfil de seguridad favorable.²⁴

Controversia IV. En osteoporosis, ¿cuál es el impacto razonable para la economía de salud?

En un mundo globalizado en el que la economía manda, incluso en el sector de salud pública y por encima de cualquier innovación científica, es todo un desafío movilizar a los BP de las preferencias terapéuticas que hoy ocupan. Algunos opinan que los BP son en osteoporosis lo que la metformina en diabetes o los agentes betabloqueantes en la hipertensión arterial, o sea, medicamentos clásicos y establecidos. Consiguientemente, habría que estimar cuál es la magnitud del beneficio médico prometido por un innovador que justifique un precio promedio mayor que el actual en el esquema farmacológico para el tratamiento prolongado de la osteoporosis. Sin duda no es el argumento de un nuevo mecanismo de acción sino todo un conjunto de evidencias médicas que superen al argumento farmacológico llano. También es cuestionable si ciertas ventajas en algunos pacientes (véase controversia II) a expensas de costos elevados para todos justifica la sustitución del clásico por el nuevo. Ciertamente cabe cuestionarse de qué modo los AcSOST superarían esta doble barrera de costo/beneficio que hoy establecen

los BP. Las fórmulas ingeniosas siempre son posibles, pero habría que ver si las políticas económicas globales de estos tiempos están preparadas para satisfacer demandas argumentales en economía de salud.

Controversia V. Una deuda en común

Es la deuda médico-social existente en el tratamiento de varias osteopatías médicas. El primer ser humano tratado con un BP fue una niña con calcificaciones ectópicas severas en la década de los sesenta. Luego se incluyeron pacientes con osteítis de Paget, hipercalcemia maligna, osteodistrofia refleja y osteogénesis imperfecta;²⁵ también el denosumab ha sido ensayado en algunos estudios limitados sobre enfermedades raras. Pero estas son condiciones de baja prevalencia y poco impacto comercial. Quizá por ello, cincuenta años después, la ciencia no ha trasladado a la industria un esquema específico para estas condiciones y que mucho nos han servido para entender mejor a estas medicaciones. En efecto, las enfermedades por defectos monogénicos o digénicos generan menos variables patogénicas y permiten entender mejor el impacto de un medicamento sobre ellas.⁸ Algo parecido ocurre con los AcSOST. Las familias afectadas por esclerosteosis y Van Buchem, dos enfermedades ultrarraras, dieron base para el descubrimiento de estas nuevas opciones terapéuticas²⁶ pero, sin embargo, ellas no han recibido opciones para sus condiciones. La ciencia debe hallar mecanismos equitativos para balancear los impulsos industriales con las demandas sociales de atención médica y, en ese sentido, el papel que desempeñan los científicos y los profesionales de la salud debe ser activo y comprometido. Sería muy elegante que quienes adquieren y usufructúan el conocimiento biomédico con fines comerciales dediquen parte del beneficio para financiar desarrollos en las enfermedades más raras y postergadas relacionadas con el producto.



Conclusiones

Se resumen algunas cuestiones controvertidas, no todas, que en general se introducen con el avenimiento de cada nueva perspectiva terapéutica. Varias de ellas serán contestadas con la evolución de los conceptos científicos, especialmente en el campo de la genómica, proteómica e interactomas, la publicación de estudios clínicos controlados y otras con cambios educativos o culturales en la responsabilidad social del profesional de la salud que induzcan a incluir los síndromes raros en la investigación. En cualquier caso, el mundo científico le da la bienvenida entusiasta al agregado de los AcSOST, además de los BP e inhibidores RANKL. Pero las decisiones finales del lugar que cada uno de estos ocupará en el tratamiento estarán en manos de otros acto-

res sociales, más curtidos por las urgencias socioeconómicas cotidianas y las anteriores experiencias en esta especialidad.²⁷

El consejo prudente es escuchar a todas las voces tempranamente y para ello resulta funcional esta apertura de debate y sus controversias.

Conflicto de intereses

EJAR es Médico farmacólogo y Doctor en Medicina (UBA). Director Científico de Gador SA, Jefe de Proyectos y autor de patentes multinacionales de bisfosfonatos. Es miembro fundador del Capítulo de Enfermedades Raras del Esqueleto en la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) y del *Research Working Group de ICORD (International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs)* y consultor de la Fundación GEISER.

(Recibido: julio 2014.

Aceptado: enero 2015)

References

1. Teitelbaum SL. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170:427-35.
2. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66:1139-46.
3. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis--a new approach. *N Engl J Med* 2014; 370:476-7.
4. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370:412-20.
5. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:226-30.
6. Sarahrudi K, Thomas A, Albrecht C, Aharinejad S. Strongly enhanced levels of sclerostin during human fracture healing. *J Orthop Res* 2012; 30:1549-55.
7. Uhlén M, Fagerberg L, Björn M, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347:394-403.
8. Berman JJ. Rare Diseases and Orphan Drugs. Keys to understanding and treating the common diseases. London (UK), Academic Press, 2014.
9. Roldán EJA, Ferretti JL, Bellido T, Cannatta J, Blumel JE, Jee W. Round table: How do anti-osteoporotic agents avoids fractures? *Bone* 2000; 26:393-6.
10. Plotkin LI, Bivi N, Bellido T. A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents

- osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice. *Bone* 2011; 49:122-7.
11. Morelli S, Scodelaro Bilbao P, Katz S, Roldán E, Boland R, Santillán GE. Protein Phosphatases: Possible bisphosphonate binding sites mediating stimulation of osteoblast proliferation. *Arch Biochem Biophys* 2011; 507:248-53.
 12. Capozza RF, Mondelo N, Reina PS, et al. Mineralization and remodeling unrelated improvement of the post-yield properties of rat cortical bone by high doses of olpadronate. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13:185-94.
 13. Stovall DW. Osteoporosis diagnosis and management. Oxford (UK): John Wiley & Sons Ltd, 2013.
 14. Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. *J Cell Biochem* 2002; 85:185-97.
 15. Bakker AD. Osteocytes and osteoclasts, a relationship under strain. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014; 12:14-26.
 16. Baas E, Kuiper JH, Yang Y, Wood MA, El Haj AJ. In vitro bone growth responds to local mechanical strain in three-dimensional polymer scaffolds. *J Biomechanics* 2010, 43:733-9.
 17. Clarke BL. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2014; 78:199-204.
 18. Agholme F, Isaksson H, Li X, Ke HZ, Aspenberg P. Anti-sclerostin antibody and mechanical loading appear to influence metaphyseal bone independently in rats. *Acta Orthop* 2011; 82:628-32.
 19. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12:385-95.
 20. Cremers SCLM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of bisphosphonates in metabolic bone diseases. Leiden: UFB, Universiteit Leiden, 2004.
 21. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-65.
 22. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 2009; 8:96-110. Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ.
 23. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13:485-96.
 24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al, for the FREEDOM Trial. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
 25. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 4th ed. London, Academic Press, 2000.
 26. Van Lierop AH, Hamdy NAT, Van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: Clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Min Res* 2013; 28:848-54.
 27. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Min Res* 2014; 29:1926-8.



IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

EFECTO PROTECTOR DE LA LECHE FERMENTADA CON KÉFIR SOBRE LA DESMINERALIZACIÓN *IN VITRO* DEL ESMALTE DENTAL

Karina E. Koch,^{1,2*} Alfredo Rigalli^{2,3,4}

1. Laboratorio de Tecnología Química FACENA-UNNE. 2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). 3. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Medicina de la UNRosario. 4. Consejo de Investigaciones UNRosario.

Los caseinofosfopéptidos (CPP) son fragmentos derivados de las caseínas de la leche con actividad anticariogénica por su capacidad para estabilizar el fosfato de calcio amorfo en la superficie del diente, previniendo la desmineralización y promoviendo la remineralización del esmalte.¹

En este estudio evidenciamos los cambios histopatológicos ocasionados por el proceso de desmineralización del esmalte y además se advirtió que estos cambios pueden prevenirse parcialmente por la acción de

CPP (contenidos en la leche fermentada con kéfir). A continuación se muestran micrografías obtenidas mediante el microscopio electrónico de barrido, de la superficie adamantina de piezas dentarias de bovinos sometidas a un diseño de erosión dental con 3 soluciones diferentes: control negativo, tratadas con saliva artificial a pH 7,2; control positivo, tratadas con una solución desmineralizante para la producción de erosiones artificiales con un pH de 4,5, y kéfir, tratadas con leche fermentada con kéfir a pH 4,5.

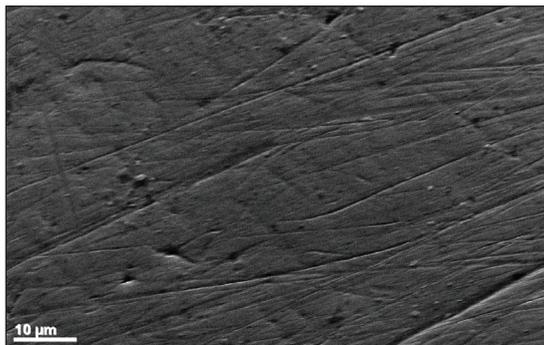


Figura 1. Control negativo 1000x. La configuración de la topografía de esmalte sano es evidente. Se observa una superficie regular de textura uniforme.

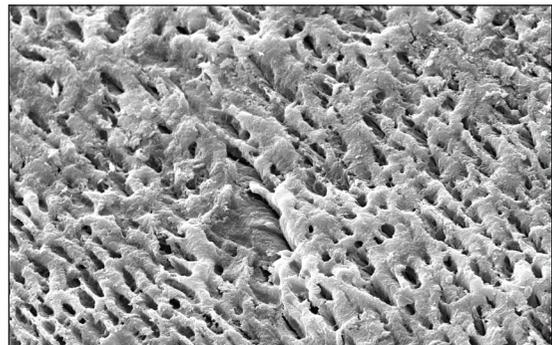


Figura 2. Control positivo 1000x. Se observa una superficie irregular generalizada con depresiones o socavamientos de la superficie con grandes espacios vacíos que siguen un patrón específico; los prismas presentan una marcada excavación central con prominentes márgenes periféricos, formando cavidades profundas en su estructura.

*Dirección postal: Karina E. Koch. Av. Libertad 5460. Laboratorio de Tecnología Química FACENAUNNE. Corrientes Capital. Correo electrónico: kochkarinaevelin@hotmail.com

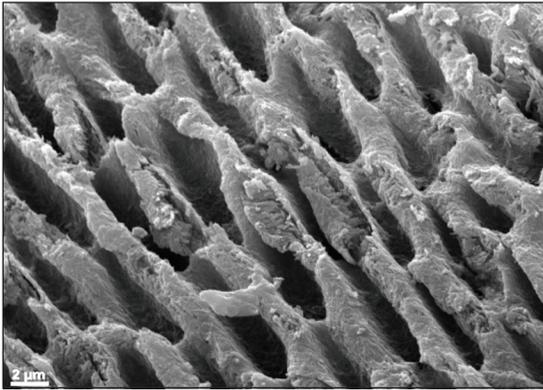


Figura 3. Control positivo 3000x. Se observan áreas socavadas correspondientes a los espacios dejados por los prismas. En esta zona se advierten restos de material calcificado posiblemente proveniente del esmalte.

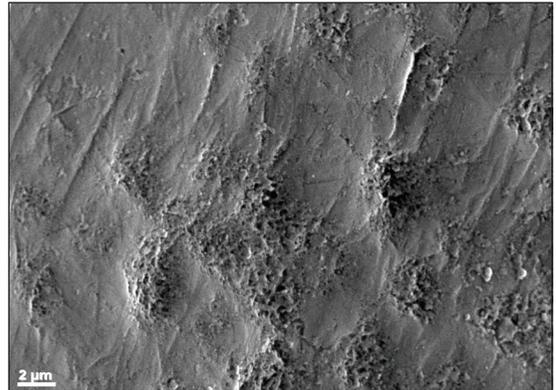


Figura 5. Kéfir 3000x. Se observa material que cubre los socavamientos evitando el aumento del defecto. Este efecto podría deberse a una disminución del proceso de desmineralización o a un aumento de la remineralización de los prismas.

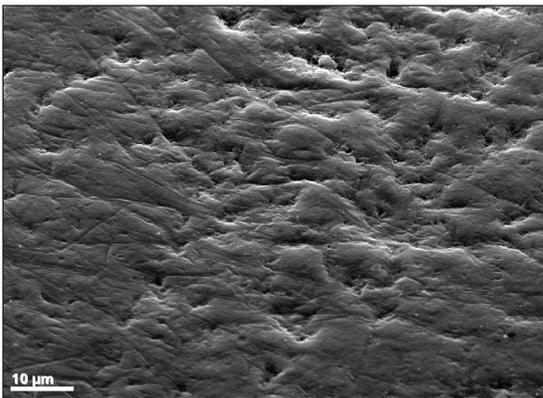


Figura 4. Kéfir 1000x. Se observa una superficie con indicios de pequeños socavamientos; estos se encuentran casi obliterados, aunque todavía se observan algunas grietas o fisuras.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: diciembre 2014.

Aceptado: enero 2015)

Referencia

1. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Biofunctional properties of caseinophosphopeptides in the oral cavity. *Caries Res* 2012; 46:234-67.



IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

OSTEOMALACIA INDUCIDA POR TUMOR MESENQUIMÁTICO

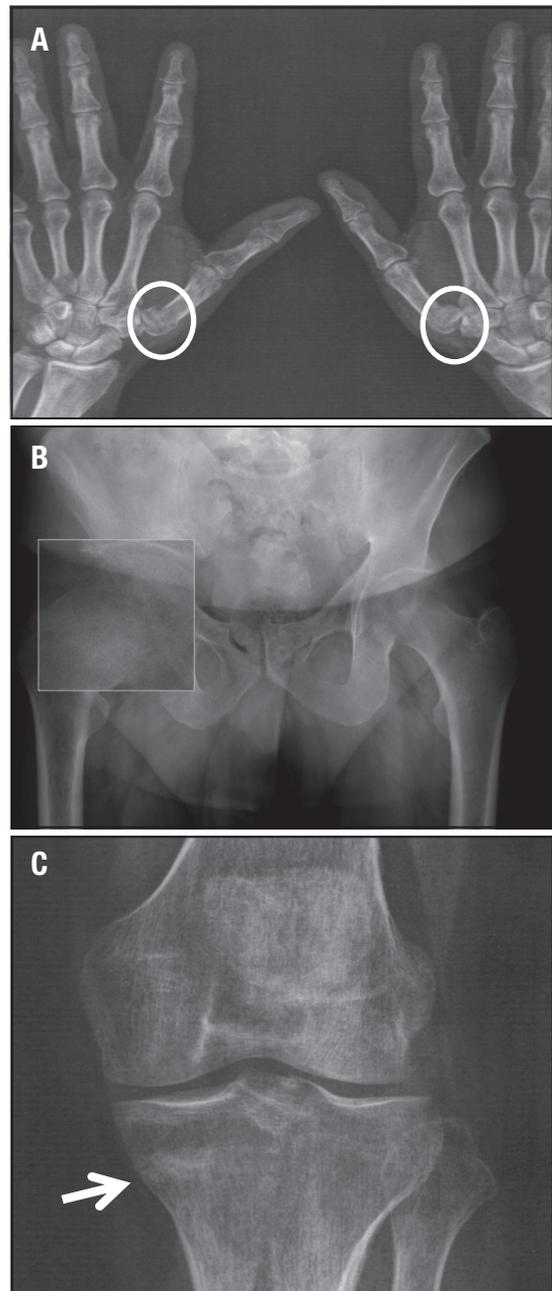
Luisa Plantalech,^{1*} Teresa Canteros²

1. Sección Osteopatías Metabólicas. 2. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se presenta a la consulta un varón de 59 años con intensos dolores en miembros inferiores y superiores, costillas, raquis que le impiden la deambulaci3n y se traslada con muletas. Refiere dos a1os de evoluci3n. Se constatan en las radiografías, pseudofracturas en tibia, cuello femoral derecho y las falanges de ambos pulgares (síndrome de Milkman) (Figura 1 A, B, C). Se comprueba osteomalacia por biopsia 3sea, y bioquímica compatible donde se destaca la hiperfosfaturia e hipofosfatemia asociada a elevaci3n de la fosfatasa alcalina con calcemias y hormona paratiroidea normales. Se realiza la b3squeda de un tumor mesenquimático productor de factor fosfat3rico mediante un centellograma corporal total con octreotide, y se halla una marcaci3n en el c3ndilo femoral derecho (Figura 2 A); se corrobora la presencia de un tumor de 10 mm por resonancia magnética en la regi3n posterior del c3ndilo femoral derecho lateral (Figura 2 B).

Se planifica su resecci3n mediante la t3cnica de Navegaci3n Virtual Intraoperatoria y se logra extraer un tumor de 10 mm cuya anatomía patol3gica corresponde a un tumor mesenquimático fosfat3rico, caracterizado como de tejido conectivo mixto.

Figura 1. Pseudofracturas en ambas falanges de los pulgares (A), en cuello femoral derecho (B) y platillo tibial (C). Importante desmineralizaci3n del esqueleto.



* Correo electr3nico: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar

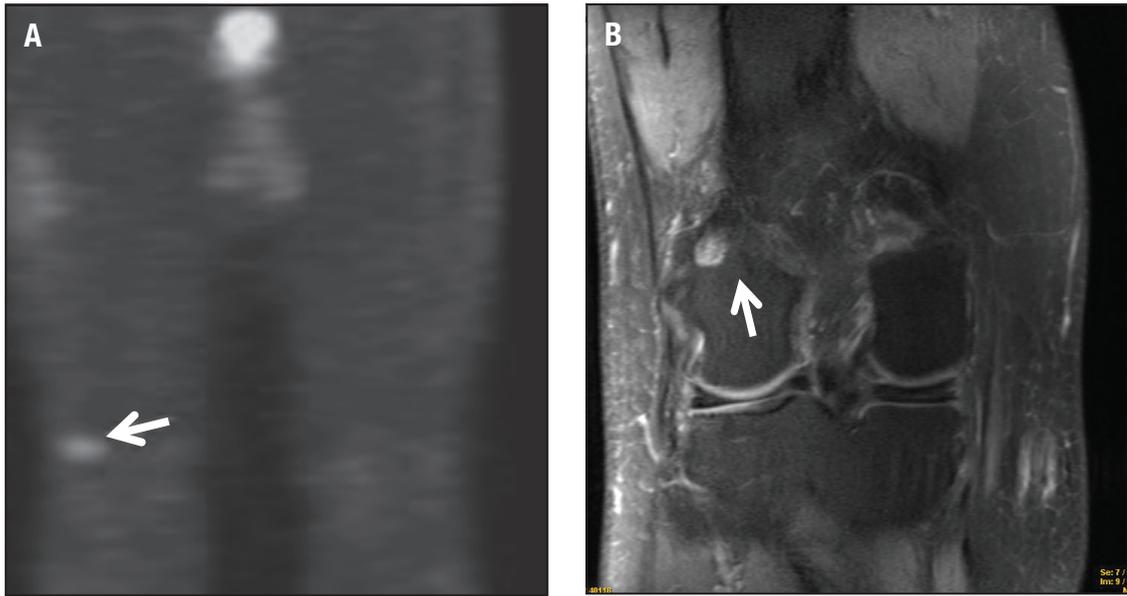


Figura 2. A. Centellograma con octreotide para localizar tumores mesenquimáticos inductores de osteomalacia. Obsérvese la localización en el cóndilo femoral derecho (flecha). **B.** Resonancia Nuclear Magnética: se comprueba tumor en localización posterior del cóndilo externo derecho del fémur (flecha).

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero 2015.
Aceptado: marzo 2015)



CASUÍSTICAS / Case Reports

CARCINOMA DE PARATIROIDES. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO

María Lorena Brance,^{1*} Adriana Boscaffior,² Marina Laura Rodríguez,² Julio Miljevic²

1. Centro de Reumatología. Rosario. 2. Servicio de Clínica Médica. Hospital Juan Bautista Alberdi.

Resumen

El carcinoma de paratiroides es una enfermedad rara que representa menos del 1% de todos los hiperparatiroidismos. Su incidencia es extremadamente baja aun con el aumento de hiperparatiroidismos diagnosticado luego de que la determinación más frecuente de la calcemia. Se reporta el caso clínico de un paciente de 52 años con diagnóstico previo de hiperparatiroidismo primario (HPTP), que consultó por anorexia, astenia generalizada, constipación, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, dolores osteoarticulares e irritabilidad de una semana de evolución. Los estudios mostraron niveles de calcemia mayores de 14 mg/dl y de PTH diez veces superiores a su valor máximo normal. Se decidió la intervención quirúrgica. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico fue compatible con cáncer paratiroideo. Luego de la cirugía presentó buena evolución clínica con controles periódicos de calcio y PTH sérica dentro de parámetros normales, sin evidencias de recidiva local o a distancia, luego de una evolución total de 5 años desde su primera internación.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, carcinoma de paratiroides.

Summary

PARATHYROID CARCINOMA: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Parathyroid carcinoma is a rare entity that accounts for <1% of patients with primary hyperparathyroidism. The incidence of this pathology is extremely low even with increased hyperparathyroidism diagnosed after the determination of serum calcium became more frequent. A 52 year-old male with primary hyperparathyroidism diagnostic presented anorexia, generalized fatigue, constipation, nausea, vomiting, polyuria, polydipsia, musculoskeletal pain, irritability one week of evolution. Serum calcium levels were >14 mg/dl and PTH ten times above normal maximum. After surgery histopathological and immunohistochemical features were compatible with parathyroid cancer. After surgery showed good clinical progress with periodic monitoring of serum calcium and PTH within normal parameters. No evidence of local recurrence or distant was observed having a total evolution of 5 years from their first admission.

Key words: primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid carcinoma

*Correo electrónico: [Correo electrónico: lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

Introducción

El carcinoma de paratiroides fue descrito por primera vez en 1904 por De Quervain. Es una causa poco común que representa aproximadamente un 1% de todos los casos de hiperparatiroidismo primario (HPTP).¹

Si bien el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por presencia de hipercalcemia, en los casos de carcinoma de paratiroides están descritas calcemias más graves (> 14 mg/dl).² La asociación de una marcada elevación de la calcemia y de PTH hace sospechar la presencia de carcinoma de paratiroides como causa del HPTP y obliga al diagnóstico diferencial, que es de resolución quirúrgica. La crisis hipercalcémica por hiperparatiroidismo primario (HPTP) presenta una incidencia baja: 1,6 a 6,7% de los HPTP.³

Reportamos el caso de un paciente que consulta por constipación, antecedentes de nefrolitiasis e insuficiencia renal crónica, con desarrollo de crisis hipercalcémica. Se realiza diagnóstico de HPTP. Luego de la paratiroidectomía, los estudios anatomopatológicos y de inmunohistoquímica fueron compatibles con carcinoma de paratiroides.

Caso clínico

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 52 años con antecedentes de hipertensión arterial, nefrolitiasis con cólicos renales recurrentes en su juventud e insuficiencia renal crónica. Consulta por dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos de un mes de evolución. Además refiere constipación, polidipsia e hiporexia.

Al examen físico presentaba: tensión arterial 90/60 mm Hg, frecuencia cardíaca 105 lpm, frecuencia respiratoria 22 cpm, temperatura 36.3 °C, saturación 97% (FiO₂ 0,21), PVC: dos cm de agua. Se encontraba vigil, lúcido, orientado en espacio y persona, desorientado en tiempo. Presentaba mucosas

secas, sin foco motor ni sensitivo, hiperreflexia generalizada, disfonía, inyección conjuntival bilateral. No se hallaron adenopatías ni masas palpables cervicales. El abdomen se presentaba con ruidos hidroaéreos disminuidos, blando, doloroso de forma difusa a la palpación profunda sin signos clínicos de abdomen agudo quirúrgico. El laboratorio evidencia un cuadro de hiperparatiroidismo con hipercalcemia severa e insuficiencia renal (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio metabólico mineral solicitado durante la primera y segunda internación y control a los 6 meses del posquirúrgico

	Primera internación	Segunda internación	6 meses posquirúrgico
Hematocrito (%)	37,3	36,5	38
Hemoglobina (mg/dl)	12,8	11,6	13,2
Urea (mg/dl)	79	93	60
Creatinina (mg/dl)	2,4	2,6	2
Glucemia (mg/dl)	98	95	90
Calcemia (mg/dl) [VR 8,5-10,5]	19,5	19	9,5
Fosfatemia (mg/dl) [VR 2,5-4,5]	3,2	3,5	2,9
Albumina	4,9	4	4
Fosfata sa alcalina (UI/l) [H 220]	420	510	260
PTH (pg/ml) [VR 14-72]	798	820	36,5

Se realiza ecografía de tiroides y paratiroides, gammagrafía con Sestamibi Tc-99m en dos oportunidades y tomografía computarizada (TC) de cuello y tórax donde no se observan alteraciones en las glándulas paratiroides. Se realiza tratamiento médico de hipercalcemia con restitución del volumen con solución salina, pamidronato (90 mg intravenoso [IV]) y dexametasona por vía intravenosa, con respuesta parcial, mejoría clínica pero con cifras sostenidas de calcemia entre 14 y 15 mg/dl.



El paciente es derivado a cirugía de cabeza y cuello pero, por presentar problemas de alta vulnerabilidad social y muy baja adherencia a los controles, no adhiere al seguimiento médico indicado y se niega a ser intervenido quirúrgicamente.

Un año después el paciente reingresa por cuadro similar de una semana de evolución caracterizado por anorexia, astenia generalizada, constipación, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, dolores osteoarticulares e irritabilidad.

Al examen físico se encontraba hipotenso (85/55 mm Hg), taquicárdico (110 lpm), deshidratado, con alteración del sensorio al igual que en la primera internación, con desorientación en tiempo e hiperreflexia osteotendinosa.

El resto del examen físico no presentaba alteraciones. En esta oportunidad el laboratorio evidenció hipercalcemia severa (Tabla 1).

Se realiza tratamiento médico de hipercalcemia, se repiten nuevamente los estudios por imágenes (los cuales fueron nue-

vamente negativos) y se deriva a hospital de mayor complejidad donde se decide la cirugía exploratoria. Se realiza hemitiroidectomía izquierda y paratiroidectomía en bloque, ante la sospecha de carcinoma paratiroideo.

La biopsia por congelación informó adenoma paratiroideo.

El estudio por anatomía patológica diferido informó neoplasia de glándula paratiroidea, sólido trabecular, que infiltraba la cápsula (Figura 1) con proliferación de células de citoplasmas amplios, ligeramente eosinófilos, cuyos núcleos muestran leve pleomorfismo, cromatina grumosa y escasas mitosis (Figura 2).

Presentaba además permeaciones vasculares linfáticas (confirmadas por técnicas de inmunohistoquímica CD34-CD31) (Figura 3 A y B). El índice de proliferación celular (Ki 67) era mayor 7% en un sector de la neoplasia, estimado por inmunohistoquímica.

Todos estos datos histológicos e inmunohistoquímicos son compatibles con el diagnóstico de carcinoma de paratiroides.

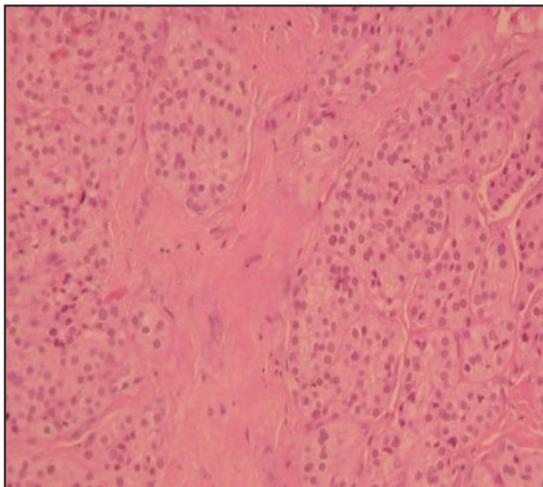


Figura 1. Microfotografía 4x, hematoxilina-eosina. Puede observarse neoplasia de glándula paratiroidea, sólido trabecular, con bandas fibroesclerosas a modo de septos, hipercelular con cápsula gruesa con focal discontinuidad de esta.

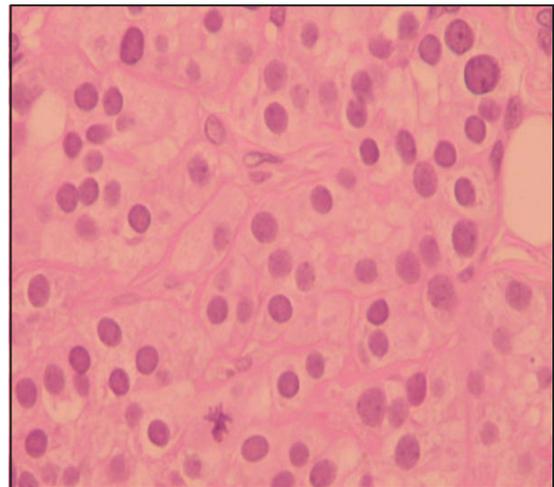


Figura 2. Proliferación de células de citoplasmas amplios, ligeramente eosinófilos, cuyos núcleos muestran leve pleomorfismo, cromatina grumosa y escasas mitosis.

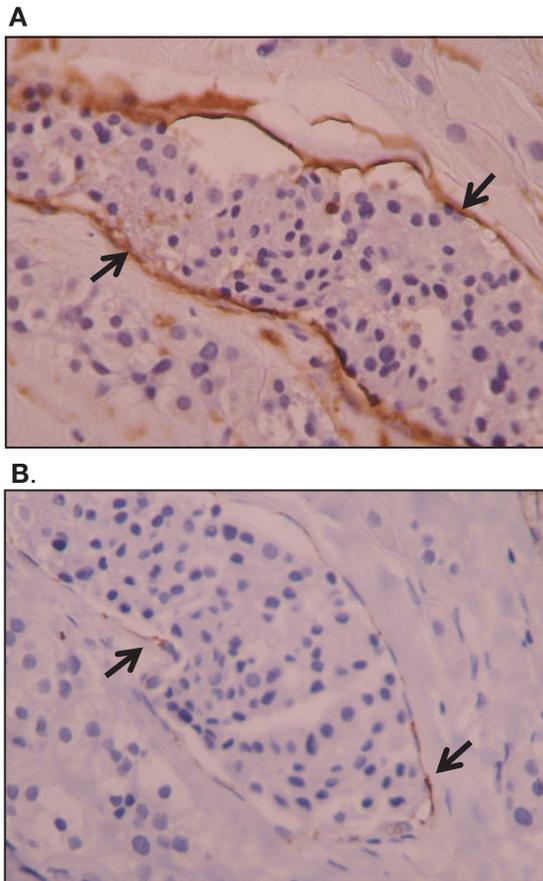


Figura 3. Imágenes inmunohistoquímicas. **A** y **B.** La lesión presenta permeaciones vasculares linfáticas confirmadas por inmunohistoquímica CD34 y CD31 positivas, respectivamente.

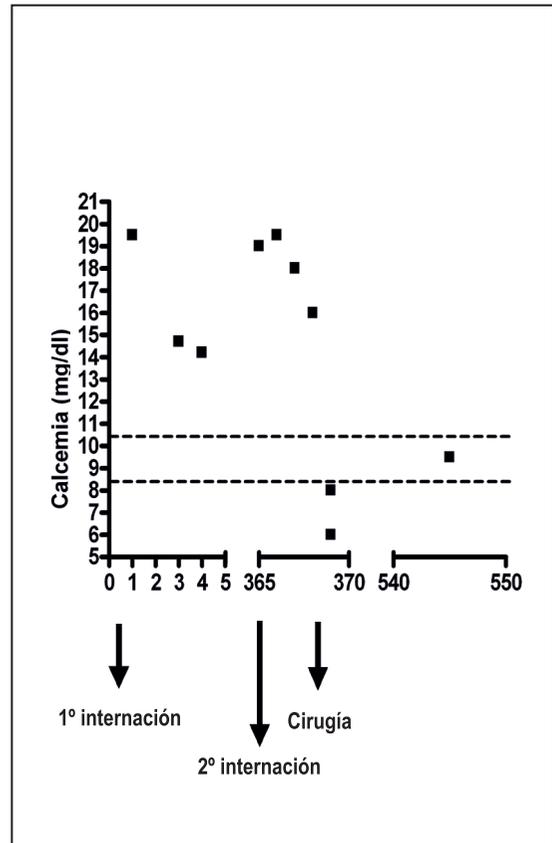


Figura 4. Curva evolutiva de la calcemia preparatiroidectomía y posparatiroidectomía

Por persistencia de la hipercalcemia y dado el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, en un segundo acto quirúrgico se realiza intervención exploradora y se extirpan restos glandulares y linfadenectomía regional. El paciente desarrolla cuadro de hipocalcemia por síndrome de hueso hambriento (Figura 4), requiriendo altas dosis de gluconato de calcio IV y, posteriormente carbonato de calcio vía oral, 10 g/día y calcitriol 1 µg/día.

A los 80 días presenta buena evolución clínica con controles periódicos de calcio y PTH sérica dentro de parámetros normales, sin evidencias de recidiva local o a distancia, desde hace 5 años.

Discusión

La etiología del carcinoma paratiroideo resulta aún desconocida. En varios reportes hay ocurrencia de esta enfermedad con adenoma o hiperplasia paratiroidea. Estos reportes sugieren que tanto el adenoma como la hiperplasia podrían evolucionar a carcinoma.^{4,5} Sin embargo, son controvertidos y escasos en la literatura. También se ha descrito en pacientes con antecedentes de irradiación en cuello, hiperparatiroidismo secundario a enfermedad celíaca y formas familiares de hiperparatiroidismo.^{6,7,8}

También hay casos publicados de pacientes con enfermedad renal crónica en hemo



diálisis y carcinoma de paratiroides.⁹

Más allá de tales asociaciones, Shantz y Castleman no han encontrado evidencia acerca de la transformación maligna en estas entidades.¹⁰

Nuestro caso presentaba una historia de enfermedad renal crónica aunque no en hemodiálisis, de compromiso óseo evidenciado por valores elevados de fosfatasa alcalina y el fenómeno de hueso hambriento luego de la cirugía exitosa. No tenía antecedentes de irradiación de cuello y el cuadro clínico predominante del paciente se vinculaba a las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia *per se*. Luego de realizada la cirugía, los hallazgos anatomopatológicos permitieron arribar al diagnóstico de carcinoma de paratiroides.

El carcinoma de paratiroides tiene igual incidencia en hombres que en mujeres, y se caracteriza por ser sintomático, menos del 5% de los pacientes son asintomáticos.

Por el contrario, el hiperparatiroidismo primario de causa benigna es más frecuente en la mujer (3,5:1), y más del 80% de los casos son asintomáticos. La edad de presentación es similar, con una media de 48 años para el carcinoma de paratiroides y de 55 años para el hiperparatiroidismo primario benigno. En el hiperparatiroidismo primario benigno generalmente la calcemia no supera 1 mg/dl por encima del límite superior de lo normal, las crisis hipercalcémicas son excepcionales, la PTH generalmente está duplicada y los valores de fosfatasa alcalina se encuentran en el límite superior de lo normal. En el carcinoma de paratiroides, la fosfatasa alcalina suele estar triplicada. Al examen físico se puede hallar una masa palpable hasta en un 50% de los casos y la afectación del nervio recurrente puede observarse en un 16%. El hiperparatiroidismo primario benigno no afecta el nervio recurrente y es poco frecuente hallar masa palpable en el cuello (5-10%).¹

Las características clínicas del carcinoma de paratiroides son consecuencias primarias de los efectos de la hipersecreción de PTH

más que de la infiltración de algún órgano vital por parte del tumor. Pero, aunque la clínica y el laboratorio puedan sugerir su presencia por la hipercalcemia de alto rango asociada a PTH muy elevada, estos hallazgos son inespecíficos.¹¹ De todos modos, las calcemias superiores a 14 mg/dl asociadas a elevaciones de la PTH 3 a 10 veces mayores de su valor basal normal son muy sugerentes de carcinoma de paratiroides.¹² Las crisis hipercalcémicas están presentes en un 10-15% de los casos. Se describe afectación homolateral del nervio recurrente y masa palpable en cuello; estos hallazgos son consecuencia directa del crecimiento e invasión local del tumor.

En el caso clínico reportado se evidencia en el laboratorio un cuadro de hiperparatiroidismo con hipercalcemia severa, asociado a un cuadro clínico compatible con "crisis paratiroidea" evidenciado por deshidratación, insuficiencia renal y obnubilación progresiva. Las manifestaciones clínicas dominantes de la crisis hipercalcémica están dadas por el rápido incremento de la concentración sérica de calcio asociada a la incapacidad de alcanzar una depuración adecuada para este ion con el consiguiente riesgo de vida para el sujeto afectado, de no mediar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Los órganos blancos clásicos del HPTP son el hueso (osteítis fibrosa quística-osteoporosis) y el riñón (nefrolitiasis-nefrocalcinosis), afectados con mayor frecuencia y severidad cuando el HPTP es causado por el carcinoma de paratiroides.¹³ El compromiso renal varía entre un 32 y un 80% en el carcinoma de paratiroides, y el compromiso óseo se presenta en un 34 a 91% de los casos, a diferencia del hiperparatiroidismo donde el compromiso óseo es menor del 5% y la afectación renal es menor del 20%.¹⁴ La pancreatitis aguda y la enfermedad ulceropéptica se reportan con mayor frecuencia también en relación con el HPTP secundario a carcinoma de paratiroides.¹ Nuestro paciente presentaba compromiso renal (litiasis e insuficiencia renal

moderada) y óseo (elevación de fosfatasa alcalina e importante requerimiento de calcio en el posoperatorio indicador de afectación ósea grave). La magnitud de la hipercalcemia desencadenó la crisis paratiroidea referida. No se observaron manifestaciones clínicas vinculadas a expansión del tumor (masa palpable o alteraciones de la voz por compromiso del recurrente).

Los hallazgos anatomopatológicos de nuestro paciente reunían los cuatro criterios de Schantz y Castleman. Es de fundamental importancia el conocimiento de que la atipia celular puede aparecer en adenomas paratiroides funcionales y que los criterios histológicos clásicos de carcinoma paratiroideo son los siguientes: a) fibrosis capsular o trabecular, b) arquitectura celular en rosetas o trabecular, c) presencia de figuras mitóticas y d) presencia de invasión capsular o vascular; son poco sensibles y específicos con lo cual generan dificultad para arribar al diagnóstico. Sin embargo, la presencia de los cuatro criterios en la misma tumoración aumenta la probabilidad de malignidad.⁵ Nuestro paciente presentaba: infiltración de la cápsula, permeaciones vasculares linfáticas confirmadas con técnicas inmunohistoquímicas (CD34-CD31), bandas fibroesclerosas y cápsula gruesa, pleomorfismo celular y Ki67 elevado.

La diferenciación histopatológica entre carcinoma de paratiroides y adenomas paratiroides, como ya se mencionó, es habitualmente muy difícil de realizar y el diagnóstico de cáncer a menudo se confirma solamente mediante un examen retrospectivo del curso clínico maligno (invasión local, metástasis o recurrencia).¹⁵ En un trabajo publicado recientemente, Truran y col.¹⁶ evaluaron la utilidad, para el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, de los marcadores inmunohistoquímicos. Este grupo analizó todos los casos de cáncer de paratiroides (n=24) y denominaron *cáncer definitivo*, a aquellos casos con evidencia histológica y presencia de metástasis, y *cáncer histológico*, a los otros con cambios histo-

patológicos compatibles con carcinoma de paratiroides sin evidencia de metástasis. Las muestras controles (n=14) correspondían a adenomas paratiroides. Realizaron inmunohistoquímica para parafibromina, galectina-3, PGP9.5, Ki67 y ciclina D1. En cuanto al panel de inmunohistoquímica realizado, fue positivo en diferente medida en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de paratiroides y en ningún caso de los pacientes con adenoma paratiroideo; se desprende que la realización de un panel de inmunohistoquímica es mejor que la utilización de un único marcador y a su vez complementa los hallazgos histopatológicos.

Las mutaciones del gen HRPT2 están asociadas a tumores, entre ellos el cáncer de paratiroides.¹⁷ Su producto, la parafibromina, ha sido vinculado a los hiperparatiroidismos autosómicos dominantes-síndromes de cáncer familiar tumor de mandíbula, cáncer de paratiroides esporádico, y en una minoría de hiperparatiroidismos aislados.¹⁸

La parafibromina es una proteína codificada por el oncogén supresor HRPT2 que regula la expresión de ciclina D1 y detiene el ciclo celular en la fase G1. Hay reportes que indican que su expresión está disminuida o ausente en los carcinomas de paratiroides. En este punto, Kim y col.¹⁹ estudiaron 26 casos de tumores de paratiroides y demostraron que el 95% de los pacientes con adenoma de paratiroides presentaban expresión de parafibromina, mientras que en los pacientes con carcinoma de paratiroides el 75% no mostró expresión de la proteína. Este estudio demuestra una especificidad del 94,4% en el diagnóstico de carcinoma de paratiroides, hecho que podría ser útil en el diagnóstico diferencial.

En el caso analizado, nuestro paciente reunía los 4 criterios de Schantz y Castleman y presentaba, del panel inmunohistoquímico sugerido, estudio positivo del marcador de proliferación celular Ki67. Todo lo mencionado asociado al cuadro clínico sugirió el diagnóstico de carcinoma de paratiroides.



Dada la baja incidencia de carcinoma de paratiroides, no se ha formulado un sistema de estadificación. Además, no parece que el tamaño del tumor ni la condición de los ganglios linfáticos sean marcadores pronóstico de importancia de esta neoplasia maligna.²⁰ La cirugía indicada es la resección radical del tumor junto con la otra paratiroides del mismo lado y hemitiroidectomía, como ocurrió en nuestro caso.

En los tumores de localización más baja se recomienda realizar extirpación del timo.²¹ El vaciamiento cervical está indicado solamente ante la presencia de metástasis. En las paratiroidectomías, la experiencia del cirujano resulta fundamental. La resección quirúrgica en bloque ha sido asociada a un pronóstico más favorable.²² Nuevas operaciones deben ser realizadas en las recidivas después de exámenes de localización.

Conclusiones finales

La presentación clínica y bioquímica permitió sospechar el diagnóstico de cáncer de paratiroides. Los hallazgos de la anatomía patológica, la inmunohistoquímica y la evolución clínica del paciente orientaron al diagnóstico de carcinoma de paratiroides.

La cirugía agresiva practicada en dos oportunidades favoreció la ausencia de otra manifestación clínica y la presencia de niveles de calcemias y PTH normales, lo que nos indica buena evolución luego de 5 años de seguimiento.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero 2015.

Aceptado: marzo 2015)

Referencias

1. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:485-93.
2. Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. New York: John Wiley, 2013. Chapter 69, p. 544-52.
3. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD 3rd, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011; 35:331-5.
4. Haghighi P, Astarita RW, Wepsic HT, Wolf PL. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:349-50.
5. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2012; 27:356-9.
6. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJ, Cowie AG. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg* 1988; 75:873-4.
7. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:67-72.
8. Mashburn MA, Chonkich GD, Chase DR, Petti Jr GH. Parathyroid carcinoma: two new cases—diagnosis, therapy, and treatment. *Laryngoscope* 1987; 97:215-8.
9. Miki H, Sumitomo M, Inoue H, Kita S, Monden

- Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 1996; 120:897-901.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600-5.
 11. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:612-22.
 12. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2003; 50:527-34.
 13. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:197-205.
 14. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89:327-34.
 15. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992;16:724-31.
 16. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg* 2014; 38:2845-54.
 17. Arnold A, Marx SJ. Familial primary hyperparathyroidism (including MEN,FHH, and HPT-JT). In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. New York: John Wiley, 2013. Chapter 69, p. 554-61.
 18. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene* 2005; 24:1272-6.
 19. Kim HK, Oh YL, Kim SH, et al. Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma. *Head Neck* 2012; 34:201-6.
 20. Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2620-8.
 21. Tavares M. Carcinoma Paratiroideo. En: Sánchez A, Novelli JL (eds.). Paratiroides. UNR Editora, 2000. p.147-50.
 22. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8:155-65.



CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / *Letters to the Editor*

EFFECTOS DE LA CARENCIA MATERNA DE VITAMINA D SOBRE LA SALUD DE LOS HIJOS A LARGO PLAZO

Señora Directora:

Posteriormente a mi revisión sobre la importancia de la vitamina D en la madre gestante y en el feto, publicada en el último número de *Actualizaciones en Osteología*,¹ apareció un trabajo australiano sobre la cohorte Raine donde se estudió el impacto a largo plazo de los niveles maternos de 25-hidroxivitamina D en la semana 18 de embarazo sobre la salud de los hijos nacidos en Perth.² La prevalencia de hipovitaminosis D (<20 ng/ml) en las madres fue de 36%. En los niños de 6 años nacidos de las madres con carencia hubo mayor incidencia de desarrollo pulmonar insuficiente; a los 10 años, mayor incidencia de trastornos neurocognitivos; durante la adolescencia, mayor frecuencia de desórdenes alimentarios, y a los 20 años, menor densidad mineral ósea.

Este estudio confirma hallazgos experimentales y datos clínicos y epidemiológicos previos, y subraya la importancia de considerar a las futuras madres como un “grupo de riesgo” de hipovitaminosis D y la conveniencia de la suplementación en esa población. Además, como señalan los autores del artículo citado, sería necesario hacer un estudio prospectivo a largo plazo sobre los niveles óptimos de vitamina D en la madre y los efectos beneficiosos de la suplementación en sus hijos.

Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología, Rosario

(Recibido: diciembre 2014.
Aceptado: enero 2014)

Referencias

1. Sánchez A. Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto. *Actual Osteol* 2014; 10:255-9.
2. Hart PH, Lucas RM, Walsh JP. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics* 2015; 135:e167-73.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

COMENTARIOS DE TRABAJOS PRESENTADOS EN LA ASBMR 2014

En esta sección, especialistas en el tema comentan los trabajos de su mayor interés presentados en la reunión anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) llevada a cabo en Septiembre de 2014 en Houston, Texas, USA.

The FOP R206H Acvr1 mutation is sufficient to cause heterotopic ossification in mouse limbs and is inhibited by a selective RAR γ agonist treatment

Chakkalakal S, Uchibe K, Zhang D, Culbert A, Convente M, Kaplan F, Pacifici M, Iwamoto M. *Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, USA.*

Ana María Galich

Sección Osteopatía Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Síntesis del trabajo: en este trabajo los autores describen los efectos de una mutación específica del receptor de BMP (proteínas morfogenéticas óseas) característico de la fibrodysplasia osificante progresiva (FOP), el ACRV1 con la mutación R206H, en células mesenquimáticas precursoras esqueléticas, y observaron la osificación heterotópica de tipo endocondral. También testearon el efecto inhibitorio de la osificación del agonista del receptor del ácido retinoico gamma (RAR γ), llamado palovarotene.

Los ratones heterocigotas para la mutación fueron viables y tuvieron menor longitud corporal debido a menor actividad de los cartílagos de crecimiento, específicamente en condrocitos hipertróficos.

Cuando la mutación se expresó en la vida posnatal, la evolución fue hacia la osificación heterotópica, más lenta en su desarrollo que si se iniciara en la vida embrionaria.

El palovarotene, agonista del RAR γ e inhibitorio de la condrogénesis, fue administra-

do a los ratones con la mutación y redujo la osificación heterotópica de manera dosis-dependiente.

Comentario del experto: la mutación activante del receptor tipo 1 de las BMP, característico de muchas FOP, fue descrito en 2006 por Kaplan y su grupo en la Universidad de Filadelfia, luego de 15 años de trabajo. La sustitución de un solo nucleótido en el gen determina la activación del receptor y la aparición de todas las características clínicas de FOP: malformación congénita de los dedos de los pies (hallux valgus) y progresiva osificación desarrollada con patrones característicos. Las osificaciones se inician en la infancia y evolucionan por brotes limitando la movilidad muscular y articular hasta generar inmovilización absoluta. Estas mismas alteraciones se reprodujeron en animales de laboratorio.

La osificación heterotópica, formaciones de hueso en tejidos blandos extraesqueléticos, se asocia en general a traumatismos, lesiones medulares o cerebrales, quemaduras o cirugías como reemplazo de caderas. Ninguna de estas enfermedades tiene tratamiento específico ni posibilidades de remisión. Por ello, el conocimiento de la fisiopatología abre posibilidades terapéuticas. En ese sentido se investiga el palovarotene, agonista selectivo del RAR γ .

Todos los retinoides se unen a 2 tipos de receptores, RAR o RXR, de los cuales depende la activación o represión de genes para modular funciones tisulares. El palovarotene, al unirse rápidamente a RAR γ , altera el potencial osteogénico de las células progenitoras



evitando las osificaciones en tejidos blandos y subcutáneos en forma irreversible.

El fármaco está en ensayos clínicos (5 mg diarios, vía oral), para el tratamiento del enfisema pulmonar donde promueve disminución de la inflamación, mejoría funcional y reparación estructural.

El trabajo es muy importante porque abre una posibilidad terapéutica para los infrecuentes y graves casos de FOP y también para las osificaciones heterotópicas menos graves pero muy invalidantes.

Familial intermittent hypercalcemia, hypercalciuria with elevated calcitriol, low PTH, chronic nephrolithiasis and osteopenia

O'Keefe D, Tebben P, Kumar R, Singh R, Wermers R.

Departament of Internal Medicine, Division Endocrinology, Diabetes and Nutrition and Metabolism, Division Nephrology and hypertension and Department of laboratory Medicine and pathology, Mayo College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minesota, USA.

Luisa Plantalech

Sección Osteopatía Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Síntesis del trabajo: las causas de hipercalcemia no mediada por parathormona (PTH) con elevación de calcitriol son infrecuentes y muchas veces no se determina la causa etiológica. Se presenta el caso de un varón de 60 años con historia de hipercalcemias moderadas intermitentes, con antecedentes de litiasis renal a los 40 años que requirió intervenciones urológicas. En la infancia y adolescencia presentó dos fracturas traumáticas de clavícula y muñeca. Los datos bioquímicos revelaron hipercalcemia, hipercalciuria, niveles circulantes de calcitriol elevados, disminuidos de PTH y normales de 25OHD. El examen físico era

normal (peso 87,8 kg, talla 178,8 cm, índice de masa corporal 27,39). Presentaba calcificaciones en la aorta vista en la radiografía de tórax, osteopenia en la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral (T-score -1,6) y cálculos renales de oxalato y fosfato de calcio.

Seis hermanos tenían similar historia de litiasis y anomalías bioquímicas. El paciente negaba la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D u otras medicaciones asociadas a hipercalcemia.

Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se sospechó una falla en la enzima 24-hidroxilasa que convierte el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ y la 25OHD en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Se realizó la determinación sérica de los $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y se observaron niveles bajos (0,15 ng/ml) para un valor calculado según 25OHD de 4-10 ng/ml. Se efectuaron estudios moleculares y se halló una mutación a nivel del CYP24A1 (de la familia de citocromos P450) que codifica a la enzima 24-hidroxilasa.

Comentario y conclusión del caso

La anomalía de la enzima 24-hidroxilasa de origen familiar es muy infrecuente (mutaciones de CYP24A1). La sospecha de su alteración se consideró por la hipercalcemia asociada a la elevación del calcitriol con niveles bajos de PTH expresado en varios miembros de la familia. La determinación de los niveles de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ circulantes determinó el diagnóstico.

La falla molecular incrementa los niveles de calcitriol por dos vías: la enzima sintetiza $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a partir de 25OHD y compete con la 1-alfa-hidroxilasa que sintetiza calcitriol usando el mismo sustrato; por otra parte, inactiva el calcitriol al transformarlo en $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$. Por lo tanto, la anomalía molecular observada (mutación de CYP24A1) incrementa el metabolito $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El interés del caso es poner en relieve una nueva causa de hipercalcemia asociada a niveles altos de calcitriol y bajos de PTH debida a la deficiencia de la enzima 24-hidroxilasa.

Comentario del experto: son conocidos los efectos deletéreos de la hipercalcemia por calcitriol que, como en este caso, favorece las calcificaciones ectópicas y la litiasis. Esta nueva alteración metabólica se suma a otras causas conocidas como las granulomatosis, los linfomas, el disgerminoma de ovario, la sobredosis de vitamina D. Es de importancia sospechar esta etiología cuando no se encuentren las causas habituales referidas y efectuar la búsqueda familiar de hipercalcemia con aumento de calcitriol y bajos niveles de PTH. La determinación sérica de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la mutación de la CYP24A1 establecen el diagnóstico.

Sarcopenia and increased body fat in sclerostin deficient mice

Krause A, Speacht T, Govey P, Zhang Y, Steiner J, Lang C, Donahue H.
Penn State College of Medicine, USA.

Lilian Plotkin

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

Síntesis del trabajo: este resumen describe el efecto de la eliminación global de Sost, el gen que codifica a la proteína esclerostina, sobre la masa muscular y el contenido de grasa en ratones. Además, los autores evaluaron el efecto de la disminución de la estimulación mecánica a través del modelo de suspensión de la cola. Estos estudios se basan en evidencia previa que muestra que los animales deficientes en Sost (Sost^{-/-}) son refractarios a los efectos de la falta de estimulación mecánica en el hueso. De la misma manera, la administración de un anticuerpo antiesclerostina previene los efectos deletéreos de la inmovilización.

Estos estudios fueron realizados con rato-

nes machos. Como es de esperar, los ratones Sost^{-/-} tienen mayor masa ósea, con mayor volumen del hueso trabecular, en comparación con los controles que expresan esclerostina. Aunque todos los animales tenían peso similar al comenzar el estudio, los Sost^{-/-} tenían mayor abundancia de tejido adiposo y menor tejido magro. La inmovilización a través de la suspensión de la cola indujo ganancia de tejido adiposo y disminución de masa muscular en los Sost^{-/-}, aunque la masa de los cuádriceps y gastrocnemio (reducida en los controles Sost^{-/-} ambulatorios) no disminuyó con la inmovilización. En conclusión, la deficiencia en esclerostina lleva a un aumento en la masa ósea y resistencia a la pérdida de hueso inducida por la falta de estímulo mecánico. Por otro lado, la ausencia de esclerostina se asocia con la disminución de la masa muscular y aumento de la adiposidad. Los autores llaman a ser cautos en la administración de anticuerpos antiesclerostina, los que además de aumentar la masa ósea, pueden llevar a una pérdida de la masa muscular

Comentario del experto: este es un trabajo novedoso, que puede tener consecuencias en la utilización terapéutica de los anticuerpos antiesclerostina. Sin embargo, el estudio ofrece algunos problemas. Solamente se evaluaron ratones machos, por lo que no se puede inferir si la reducción de la masa muscular puede ser una contraindicación para el uso de los anticuerpos en mujeres posmenopáusicas. Además, los ratones control perdieron 20% de su volumen trabecular en las 2 semanas en las que se llevó a cabo el experimento. Es una pérdida significativa de masa ósea que no debería haber ocurrido en ratones de 4 meses de edad; esto sugiere que los controles no se hallaban en óptimas condiciones durante el experimento. Otro problema importante soslayado por el trabajo, que requiere estudios suplementarios, es la falta de evidencia de problemas musculares y aumento de la adiposidad en pacientes con



esclerostosis o con la enfermedad de Van Buchem, causadas por la disminución o ausencia del gen *Sost*. Esto no se discutió durante la presentación.

Pharmacological blockade of LRP4 sclerostin facilitator function is bone anabolic

Chang MK, Huber T, Kinzel B, Guth-Gundel S, Leupin O, Kneissel M.

Novartis Institutes for BioMedical Research, Switzerland, Ina Kramer, Novartis Institutes for Biomedical Research, Switzerland.

Lilian Plotkin

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

Síntesis del trabajo: el trabajo se basa en un estudio previo del mismo grupo en el que describieron por primera vez el papel de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad 4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4 o LRP4) en la acción de la esclerostina en hueso. LRP4 es un facilitador de la acción de esclerostina y los pacientes con mutaciones en esta proteína exhiben alta densidad mineral ósea. En este trabajo se generaron ratones con deficiencia en LRP4 en osteoblastos y osteocitos (*Lrp4^{flox/flox};OC-Cre*) o solo en osteocitos (*Lrp4^{flox/flox};DMP1-Cre*).

Ambos modelos exhibieron un fenotipo similar: aumento en la masa ósea, en los parámetros histomorfométricos en hueso trabecular y cortical, aumento en los niveles séricos de osteocalcina y aumento de la capacidad de mineralización de osteoblastos aislados de los ratones. Más aún, los niveles de esclerostina están aumentados en el suero de los ratones pero no en el hueso, indicando que LRP4 es necesaria para retener esclerostina en forma local. Basándose en estos resultados, el grupo de investigación generó anticuerpos dirigidos contra LRP4. Cuando fueron administrados a ratas añosas, estos anticuerpos indujeron un aumento en la formación ósea en hueso trabecular y cortical. En forma similar a los ratones deficientes en LRP4, encontraron un aumento en los niveles de esclerostina en el suero, como consecuencia de la inhibición de la unión de LRP4 en presencia de los anticuerpos.

Comentario del experto: este trabajo proporciona evidencia sobre el papel de LRP4 en la facilitación de la acción de esclerostina en la inhibición de la vía de señalización de Wnt. Más aún, provee una demostración preliminar sobre la eficacia de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra LRP4 en la masa ósea de ratas. Estos anticuerpos pueden constituir una nueva terapia para prevenir o corregir la pérdida de masa ósea que ocurre con la vejez, o en condiciones patológicas donde existe pérdida de masa ósea.

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

RELIQUIAS ÓSEAS

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario

En la Iglesia católica se llama reliquias a los restos de los santos después de su muerte. En un sentido más amplio, una reliquia constituye el cuerpo entero o cada una de las partes en que se haya dividido, aunque sean muy pequeñas. Las reliquias también designan los ropajes y objetos que pudieran haber pertenecido al santo en cuestión o haber estado en contacto con él, considerados dignos de veneración.

La palabra reliquia viene de “restos”; las reliquias de los santos son los restos del cuerpo o de una vestimenta de quien fue un “santo”, es decir, alguien que vivió en serio el mensaje evangélico y se jugó la vida, de manera heroica, por su fe en Jesucristo. La veneración de las reliquias comenzó a darse muy fuertemente con el culto de los mártires, durante el período de las persecuciones, en las catacumbas. El culto a las reliquias ha sido siempre un fenómeno de gran importancia social, económica y cultural.

En la segunda mitad del siglo IV empezó la práctica de fragmentar los cuerpos de los santos para repartirlos. Varios teólogos apoyaron la teoría de que, por pequeño que fuera el fragmento, mantenía su virtud y sus facultades milagrosas. Así, las reliquias se convirtieron en instrumento de prestigio y fuente de ingresos. Los fragmentos óseos se identificaban con la leyenda latina *ex ossibus* (Imagen).

Recientemente, el papa Francisco concluyó con una misa en la basílica de San Pedro el Año de la Fe, convocado e iniciado por Benedicto XVI, y como colofón se expusieron por primera vez las reliquias que

la Iglesia reconoce como las de San Pedro. En el altar se encontraba expuesto por primera vez el relicario en el que se conservan nueve pequeños fragmentos de los huesos que se cree pertenecen a San Pedro. Durante la ceremonia, Francisco tomó en sus manos la caja de madera en la que se lee la inscripción: *Ex ossibus quae in Arcibasilicae Vaticanae hypogeo inventa Beati Petri Apostoli esse putantur* (Los huesos hallados en el hipogeo de la basílica vaticana que se considera que son del beato Pedro Apóstol).

Fuentes: Wikipedia; Agencia EFE.



Reliquia del esqueleto de San Miguel Febres Cordero (Cuenca, Ecuador, 1854-Premiá del Mar, España, 1910), religioso del Instituto de los Hermanos de las Escuelas Cristianas.

* Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org



INSTRUCCIONES PARA AUTORES

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

El artículo podrá ser redactado en **castellano** o en **inglés** y deberán ser enviados a actualizaciones@osteologia.org.ar.

Los trabajos remitidos deben estar incluidos en alguna de las secciones de la revista: **Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al Editor, Comentarios Bibliográficos, Consensos y Educación en Osteología, Controversias, Sección Cultural.**

GUÍA DE PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), en hoja A4, con márgenes de al menos 25 mm, a doble espacio, en letra de tipo *Arial* 10. Las páginas deben numerarse en forma consecutiva.

Abreviaturas, siglas y símbolos: sólo se utilizarán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

Unidades de medida: se emplearán unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando comas para los decimales. http://www.bipm.org/en/si/base_units/

La **primer página** deberá contener la siguiente información: (a) el título del trabajo en castellano e inglés; (b) un título abreviado para cabeza de página; (c) nombre y apellido de los autores; éste último debe estar subrayado; (d) nombre de las instituciones en que se desempeñan; (e) dirección postal y correo electrónico del autor con quien se deba mantener correspondencia; (f) sección de la revista a la cual corresponde el trabajo; (g) Conflicto de intereses.

Los **Artículos Originales** estarán divididos en *Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión*, sin incluir numeración de los mismos. Los títulos se escribirán en negrita. La extensión máxima recomendada del texto es de 5.000 palabras y se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Se sugiere no incluir más de 45 referencias bibliográficas. Se presentará también un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras, sin incluir tablas o figuras.

Las **Actualizaciones y Consensos y Educación en Osteología** tendrán una extensión máxima recomendada del texto de 6.000 palabras y se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias bibliográficas. Se presentará también un Resumen en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras

Las **Comunicaciones Breves, Controversias** y las **Casuísticas** tendrán una extensión máxima recomendada del texto de 3.000 palabras y se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas. Se sugiere no incluir más de 30 referencias bibliográficas.

En todos los casos previamente descriptos deberá presentarse un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título. Cada resumen no deberá exceder las 250 palabras, sin incluir tablas o figuras. Se requieren de 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano; se sugiere incluir términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para comprobarlo ingrese a la dirección siguiente y compruebe si las palabras keywords existen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

Las **Cartas al editor y Comentarios bibliográficos** tendrán una extensión máxima recomendada de 1000 palabras y se admitirán hasta 2 figuras o tablas. Se sugiere no incluir más de 10 referencias bibliográficas.

Las **Imágenes en Osteología** se enviarán en formato de imagen (.jpg o .tif) con una resolución no menor de 300 dpi. No se aceptarán imágenes en archivos de Word. Se deberán acompañar de un texto con una extensión máxima recomendada de 500 palabras. Se sugiere no incluir más de 5 referencias bibliográficas.

Agradecimiento. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o financiado la realización del trabajo.

Conflicto de intereses. Los autores deberán indicar cualquier relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las **Referencias bibliográficas.** Se limitarán a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas.

En el texto se numerarán consecutivamente mediante el formato "superíndice". Al final del manuscrito se colocarán en el orden en que se las menciona en el texto. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. (et alia; y otros). Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus como NLM Title Abbreviation* (la lista puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>). Los nombres de las revistas deben ir en *bastardilla*.

En la lista de referencias, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas *deben presentarse* de acuerdo con los siguientes ejemplos:

Revistas

Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324:1805-7.

Libros

Phillips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p. 465-78.

Congresos

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R (eds). *Proceedings of the third annual meeting*



of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.

Sitios de internet

World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas** se presentarán en hojas individuales al final del texto y numeradas con números arábigos; éstas deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas y poseer un título claramente explicativo de su contenido. No se emplearán líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo, en general, tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

En el texto se indicará el lugar aproximado de ubicación con la leyenda "Inserte Tabla número xxx en este sitio".

Las **Figuras** deben enviarse en forma separada del parte del texto. Sólo se incluirá en el manuscrito una leyenda explicativa. El formato de imágenes requerido es ".jpg o .tif" con una resolución no menor de 300 dpi. No se aceptarán imágenes en archivos de Word. En las microfotografías se indicará la escala o el aumento utilizado. *Considerar que, si bien en la versión on line la imagen se muestra en color, en la versión impresa se presentará en escala de grises.* En el texto se indicará el lugar aproximado de ubicación con la leyenda "Inserte Figura número xxx en este sitio".

Todos los artículos que publica **Actualizaciones en Osteología** son enviados a **revisión por pares (peer-review)**. La revisión está a cargo del Editor y por lo menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y de los revisores se mantiene en forma confidencial. El Editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje, aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos y orientación de **Actualizaciones en Osteología**.

El tiempo de evaluación durará entre 30 y 60 días. Se notificará por correo electrónico al autor responsable sobre la aceptación (con correcciones o sin ellas) o el rechazo del manuscrito. La decisión de este será inapelable. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Los trabajos aceptados con modificaciones serán devueltos a sus autores para eventuales correcciones y se les otorgará para la devolución un plazo no mayor de 30 días. Luego de su aceptación y diagramación se otorgará a los autores 72 horas para revisar la prueba de galera.

Acordamos con los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, <http://www.icmje.org>) éstos guiarán las resoluciones del Comité Editorial en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, relaciones con la industria, apoyo financiero, confidencialidad de los manuscritos, relaciones entre revistas médicas, los medios populares de difusión y otros aspectos no mencionados en estas instrucciones.

POLÍTICA EDITORIAL

Transferencia de Derechos de Autor

Una vez aceptado el manuscrito y antes de su publicación, se debe enviar al editor una carta de concesión de los derechos de autor y consentimiento de publicación, firmada por los autores la cual puede obtenerse del sitio web www.osteologia.org.ar. En el caso de que los autores certifiquen que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado excepto en forma de resumen, y sea aceptado para publicación en **Actualizaciones en Osteología**, los derechos de autor serán transferidos a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

Actualizaciones en Osteología es una publicación de Acceso Abierto, sin embargo los derechos de propiedad intelectual deberán ser reconocidos. La transcripción por cualquier medio de los contenidos de la revista será **debidamente referenciado**, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Asimismo, para la reproducción escrita del material de la revista se solicitará la autorización pertinente.

Autoría: La lista de autores debe estar conformada únicamente por aquellas personas que hayan participado en la concepción y realización del trabajo, participado en la redacción del texto y que hayan aprobado la versión del texto que será publicada.

Responsabilidades éticas. Cuando se describen experimentos realizado en **seres humanos** se debe indicar si los procedimientos realizados siguieron las normas éticas del comité de experimentación humana (institucional o regional), y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Asimismo se debe enviar el modelo de consentimiento informado utilizado para la realización del estudio. Cuando se describen experimentos en **animales** se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación sobre cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

La revista **Actualizaciones en Osteología** apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS y el ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Manuscripts may be written in Spanish or in English and should be sent to actualizaciones@osteologia.org.ar.

“Actualizaciones en Osteología” contributions for publication in the following categories: **Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Images in Osteology, Editorials, Letters to the Editor, Bibliographic Comments, Consensus and Education in Osteology, Controversies, Cultural Section.**

MANUSCRIPT SUBMISSION GUIDELINES

Manuscripts should be prepared in a word processor (preferably a recent version of Microsoft Word), on A4 paper size, with margins of at least 25 mm, double-spaced, in an Arial 10 font. Pages should be numbered consecutively.

Abbreviations, acronyms and symbols. Only standard abbreviations, acronyms and symbols must be used. Their use in the title and abstract should be avoided. The first time an abbreviation or acronym is used it will be preceded by the full name, except when it is a standard unit of measurement.

Measuring units: Units of the International System of Units (SI) http://www.bipm.org/en/si/base_units/ must be used; for decimals, use commas in Spanish, and periods in English.

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

Original Articles will be divided into *Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion*, without numbering them. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text length is 5,000 words and up to 6 figures and 6 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 45 references. A 250-word **Abstract** in Spanish and in English, not including tables or figures, preceded by an appropriate heading, must also be included.

Reviews and Consensus and Education in Osteology have a recommended maximum text length of 6,000 words and up to 6 figures and 6 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. A 250-word Abstract in Spanish and in English, preceded by an appropriate heading, must also be included.

Brief Communications, Controversies and **Case Reports** will have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references.

In all these cases, an **Abstract** must also be submitted in Spanish and in English, preceded by an appropriate heading. Each abstract should not exceed 250 words, not including tables or figures. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required as listed in *Medical Subject Headings, MeSH*. To check them go to the following link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>.

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

Images in Osteology must be submitted in image format (.jpg or .tif) with no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. They must be accompanied by a text with a recommended maximum of 500 words length. It is suggested not to include more than 5 references.

Acknowledgments. When necessary, people, institutions or organizations that have collaborated or financed the work will be acknowledged.

Conflict of interest statement. Authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

References. These will be limited to items directly related to the work itself, avoiding extensive literature reviews. They will be consecutively numbered in the text using the “superscript” format. They will be placed at the end of the manuscript in the order they are mentioned in the text. All authors may be included when they are six or less; if there are more, the third name will be followed by *et al.* (et alia: and others). Titles of journals must be abbreviated according to the style used in *Index Medicus* as *NLM Title Abbreviation* (the list may be obtained at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>). The names of journals should be in italics.

In the list of references, journals, books and book chapters, and proceedings of scientific meetings should be submitted according to the following examples.

Journals

Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324:1805-7.

Books

Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p. 465-78.

Congresses

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R (eds). *Proceedings of the third annual meeting*



of the *International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-6.

Websites

World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Tables will be presented on separate pages at the end of the text and numbered in Arabic numerals; they must be essential and understandable by themselves and have a clear explanatory title of their content. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table.

The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table number xxx here."

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

All articles published in "**Actualizaciones en Osteología**" are subject to peer review. The review is made by the Editor and at least two reviewers with extensive experience in the subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process, those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of "**Actualizaciones en Osteología**".

Evaluation time takes between 30 and 60 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 30 days. After acceptance and layout, authors will be given a period of 72 hours to review the galley proof.

We agree with the guidelines set out by the *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, <http://www.icmje.org>) to guide the resolutions of the Editorial Committee regarding **Conflict of interest** of reviewers, authors and publishers, relations with the industry, financial support, confidentiality of manuscripts, relationships between medical journals, popular media and other aspects not mentioned in these instructions.

PUBLISHING POLICY

Transfer of Copyright

Upon acceptance of the manuscript and prior to publication, a letter to the editor must be sent to grant copyright and publication consent, signed by the authors, which can be obtained from the **www.osteologia.org.ar** website. In case the authors certify that the above mentioned article is original work, it has not been previously published except in abstract form, and is accepted for publication in “**Actualizaciones en Osteología**”, copyright will be transferred to the Argentine Association of Osteology and Mineral Metabolism.

Actualizaciones en Osteología is an Open Access publication, however, intellectual property rights must be acknowledged. Transcription by any means of the contents of the journal will be **properly referenced**, indicating the author and the source. Also, for the written reproduction of material from the journal proper authorization will be requested.

Authorship: The list of authors should be made up only by those who have participated in the conception and realization of the work, been involved in drafting the text and have approved the text version to be published.

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

Actualizaciones en Osteología journal supports policies for registry of clinical trials of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), recognizing the importance of such initiatives for the registration and international dissemination of information on clinical studies in open access. Therefore, since 2007, it only accepts for publication clinical research articles that have received an identification number in one of the Clinical Trials Registry validated by the criteria established by WHO and ICMJE, whose addresses are available at the ICMJE site (www.icmje.org). The identification number must be recorded at the end of the abstract.