

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 11, Supl. I - 2015

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

**XXXII Reunión Anual**  
**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**



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

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

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

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---

## XXXII REUNIÓN ANUAL AAOMM



29 al 31 de Octubre 2015

Hotel Provincial – Drago 130, Sierra de la Ventana, Bs As

**“Medicina Traslacional: 32 años de Investigación Básica  
y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**



Comisión de  
**Investigaciones  
Científicas**



**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

VOL. 11, SUPL. I

Octubre 2015

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

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

Rosario (Santa Fe), Argentina



# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

**VOL. 11, SUPL I.**

**Octubre 2015**

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

**[www.osteologia.org.ar](http://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](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto: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 (CEMFOC). 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.*

**XXXII Reunión Anual  
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**



**29-31 de Octubre de 2015**

**Hotel Provincial  
Drago 130  
Sierra de la Ventana. Bs As. Argentina**

**COMISIÓN DIRECTIVA**

**AUTORIDADES DE AAOMM  
COMISIÓN DIRECTIVA 2013-2015**

**Presidente**

Dra. Virginia Massheimer

**Vicepresidente**

Dra. Cristina Tau

**Secretaria**

Dra. Susana Morelli

**Tesorera**

Dra. María Belén Rauschemberger

**Vocales**

Dra. María Lorena Brance  
Dra. Mirena Buttazzoni  
Dr. Adrián Esteban Campelo  
Dr. Pablo Hernan Cutini  
Dra. Gabriela Díaz  
Dra. Virginia Lezcano  
Dra. Marisa Julia Sandoval  
Dra. Graciela Santillán

**Comisiones Especiales**

***Revista AAOMM***

Dra. Luisa Plantalech

***Densitometría***

Dra. Mirena Buttazzoni

***Maestría en Osteología y homologación***

Dra. Luisa Plantalech

***Página web***

Dr. Adrián Esteban Campelo

***Subsidios y Premios***

Dra. María Lorena Brance



AAOMM es miembro de



**International  
Osteoporosis  
Foundation**



**Sociedad Iberoamericana  
de Osteología y  
Metabolismo Mineral**



**International  
Bone and  
Mineral Society**

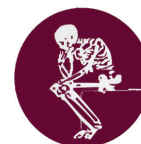


**European Calcified  
Tissue Society**

## ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---



XXXII Reunión Anual  
de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

### ÍNDICE

COMITÉ EVALUADOR	8
AUSPICIOS - SUBSIDIOS - AGRADECIMIENTOS	9
INVITADOS EXTRANJEROS	10
INVITADOS NACIONALES	10
EDITORIAL: XXXII Reunión Anual Dra. Virginia Massheimer. Presidente AAOMM	11
PROGRAMA CIENTÍFICO XXXII REUNIÓN ANUAL AAOMM	13
RESÚMENES DE CONFERENCIAS, MESAS REDONDAS Y SIMPOSIOS	21
COMUNICACIONES LIBRES XXXII REUNIÓN ANUAL AAOMM 2015	34
ÍNDICE DE AUTORES	74





### COMITÉ EVALUADOR 2015

Bagur Alicia (Argentina)	Morelli Susana (Argentina)
Bellido Teresita (USA)	Oliveri Beatriz (Argentina)
Brun Lucas (Argentina)	Picotto Gabriela (Argentina)
Buttazoni Mirena (Argentina)	Plantalech Luisa (Argentina)
Cassinelli Hamilton (Argentina)	Pozzo María Josefina (Argentina)
Claus-Hermberg Haraldo (Argentina)	Rauschemberger María Belén (Argentina)
Cointry Gustavo (Argentina)	Rigalli Alfredo (Argentina)
Cortizo Ana María (Argentina)	Russo de Boland Ana (Argentina)
Díaz Gabriela (Argentina)	Sánchez Ariel (Argentina)
Dusso Adriana (España)	Sandoval Marisa Julia (Argentina)
Feldman Sara (Argentina)	Santillán Graciela (Argentina)
Ferretti José Luis (Argentina)	Saraví Fernando (Argentina)
Galich Ana María (Argentina)	Sedlinsky Claudia (Argentina)
Mandalunis Patricia (Argentina)	Tau Cristina (Argentina)
Mansur José Luis (Argentina)	Tolosa de Talamoni Nori (Argentina)
Massheimer Virginia (Argentina)	Vega Eduardo (Argentina)
Mastaglia Silvina (Argentina)	Zanchetta José (Argentina)
Messina Osvaldo (Argentina)	Zeni Susana (Argentina)
Millán José Luis (USA)	

**AUSPICIAN**

*American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*  
Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas (FHOEMO)  
*International Osteoporosis Foundation (IOF)*  
Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC)  
Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)  
Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)  
Sociedad Argentina de Nutrición (SAN)  
Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO)  
Sociedad Platense de Endocrinología y Diabetes (SOPEND)  
Universidad Nacional del Sur (UNS)  
Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Salta (SEMSA)  
Asociación Bioquímica Argentina (ABA)  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

**SUBSIDIOS RECIBIDOS**

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (AGENCIA)  
Comisión de Investigaciones Científicas (CIC)  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

**AGRADECIMIENTOS**

*Agradecemos a las Empresas que colaboraron en la realización de esta Reunión*

**BETA S.A.**

**BIOSIDUS**

**ELI LILLY**

**GlaxoSmithKline**

**IACA Laboratorios**

**GADOR S.A.**

**LACI Laboratorios**

**OSTEOMEDICAL**

**SPEDROG-CAILLÓN**

**Horacio Girón - Representante**



### INVITADOS EXTRANJEROS

Dra. Guillermo Vázquez (USA)

Dra. Teresita Bellido (USA)

Dr. Victor Arana Chavez (Brasil)

### INVITADOS NACIONALES

Dr. Luis Alberto Aponte	Dra. Luisa Plantalech
Dra. María Lorena Brance	Dra. Gabriela Picotto
Dr. Lucas Brun	Dra. Josefina Pozzo
Dra. Mirena Buttazoni	Dra. María Belén Rauschemberger
Dra. Ana María Cortizo	Dr. Emilio Roldán
Dra. Gabriela Díaz	Dra. Ana Russo de Boland
Dra. María Diehl	Dr. Ariel Sánchez
Dr. José Luis Ferretti	Dra. Marisa Sandoval
Dra. Ana María Galich	Dra. Graciela Santillán
Dra. Patricia Mandalunis	Dr. Salomón Schächter
Dra. Virginia Massheimer	Dra. Claudia Sedlinsky
Dra. Silvina Mastaglia	Dra. Cristina Tau
Dra. Susana Morelli	Dra. María Belén Zanchetta
Dra. Beatriz Oliveri	Dra. Susana Zeni

## PALABRAS DE BIENVENIDA XXXII REUNION ANUAL



Ha llegado el momento de compartir una nueva Reunión Científica de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, principal actividad anual que AAOMM desarrolla en forma ininterrumpida desde su fundación hace 32 años.

Este año estrenamos destino geográfico, una pequeña Comarca Serrana del Sur de la Provincia de Buenos Aires. Motiva esta elección diversos propósitos: permitir desarrollar las actividades programadas en un marco de belleza natural muy atractivo; posibilitar una mayor interacción entre los participantes ya que al haberse liberado transitoriamente de las agendas profesionales se disponga de un mayor tiempo para el diálogo entre colegas; y respondiendo al espíritu federal de nuestra Asociación, acercar la ciencia y la actualización a los profesionales de interior quienes no siempre cuentan con la posibilidad de participar de las Reuniones Científicas que se realizan lejos de su región.

Hemos transitado un año complejo, con una situación económica adversa, pero finalmente nos sentimos orgullosos de ofrecer un intenso programa que desarrollaremos en tres días. Contamos con la participación de tres invitados internacionales. El Dr. Guillermo Vazquez (University of Toledo College of Medicine, Ohio), científico argentino radicado en USA desde hace 15 años quien expondrá sus estudios sobre canales de calcio, macrófagos y sus implicancias en las calcificaciones vasculares. El Dr. Victor E. Arana-Chavez (Dto. de Biomateriales y Biología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de São Paulo, Brasil) se referirá a las acciones de bisfosfonatos en la remodelación mandibular. La Dra. Teresita Bellido (Indiana University School of Medicine, USA) presentara sus últimos avances científicos en el estudio de la biología de los osteocitos.

El programa que les ofrecemos incluye 4 conferencias plenarias, 6 miniconferencias, y 3 simposios.

La temática es muy variada: medicina regenerativa; trasplante óseo; ingeniería de tejidos; impacto óseo de enfermedades raras, de la diabetes, de la obesidad y la nutrición. Los tópicos seleccionados serán abordados desde sus aspectos moleculares hasta la aplicación clínica por prestigiosos invitados nacionales de reconocida trayectoria.

Nuevamente el crédito internacional de nuestra entidad se reafirma con la realización del Simposio conjunto ASBMR-AAOMM. En esta oportunidad se presentarán los Highlights of American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting. A su vez, a través de un convenio entre ambas Sociedades, los mejores trabajos científicos presentados en nuestro congreso serán distinguidos por ASBMR con el otorgamiento de un año de membrecía a tan prestigiosa Asociación.

Una mención especial merecen las comunicaciones libres. Es un orgullo para mí anunciar que este año tendremos 54 comunicaciones libres, uno de los números más altos de presentaciones científicas de los últimos años. Esto refleja el crecimiento continuo de nuestra entidad que brinda al investigador un ámbito apropiado para difundir y debatir sus avances en la investigación básica, clínica o traslacional.

Realizaremos un homenaje a la Memoria del Dr. Ricardo Boland, socio fundador de AAOMM. En reconocimiento a su trayectoria se editó un número especial de la Revista Actualizaciones en Osteología con una recopilación de sus contribuciones científicas más significativas. Por su parte, los premios a las mejores comunicaciones libres en investigación básica, este año llevarán su nombre.

Nuestro reconocimiento a todos los que participan en las diferentes actividades de esta reunión, disertantes, coordinadores, y jurado de premios.



Un especial agradecimiento al CONICET, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica, y a la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, que a través de sus subsidios prestigian esta actividad.

Mi gratitud a la industria farmacéutica y a las empresas locales y de la región de influencia de Bahía Blanca, que a través de sus generosas participaciones han hecho posible el desarrollo de esta Reunión Anual.

Todo mi agradecimiento y especial reconocimiento a la Comisión Directiva que me acompañó, por su diligencia, eficiencia, entusiasmo y dedicación que posibilitaron estos dos años de gestión.

A mi familia y amigos gracias por estar siempre y por su incondicional apoyo.

Me despido de la gestión anhelando el continuo crecimiento nacional e internacional de nuestra Entidad.

Les doy una cálida Bienvenida y los invito a compartir nuestra actividad científica anual

*Dra. Virginia Massheimer*  
*Presidente AAOMM*

## PROGRAMA CIENTÍFICO

# XXXII REUNIÓN ANUAL AAOMM



29 al 31 de Octubre 2015

Hotel Provincial – Drago 130, Sierra de la Ventana, Bs As

**“Medicina Traslacional: 32 años de Investigación Básica y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**



Comisión de  
**Investigaciones  
Científicas**



**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

### JUEVES 29 de OCTUBRE

10.00 - 13.00 h	Acreditación
13.00 - 14.00 h	<b>Comunicaciones Libres</b>
14.00 - 15.00 h	<b>Casos Clínicos</b>
15.00 - 17.00 h	<b>SIMPOSIO CONJUNTO ASBMR-AAOMM: Highlights of American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting</b>
17.00 - 17.30 h	Intervalo
17.30 - 19.00 h	<b>Simposio: Hematología y salud ósea</b>
19.00 - 19.15 h	<b>Palabras de Bienvenida</b>
19.30 - 21.30 h	<b>Asamblea AAOMM</b>
21.30 h	<b>Cóctel de Bienvenida</b>



<b>VIERNES 30 de OCTUBRE</b>	
08.30 - 10.00 h	<b>Comunicaciones Libres</b>
10.00 - 10.30 h	Intervalo
10.30 - 11.30 h	<b>Comunicaciones Libres: Presentación de Trabajos a Premio</b>
11.30 - 12.30 h	<b>Conferencia: Trasplante óseo</b>
12.30 - 13.30 h	Receso
13.30 - 14.00 h	<b>Comunicaciones Libres</b>
14.00 - 15.00 h	<b>Conferencia: Medicina regenerativa. Sus aplicaciones en las enfermedades del aparato locomotor</b>
15.00 - 16.30 h	<b>Miniconferencias I: La visión interdisciplinaria del hueso</b>
16.30 - 17.00 h	Intervalo
17.00 - 18.00 h	<b>Simposio GlaxoSmithKline: DENOSUMAB: efecto diferencial en el hueso cortical. Nuevas evidencias científicas</b>
18.00 - 19.00 h	<b>Comunicaciones Libres</b>
19.00 - 20.00 h	<b>Conferencia: Nuevos roles del macrófago en necrosis y calcificación de la lesión aterosclerótica: efecto de canales de calcio TRPC3</b>
20.00 - 20.30 h	<b>Homenaje al Dr. Ricardo Boland</b>

<b>SÁBADO 31 de OCTUBRE</b>	
08.30 - 09.30 h	<b>Comunicaciones Libres</b>
09.30 - 10.30 h	<b>Conferencia: Osteocitos y homeostasis ósea: mensajeros y mecanismos</b>
10.30 - 11.30 h	<b>Miniconferencias II: La visión interdisciplinaria del hueso</b>
11.30 - 12.00 h	<b>Entrega de Premios a Comunicaciones Libres y Membresías ASBMR</b>

## PROGRAMA CIENTÍFICO

# XXXII REUNIÓN ANUAL AAOMM



29 al 31 de Octubre 2015

Hotel Provincial – Drago 130, Sierra de la Ventana, Bs As

**“Medicina Traslacional: 32 años de Investigación Básica y Clínica en Patología Ósea y Metabolismo Mineral”**



Comisión de  
**Investigaciones  
Científicas**



**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

10.00-13.00 h: **Acreditación**

13.00-14.00 h: **COMUNICACIONES LIBRES**

*Coordinadoras:* Dra. Gabriela Díaz  
Dra. Silvana Mastaglia

**CL1. Niveles de 25OHD en una población adulta de Buenos Aires: importancia de la suplementación de vitamina D**

Oliveri B, Díaz AG, González Pernas M, Lucas S, Mantese L, Musso C, Perazzi B, Mesch V, Cross G, Zeni S.

**CL2. Vías de transducción de señales asociadas con la migración inducida por PTHrP en células tumorales intestinales**

Carriere PM, Calvo NC, Martín MJ, Gentili CR.

**CL3. Una dosis de vitamina D3 100.000 UI cada 60 días es eficaz para mantener niveles de 25OHvitamina D normales durante todo el año**

Flejas FJ, Fernandez Escudero V, Silva R, Vaca Gonzales Y, Vaca Cardozo J.

**CL4. Estudio comparativo de las acciones de alendronato y genisteína a nivel óseo y vascular**

Cepeda S, Sandoval M, Rauschemberger MB, Cutini P, Campelo A, Massheimer V.

**CL5. Trabecular Bone Score (TBS) como parámetro de microarquitectura ósea en un grupo de mujeres pre menopáusicas con enfermedad celíaca**

Longobardi V, Zanchetta MB, Silveira F, Zanchetta JR, Bogado C, Bai JC.

**CL6. Material de Ce-TiO2 con características favorables para la osteointegración: interacción con fibroblastos y efecto de la adsorción de albúmina y bioactividad en la topografía**

Gravina AN, D'Elía NL, Sartuqui J, Maghi K, Yahia L, Messina PV.

**CL7. Status de vitamina D y su correlación con variables metabólicas**

Muñoz MG, Rueda DI, Sola MO, Benozzi S.





14.00-15.00 h:

**CASOS CLÍNICOS**

*Coordinadoras:* Dra. Marisa Sandoval  
Dra. Mirena Buttazoni

**CL8. Osteoporosis en Síndrome de Rett: Tratamiento con teriparatide**

Scioscia MF, Zanchetta MB, Zanchetta JR.

**CL9. Hiperparatiroidismo primario con localización ectópica: utilidad de PET/TC con carbono 11 metionina**

Ortuño MV, Diehl M, Kitaigrodsky A, Figari M, Smith D, Jager V, Plantalech L.

**CL10. Hipofosfatemia y osteomalacia asociadas al tratamiento con hierro parenteral**

Etchenique MP, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Galich A, Plantalech L, Elizondo MC, Morgunovsky I, Serra MM.

**CL11. Paciente con osteomalacia asociada a tenofovir**

Umaña F, Diehl M, Kitaigrodsky A, Guelman R, Plantalech L.

**CL12. Osteólisis idiopática multicéntrica con buena respuesta al tratamiento con ácido zoledrónico**

Brance ML.

**CL13. Carcinoma paratiroideo: presentación de dos casos de evolución prolongada con escasas manifestaciones clínicas simulando adenoma**

Lozano Bullrich MP, Rey M, Martinez MP, Bomarito MJ, Claus Herberg H, Pozzo MJ.

**CL14. Fracturas óseas múltiples secundarias al tratamiento de hepatitis B con adefovir**

Zanchetta MB, Paz Wasiuchnik V, Abdala R.

**CL15. Osteoporosis Transitoria de caderas y Embarazo**

Graf C, Rial P, Mateodas M, Agolti M.

15.00-17.00 h:

**SIMPOSIO CONJUNTO ASBMR-AAOMM: *Highlights of American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting***

*Invitado Especial:* Dra. Teresita Bellido (USA). Representante del Consejo Directivo ASBMR

15.00-16.00 h: **Sesión 1:**

**Bone, fat and energy regulation**

*Presenta:* Dra. Teresita Bellido (USA)

**Genetic mechanisms in osteosarcoma**

*Presenta:* Dra. Teresita Bellido (USA)

*Discusión:* Dr. Emilio Roldán

Dr. José Luis Ferretti

16.00-17.00 h: **Sesión 2:**

**Baja masa ósea y fracturas en gente joven**

*Presenta:* Dra. Ana Galich

**Salud ósea en pacientes tratados por cánceres**

*Presenta:* Dra. Luisa Platalech

*Discusión:* Dra. Josefina Pozzo

Dr. Ariel Sánchez

17.00-17.30 h:

**Intervalo**

17.30-19.00 h:

**SIMPOSIO: Hematología y salud ósea.**

*Coordinadoras:* Dra. Susana Zeni  
Dra. Virginia Massheimer

17.30-18.00 h: **Macrófagos y calcificación vascular: uso de análogos de micro-RNA (agomirs) como potenciales herramientas terapéuticas en aterosclerosis avanzada.** Dr. Guillermo Vazquez (USA)

18.00-18.30 h: **La salud ósea en la enfermedad de Gaucher.** Dra. Beatriz Oliveri (Argentina)

18.30-19.00 h: **Impacto óseo de la mastocitosis sistémica.** Dra. María Diehl (Argentina)

- 19.00-19.15 h: **Palabras de Bienvenida a cargo de la Presidente Dra. Virginia Massheimer**
- 19.30-21.30 h: **ASAMBLEA AAOMM**
- 21.30 h: **CÓCTEL DE BIENVENIDA**

**VIERNES 30 DE OCTUBRE**

- 08.30-10.00 h: **COMUNICACIONES LIBRES**  
*Coordinadoras:* Dra. Gabriela Díaz  
Dra. María Diehl

**CL16. Efectos ex vivo del Ranelato de Estroncio sobre células progenitoras de médula ósea de ratas diabéticas**  
Lino AB, Fernández JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD.

**CL17. Evaluación de la dosis de vitamina D requerida para alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D**  
Brance ML, Barbosa C, Dappen L, Borquez J, Brun LR.

**CL18. Evaluación del tejido óseo en ratones knock-out de fosfatasa alcalina intestinal**  
Brun LR, Retamozo C, Terjes M, Millán JL, Rigalli A.

**CL19. Efecto del denosumab sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo**  
Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Zanchetta MB, Farías V, Maffei L, Premrou V, Larroudé MS, Sarli MA, Rey P, Brance ML, Pavlove MM, Karlsbrum S.

**CL20. Modulación de la proliferación y diferenciación de osteoblastos por ATP extracelular**  
Laiuppa JA, Santillán GE.

**CL21. Antecedentes familiares de pacientes formadores de cálculos renales y su correspondiente alteración bioquímica**  
Abdala R, Spivacow FR, Loachami FO, Rey AP.

**CL22. Estudio comparativo de los efectos de la vitamina D sobre Odontoblastos y Preosteoblastos MC3T3E1**  
Besada LN, Cortizo AM.

**CL23. Prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires y alrededores basado en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el fémur**  
Mautalen C, Schianchi A, Sigal D, Gianetti G, Vidan V, Bagur A, González D, Mastaglia S, Oliveri B.

**CL24. La combinación de calcitriol y menadiona produce arresto del ciclo celular, estrés oxidativo y nitrosativo, alteración mitocondrial y muerte celular en células de cáncer de mama MCF-7**  
Guizzardi S, Picotto G, Rodríguez V, Bohl L, Tolosa de Talamoni N.

**CL25. Análisis ponderado de tasas de incidencia de fractura de cadera en la argentina**  
Sánchez A, Alarcón Beretta M.

**CL26. Utilización de diferentes análisis de datos para estudiar la viabilidad y adhesión en células madre mesenquimales de conejo sobre cubiertas biomiméticas**  
D'Elía NL, Mathieu C, Hoemann CD, Gravina AN, Sartuqui J, Messina, PV.

- 10.00-10.30 h: **Intervalo**



10.30-11.30 h: **COMUNICACIONES LIBRES. Presentación de Trabajos a Premio**  
*Coordinadores:* Dra. Gabriela Picotto  
Dra. Josefina Pozzo  
Dr. Ariel Sánchez  
Dra. Patricia Mandalunis

#### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**CL27. Evidencia tomográfica original de un comportamiento bifásico del mecnostato que controla la resistencia del tobillo a la torsión**  
Cointry GR, Nocciolino L, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF.

**CL28. Prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres ambulatorias mayores de 60 años**  
Zanchetta MB, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR.

**CL29. Teocalcina total y no carboxilada en niños obesos y diabéticos. Estudio preliminar**  
Lugones C, Trifone L, Tonietti M, Zeni SN.

**CL30. Descripción tomográfica original de un patrón único de afectación estructural ósea en las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM)**  
Ferretti JL, Middleton A, Capozza RF, Nocciolino L, Cointry GR, Christodoulou J, Munns C.

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

**CL31. Modelo experimental de osteonecrosis maxilar asociada al uso de aminobisfosfonatos (ONMBPS) por el tratamiento crónico con altas dosis de zolendronato en ovejas**  
Davison MR, Lyardet L, Preliasco M, Yaful G, Torres P, Pellegrini GG, Zeni SN.

**CL32. Participación de la fosfatasa alcalina intestinal en la absorción de calcio**  
Brun LR, Lescano D, Roma S, Millán JL, Rigalli A.

**CL33. La exposición crónica a NaF durante la gestación y lactancia aumenta el volumen óseo mandibular y retarda la erupción dental en crías de ratas**  
Interlandi V, Fontanetti P, González-Segura I, Ponce R, Gallará R, Centeno V.

**CL34. Efectos de glicósidos naturales del  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  versus la hormona sintética en la diferenciación de células musculares**  
Gili V, De Genaro P, Bachman H, Boland R, Russo de Boland A.

11.30-12.30 h: **CONFERENCIA: Trasplante óseo.**  
Dr. Luis Aponte  
*Coordinadora:* Dra. Luisa Plantalech

12.30-13.30 h: **RECESO**

13.30-14.00 h: **COMUNICACIONES LIBRES**  
*Coordinadoras:* Dra. Graciela Santillán  
Dra. María Belén Rauschemberger

**CL35. Diferencias en la adaptación estructural del peroné proximal y distal humano. Interpretación original filogenética y biomecánica**  
Nocciolino L, Hall N, Cointry GR, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza R.

**CL36. La diabetes mellitus experimental produce estrés nitrosativo y altera la vía paracelular de la absorción intestinal de calcio**  
Rivoira MA, Corball LR y Rodríguez VA.

**CL37. ¿Cómo responden las células vasculares a fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis?**  
Campelo A, Cutini P, Cepeda S, Sandoval MJ, Rauschemberger MB, Massheimer V.

**CL38. Primera evidencia de que el signo de la adaptación de la rigidez estructural al uso mecánico puede invertirse en una o más regiones de un mismo hueso**  
Cointry GR, Helge EW, Nociolino L, Ferretti JL, Rittweger J, Ireland A, Capozza RF.

14.00-15.00 h: **CONFERENCIA: Medicina regenerativa. Sus aplicaciones en las enfermedades del aparato locomotor**  
Dr. Salomón Schächter (Argentina)  
Coordinador: Dr. José Luis Ferretti

15.00-16.30 h: **MINICONFERENCIAS I: La visión interdisciplinaria del hueso.**  
Coordinadoras: Dra. Susana Morelli  
Dra. Beatriz Oliveri

15.00-15.30 h: **Efectos del alendronato** sódico sobre la remodelación ósea de los maxilares. Dr. Víctor Arana-Chavez (Brasil)

15.30-16.00 h: **Materiales bio-inspirados: un desafío para la ingeniería de tejido óseo.** Dra. Ana María Cortizo (Argentina)

16.00-16.30 h: **Genómica, epigenómica de enfermedades raras del esqueleto.**  
Dr. Emilio Roldán (Argentina)

16.30-17.00 h: **Intervalo**

17.00-18.00 h: **SIMPOSIO GlaxoSmithKline: DENOSUMAB: efecto diferencial en el hueso cortical. Nuevas evidencias científicas**  
Dra. María Belén Zanchetta (Argentina)  
Coordinadora: Dra. Ana María Galich

18.00-19.00 h: **COMUNICACIONES LIBRES**  
Coordinadores: Dr. Lucas Brun  
Dra. Graciela Santillán

**CL39. Efecto de la ingesta de calcio sobre las interrelaciones entre el recambio óseo y el metabolismo energético en ratas genéticamente obesas**  
Marotte C, Weisstaub A, Somoza J, Pita Martín de Portela ML, Zeni SN.

**CL40. Qué pasa en el peroné cuando el mecanostato duerme. Estudio tomográfico en parapléjicos crónicos por sección medular (PSM)**  
Ireland A, Rittweger J, Cointry GR, Nociolino L, Ferretti JL, Capozza RF.

**CL41. Evaluación de la densidad ósea mineral en mandíbulas, columna vertebral y tibias de ratones nod con síndrome de Sjögren**  
Busamia B, Gobbi C, Fontana S, Centeno V, Mariani M, Marquechiani S, Belletti M, Albiero E, Yorio M.

**CL42. Evaluación de los niveles de 25-hidroxi vitamina D en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes**  
Branche ML, Brun LR, Berbotto G, Berbotto L, Palatnik M, Sanchez A.

**CL43. Tratamiento secuencial con bisfosfonatos y ranelato de estroncio: Histomorfometría dinámica y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas**  
Rodas JA, Diaz DH, Bozzini C, Mandalunis PM, Escudero ND.

**CL44. Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab**  
Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Maffei L, Premrou V, Sarli MA, Rey P, Larroudé MS, Branche ML, Galich AM, Vega E, Zanchetta MB, Fariás V, Moggia MS, Pavlove MM, Karlsbrum S.

**CL45. Regeneración tisular ósea mediante el implante de matriz obtenida por técnicas de ADN recombinante**  
Coletta DJ, Ibañez Fonseca A, Missana LR, Bumaguin GE, Vitelli EJ, Garbino F, Zabalza F, Amavet C, Aimone M, Jammal MV, Alonso M, Rodríguez-Cabello JC, Feldman S.



**CL46. Estudio comparativo de la absorción neta de calcio con dos formulaciones farmacológicas diferentes de carbonato en mujeres postmenopausicas**  
Mastaglia SR, Watson D, Somoza J, Gainotti R, Brito G, Oliveri B.

19.00-20.00 h: **CONFERENCIA: Nuevos roles del macrófago en necrosis y calcificación de la placa aterosclerótica: efecto de canales de calcio TRPC3**  
Dr. Guillermo Vazquez (USA)  
Coordinadora: Dra. Ana Russo de Boland

20.00-20:30 h: **Homenaje al Dr. Ricardo Boland**

## SABADO 31 DE OCTUBRE

08.30-09.30 h: **COMUNICACIONES LIBRES**  
Coordinadoras: Dra. Lorena Brance  
Dra. Gabriela Picotto

**CL47. El ácido ursodeoxicólico bloquea la inhibición de la captación de calcio producida por deoxicolato de sodio en enterocitos maduros**  
Marchionatti AM, Rodriguez VA, Rivoira MA, Perez AV y Tolosa de Talamoni NG.

**CL48. Relaciones entre las masas ósea, magra y grasa (DXA) en lactantes adolescentes, y efectos de la suplementación cálcica**  
Mansur JL, Nocciolino L, Cointry GR, Ferretti JL, Capozza RF.

**CL49. Efecto de fitoestrógenos en la proliferación y migración de células normales y tumorales. Vías de señalización involucradas**  
Lezcano V, Morelli S.

**CL50. Prevalencia de causas secundarias en una población de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea**  
Farias VS, Zanchetta MB.

**CL51. Las células de Rabdomyosarcoma responden al tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> induciendo la activación de MAPK y la expresión del VDR**  
Irazaqui AP, Boland RL (en su memoria), Buitrago CG.

**CL52. Mejoría de la microarquitectura ósea luego de un año de dieta libre de gluten. Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca**  
Zanchetta MB, Longobardi V, Costa AF, Mazure R, Longarini G, Vazquez H, Niveloni S, Smecuol E, Moreno ML, Hwang HJ, Sugai E, Temprano MP, Gonzalez A, Mauriño E, Zanchetta JR, Bai JC.

**CL53. Mecanismos Moleculares involucrados en el efecto protector del 17β-estradiol y la testosterona frente a la apoptosis en células de músculo esquelético**  
Pronsato L, La Colla AB, Vasconsuelo AA, Milanese LM.

**CL54. Estimación del contenido mineral óseo a partir de estudios de rutina de TC de abdomen: correlación con datos densitométricos obtenidos por DXA**  
Claus Hermberg H, De Luca S, Troncoso F, Lozano M P, Rey M, Boffa S, Pozzo MJ.

09.30-10.30 h: **CONFERENCIA: Osteocitos y homeostasis ósea: mensajeros y mecanismos.**  
Dra. Teresita Bellido (USA)  
Coordinadora: Dra. Virginia Massheimer

10.30-11.30 h: **MINICONFERENCIAS II: La visión interdisciplinaria del hueso.**  
Coordinadoras: Dra. Cristina Tau  
Dra. Mirena Buttazoni

10.30-11.00 h: **Diabetes y hueso.** Dra. Claudia Sedlinsky (Argentina)  
11.00-11.30 h: **Obesidad, nutrición y salud ósea.** Dra. Susana Zeni (Argentina)

11.30-12.00 h: **Entrega de Premios a Comunicaciones Libres y Membresías ASBMR**

## RESÚMENES DE DISERTACIONES



**Jueves 29 de octubre**

**Macrófagos y calcificación vascular: uso de análogos de micro-RNA (agomirs) como potenciales herramientas terapéuticas en aterosclerosis avanzada**

**Dr. Guillermo Vazquez (USA)**

*Department of Physiology & Pharmacology, University of Toledo College of Medicine, HSC, Toledo, OH, USA*

Estudios recientes de nuestro laboratorio han identificado al canal de calcio *Transient Receptor Potential Canonical 3* (TRPC3) como un modulador selectivo de la apoptosis y migración de macrófagos tipo M1. A fin de examinar la relevancia *in vivo* de estos efectos en la composición, estabilidad y regresión de la placa aterosclerótica, hemos creado modelos murinos de aterosclerosis con deficiencia u overexpresión de TRPC3 en el macrófago (respectivamente, *loss-* y *gain-of-function* para TRPC3). Si bien el uso de estos modelos brinda valiosa información sobre los efectos arriba mencionados, no se dispone aún de evidencia experimental que demuestre la factibilidad y beneficios de utilizar TRPC3 de macrófagos como target molecular en aterosclerosis avanzada. En años recientes han surgido varias funciones de micro-RNAs (miRs) en aterosclerosis, algunas de relevancia para los roles del macrófago en esta enfermedad. miR-26b es un miR intrónico que mapea en el gen *Scp1*. La secuencia de miR-26b-5p maduro tiene un sitio de ligado en la región 3'UTR de TRPC3 altamente conservado en el humano, ratón y rata, lo cual ha sido validado en ensayos reporte de luciferasa. Utilizando RNA-seq hemos analizado el transcriptoma completo de macrófagos polarizados (M1 y M2) *wild-type* y *knockout* para TRPC3, no detectándose miR-26b-5p. Esto sugiere que este miR podría utilizarse como un miR "no strings attached" (sin compromisos) para reprimir la expresión de TRPC3 en macrófagos. En esta presentación, introduciré los resultados más recientes obtenidos con un análogo sintético de miR-26b-5p (agomir-26b). En particular, se discutirán los efectos de agomir-26b *in vitro* cuando se expresa en macrófagos polarizados (M1 y M2), e *in vivo*, cuando se lo administra a un modelo murino de regresión de placa aterosclerótica.

**La salud ósea en la enfermedad de Gaucher**

**Dra. Beatriz Oliveri**

*Investigadora Independiente CONICET. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. INIGEM, UBA-CONICET. Hospital de Clínicas "José de San Martín"*

La enfermedad de Gaucher (EG) es la patología lisosomal más frecuente. Es causada por una mutación en el gen que codifica para la síntesis de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCasa) localizado en el cromosoma 1 región q2.1. Su transmisión es autosómica recesiva y se han descrito más de 300 mutaciones del gen por análisis molecular. El diagnóstico definitivo de la EG se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima GCasa. El estudio genético con secuenciación total del gen es fundamental para el asesoramiento genético, la identificación de portadores y se encuentra en investigación su implicancia en la gran heterogeneidad fenotípica de EG.

La ausencia o deficiencia de GCasa produce la acumulación de su sustrato glucosilceramida en los lisosomas del Sistema Monocítico Macrofágico (SMM) de médula ósea, bazo, hígado, esqueleto, y con menor frecuencia en pulmones y en las formas neurológicas en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica

Clásicamente la EG se ha dividido en EG tipo1 (no neuropática), EG tipo 2 (neuropática aguda) y EG tipo3 (neuropática subaguda). En la actualidad esta clasificación está discutida debido a la posibilidad de manifestaciones neurológicas también en el tipo 1.

El fenotipo más frecuente es el tipo I, con manifestaciones hematológicas, viscerales y esqueléticas. Su



frecuencia en el mundo varía desde 1:40.000 hasta 1:100.000 en la población general, pero exhibe una alta prevalencia en individuos con ascendencia judía Ashkenazi (aproximadamente 1:800).

El 90% a 95 % de los pacientes (incluso pacientes asintomáticos) tienen afectación ósea: deformación en frasco de Erlenmeyer, disminución de densidad mineral ósea (DMO), infartos óseos, osteoesclerosis, necrosis ósea avascular (NOA), lesiones osteolíticas, fracturas, dolor y crisis óseas. Estas alteraciones causan trastornos de la funcionalidad y movilidad con disminución de la calidad de vida.

La patogénesis de la afectación ósea no está totalmente dilucidada y su esclarecimiento es un desafío para mejorar el tratamiento integral del paciente. Actualmente se la considera multifactorial.

Entre los mecanismos propuestos se encuentran: 1) Factores mecánicos: expansión de la médula ósea infiltrada que ocasiona alteración de la vascularización, y como consecuencia fenómenos oclusivos y compresivos, generando infartos y osteonecrosis. 2) Activación de los macrófagos por acumulación de glucocerebrósidos. Esta activación induciría la expresión de citoquinas y factores inflamatorios [IL6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , proteína inflamatoria macrofágica (MIP), etc] que aumentan la resorción ósea y otros como IL-10 que inhibirían la formación ósea, promoviendo un desbalance en el remodelamiento óseo. 3) Participación del TNF- $\alpha$  y las células T (CD3<sup>+</sup>) en la diferenciación de precursores de osteoclastos a osteoclastos funcionalmente activos en la resorción ósea. 4) Otros factores como deficiencia de vitamina D y disminución de actividad de carga por el estado general de los pacientes con EG influyen en la salud ósea.

La afectación ósea posee gran heterogeneidad clínica, incluso entre aquellos pacientes con el mismo genotipo. Los factores que hasta ahora se han asociado a mayor afectación ósea son la esplenectomía, hepatomegalia, la magnitud de la anemia, el comienzo tardío del tratamiento específico, y la presencia de algunas mutaciones de GCasa y algunos polimorfismos asociados a osteoporosis

La introducción del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) basado en la infusión de GCasa (Alglucerasa) desde el año 1991 ha cambiado radicalmente la evolución de los pacientes mejorando sustancialmente las citopenias y el crecimiento en los niños, reduciendo la hepatoesplenomegalia y el dolor óseo y su institución temprana disminuyendo la incidencia de complicaciones irreversibles como la NOA. Las alteraciones esqueléticas muestran una mejoría más lenta que las complicaciones hematológicas y viscerales, siendo incluso algunas de ellas irreversibles. Siendo que la mayoría de los pacientes de EG en nuestro país como en el mundo son diagnosticados en las dos primeras décadas de vida, la institución temprana del tratamiento también permitiría alcanzar un adecuado pico de masa ósea y evitar lesiones irreversibles (NOA, Infartos óseos).

En la actualidad aparte de la clásica TRE con GCasa (Imiglucerasa, Velaglucerasa, Taliglucerasa), existen drogas con diferente mecanismo de acción como las terapias de reducción de sustrato (TRS) de uso oral (Miglustat, Eliglustat) que han ampliado así, las posibilidades terapéuticas de los pacientes con EG.

El estudio del perfil bioquímico y de imágenes de las alteraciones óseas y su evolución por métodos adecuados es fundamental. Imágenes: radiología convencional (Rx anteroposterior de ambos fémures y perfil de columna dorsal y lumbar), densitometría ósea (DXA,) y la Resonancia Nuclear Magnética de ambos fémures y columna con la aplicación de diferentes scores para valorar el grado de infiltración de la médula ósea. Estudios bioquímicos: niveles de 25OHD, metabolismo fosfocálcico básico, marcadores remodelamiento óseo y específicos de EG

Si bien la enfermedad ósea es una de las consecuencias más invalidantes de EG, no se ha aclarado por completo su patogenia, ni se ha definido si hay marcadores específicos que podrían predecir su evolución, o incluso si es necesario la adición de otros tratamientos (medicación anti-inflamatoria, anticuerpos contra citoquinas como TNF $\alpha$ , RANK-L, medicaciones anticatabólicas o anabólicas óseas específicas). Por lo cual sigue siendo fundamental acentuar que la mejor forma de tratar la enfermedad ósea en EG es prevenirla, con un diagnóstico y tratamiento precoz.

## **Impacto óseo de la mastocitosis sistémica**

**Dra. María Diehl**

*Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

La mastocitosis es una enfermedad rara causada por la proliferación anormal de células mastocíticas. La mastocitosis cutánea aislada es la forma más común en niños mientras que en adultos es usualmente sistémica con compromiso de uno o más órganos internos (médula ósea y tracto gastrointestinal entre otros) con o sin lesiones cutáneas.

Los mastocitos se desarrollan a partir de progenitores hematopoyéticos en respuesta a varias citokinas siendo la más importante el SCF (stem cell factor) que se une al receptor CD 117 codificado por el gen KIT.

La mastocitosis sistémica (MS) es una alteración clonal de los progenitores mieloides CD 34+, asociada a una mutación que aumenta la actividad de tirosina kinasa del receptor CD 117. La mutación más frecuente es KIT D816V.

El diagnóstico de MS requiere como criterio mayor la presencia de infiltrados multifocales densos (agregados con más de 15 mastocitos) en médula ósea y/o algún otro órgano extra cutáneo y como criterios menores que más del 25% de los mastocitos sean atípicos o inmaduros, los valores de triptasa sérica total persistentemente mayores de 20 ng/ml, la mutación activante del KIT en el codón 816 y la expresión de CD 2 y/o CD 25 por los mastocitos. Es necesaria la presencia de un criterio mayor y uno menor o de tres menores para confirmar la enfermedad.

La activación de los mastocitos lleva a una liberación de múltiples mediadores entre los que se encuentran la histamina, triptasa y otras proteasas, heparina, TNF- $\alpha$ , FGF, IL-4, IL-6, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario.

Los síntomas por liberación de mediadores como prurito, palpitaciones, broncoespasmo, hipotensión, síncope, malestar abdominal, diarrea, dolores óseos y anafilaxia pueden orientar al diagnóstico así como las lesiones cutáneas si están presentes (urticaria pigmentosa entre otras).

Existe una marcada heterogeneidad clínica, desde formas asintomáticas a cuadros graves. Las lesiones óseas pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad.

El compromiso óseo se observa en un 50-70% de los casos y puede consistir en osteopenia, osteoporosis, osteoesclerosis difusa o lesiones líticas o esclerosas focales.

Se ha descrito la presencia de osteopenia u osteoporosis en más de la mitad de los pacientes con MS y fracturas en un tercio de los casos. Las lesiones esclerosas son menos frecuentes.

El esqueleto axial es el más afectado pero también pueden existir alteraciones a nivel apendicular.

Algunos autores observaron aumento de los marcadores de remodelamiento óseo en pacientes con MS que se correlacionó con la severidad de la enfermedad.

Los pacientes con MS pueden tener síntomas por liberación de mediadores o por la infiltración de distintos tejidos por mastocitos. En la mayoría de los casos el curso es indolente y el tratamiento está dirigido al control de los síntomas mientras que las formas avanzadas pueden requerir quimioterapia con o sin trasplante alogénico.

Los bifosfonatos son de utilidad en pacientes con osteoporosis, osteopenia con factores de riesgo para fractura, dolores óseos o lesiones osteolíticas. También puede considerarse el uso de interferón- $\alpha$ .

La infiltración por mastocitos y la compleja interacción de sustancias bioactivas liberadas por los mismos podría explicar la diversidad de las alteraciones óseas descritas en la MS. La osteopenia es atribuida a la liberación de heparina, proteasas, prostaglandinas e IL-6. El mecanismo por el cual las células mastocíticas producen osteoclastosis no está claro pero la histamina podría influir en la fibrosis y esclerosis.

Es importante considerar la MS en el diagnóstico diferencial en pacientes osteoporosis, osteoesclerosis o lesiones líticas no explicables por otras causas.





**Viernes 30 de octubre**

### **Trasplante óseo**

**Dr. Luis Aponte-Tinao**

*Jefe de Banco de Tejidos Osteoarticulares - Coordinador Unidad de Trasplantes -Hospital Italiano de Buenos Aires*

En la actualidad, el tratamiento primario de elección de los sarcomas óseos de las extremidades incluye, luego del tratamiento inicial con quimioterapia, la resección quirúrgica del tumor con márgenes libres. Esta opción quirúrgica evita la pérdida del miembro en un alto porcentaje de pacientes, pero genera una pérdida esquelética masiva muy compleja de reconstruir ortopédicamente. Por otro lado, gracias al avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos, estos pacientes presentan una mayor expectativa de vida con menor índice de complicaciones, por lo que la función y la durabilidad de la reconstrucción esquelética es un punto clave dentro del tratamiento.<sup>1</sup>

Debido a la limitación en la durabilidad de los implantes metálicos, que muchas veces no acompañan el aumento en la sobrevida de estos pacientes, se ha puesto mucho énfasis en alternativas biológicas de reconstrucción esquelética.<sup>2,3</sup> Los trasplantes óseos alogénicos permiten la transmisión mecánica del peso y la reinserción de tejidos y ligamentos del receptor.<sup>4</sup> Además, se almacenan en bancos de tejidos facilitando la selección del aloinjerto según tamaño y forma, y en el momento del trasplante se pueden recortar y tallar para su mejor adaptación con el receptor. Otra potencial ventaja que tienen los aloinjertos sobre otros métodos sintéticos de reconstrucción, es su incorporación progresiva por el receptor.<sup>3</sup> Sin embargo, pueden presentar ciertas desventajas, como la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, así como de generar complicaciones relacionadas con la unión donante-receptor, con el módulo de elasticidad o la resistencia a la carga axial.<sup>5,6</sup>

A pesar del riesgo de transmisión viral, no se han reportado en los últimos dos décadas reportes debido a los criterios estrictos de selección de los injertos. Sin embargo, una de las principales causas de falla de los trasplantes óseos masivos es la infección bacteriana con tasas reportadas de aproximadamente 9%, siendo los factores de riesgo recientemente reportados los trasplantes localizados en la tibia, la no utilización de quirófanos de flujo laminar para estas cirugías y el último factor de riesgo son los pacientes de sexo masculino.<sup>7</sup>

Otra causa de falla de los trasplantes óseos son las fracturas, con tasas que oscilan entre el 10% y el 18% dependiendo del hueso trasplantado, siendo el fémur uno de los huesos más sensibles a esta complicación.<sup>8,9</sup>

La unión de la osteotomía entre el donante y el receptor es un punto crítico en la evolución de estos aloinjertos, ya que a partir de su consolidación, se inicia el proceso de incorporación. La consolidación donante-receptor, depende de una variedad de factores dentro de los cuales, la fijación interna cumple un rol muy importante permitiendo un contacto cortical estable y la transmisión de carga parcial hasta su consolidación. Una fijación interna insuficiente genera movilidad excesiva del foco, de tal manera que la unión donante-receptor puede inhibirse con la consecuente falla del trasplante.

La experiencia mundial sobre el uso de aloinjertos en cirugía oncológica reconstructiva, reporta un índice de pseudoartrosis que varía entre el 17 y el 63%.<sup>10-12</sup> Los pacientes con esta complicación, muchas veces tratados con quimioterapia, deben ser reoperados con la posibilidad de sufrir fracturas o infecciones y la consecuente falla del trasplante.

A pesar de que las endoprótesis metálicas son una opción para grandes defectos óseos, hay situaciones en las cuales los trasplantes óseos son claramente una mejor opción ya que restituyen la anatomía normal y la función del miembro como en los trasplantes segmentarios intercalares y los trasplantes hemicílicos. Las aloprótesis son de preferencia sobre los osteoarticulares porque no necesitan de una congruencia anatómica tan estricta. Los trasplantes osteoarticulares son las reconstrucciones más demandantes técnicamente, y necesitan de una larga curva de aprendizaje y de un banco de tejidos con una gran variedad de piezas para encontrar el trasplante más adecuado al receptor. Sin embargo, los trasplantes óseos permiten restaurar el stock óseo y preservar la superficie articular en situaciones en las cuales las endoprótesis metálicas deben sacrificar tejido óseo normal y superficies articulares no comprometidas.

**Referencias:**

1. Sim FH, Beauchamp CP, Chao EY. Reconstruction of Musculoskeletal Defects about the knee for tumor. *Clin Orthop Related Res.* 1987; 221:188-201.
2. Parrish FF, Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A:1-22.
3. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 1983;174:28-42.
4. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation: the first ten years. *Clin Orthop* 1983;174:69.
5. Berry BH, Lord CF, Gebhardt MC, Mankin HJ. Fractures of allografts. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A:825-33.
6. Gornet MF, Randolph MA, Schofield BH, Yaremchuck MJ, Weiland AJ. Immunologic and ultrastructural changes during early rejection of vascularized bone allografts. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:860-8.
7. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. What Are the Risk Factors and Management Options for Infection After Reconstruction With Massive Bone Allografts? *Clin Orthop Relat Res.* 2015.
8. Thompson RC, Pickvance EA, Garry D. Fractures in large-segment allografts. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A:1663-73.
9. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. Should fractures in massive intercalary bone allografts of the lower limb be treated with ORIF or with a new allograft? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473:805-11.
10. Donati D, Capanna R, Campanacci D, et al. The use of massive bone allografts for intercalary reconstruction and arthrodesis after tumor resection: A multicenter European study. *Chir Organi Mov* 1993; 78:81-94.
11. Gebhardt MC, Flugstad DL, Springfield DS, et al. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270:181-96.
12. Gitelis S, Heligman D, Quill G, Piasecki P. The use of large allografts for tumor reconstruction and salvage of the failed total hip arthroplasty. *Clin orthop* 1988; 231:62-70.

**Medicina regenerativa. Sus aplicaciones en las enfermedades del aparato locomotor****Dr. Salomón Schächter**

*Universidad de Buenos Aires. Pontificia Universidad Católica. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.*

Esta charla con la que me ha honrado el Comité Ejecutivo de la AAOMM y que agradezco, particularmente en la persona de la Presidenta, la Dra. Virginia Massheimer.

Estamos en los comienzos del Siglo XXI. El Siglo XX ha sido el Siglo de la Tecnología Informática. El Siglo XXI va a ser el Siglo de la Revolución Biotecnológica.

La Mitología Griega nos describe situaciones que son perfectamente extrapolables a las vivencias del mundo actual.

Eolo, también llamado el Guardián de los Vientos, obsequió a Ulises una vasija que contenía encerrados los vientos desfavorables de la navegación.

Los compañeros de Ulises abrieron la vasija, en la suposición de que hallarían inmensas riquezas, pero solo lograron dejar en libertad las fuerzas tempestuosas e incontenibles.

En la primera década del nuevo milenio, otra vasija es confiada, en este caso, a la humanidad de la mano de la bio-tecno-ciencia.

Nuevamente, con el permiso de Uds. regreso a la Mitología Griega.

El Titán Griego Prometeo es el símbolo de la Medicina Regenerativa.

Como castigo por darle el fuego a la humanidad, Zeus ordenó que Prometeo fuera encadenado a una roca y envió un águila para que le comiera el hígado.

Cada día el hígado de Prometeo se regeneraba permitiéndole sobrevivir y perpetuando el tormento.

Las llaves para ingresar en esta nueva dimensión de la práctica médica, que ya se bautizó como “medicina regenerativa”, parece estar en algunas de las más minúsculas entidades de la vida: las células madre, que dan origen a todo el organismo.

Las Universidades tendrán que formar profesionales de la salud con fuerte formación práctica en biología



molecular para que estén capacitados para interpretar la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades pasibles de ser tratadas con esta nueva metodología.

Me refiero a la “Medicina Regenerativa” que es el gran avance de la Biotecnología.

La medicina busca en la actualidad convertir en realidad el legendario concepto de la Regeneración, mediante el desarrollo de terapias para restaurar, en el cuerpo humano, las células y los tejidos envejecidos o dañados.

El progreso en la investigación de “células toti-potenciales” humanas es causa de mucho entusiasmo para la cirugía del aparato locomotor.

Las células madre tienen potencial terapéutico en la cirugía y clínica ortopédicas, por su capacidad de auto replicación y de diferenciación en varios tipos celulares y tejidos maduros, incluido, por supuesto, el óseo.

La hipótesis de que distintas partes del cuerpo pueden regenerarse surge de una sencilla observación: la naturaleza lo practica constantemente.

Nuestro esqueleto se rehace cada 11 años; la sangre se renueva aproximadamente cada 2 meses; la piel está en continua regeneración.

Tres grupos de científicos lograron hacer la llamada transdiferenciación: uno convirtió tejido conectivo en tejido nervioso; otro en músculo cardíaco y un tercero, células pancreáticas en islotes de Langerhans, que producen insulina.

¡Todas estas investigaciones han sido hechas en lo que va del Siglo XXI, es decir, en poco más de diez años!

Las células pluripotenciales, obtenidas de la médula ósea o del tejido adiposo, son capaces de diferenciarse hacia cualquiera de las células de nuestro organismo.

Estas células han sido designadas con el nombre de “stem cells” en la literatura sajona. Para nosotros son las así llamadas “células madre”.

En realidad el nombre apropiado sería “células progenitoras o regeneradoras titulares”.

Se encuentran en gran cantidad en la médula ósea y en el tejido adiposo.

La transferencia de médula ósea, previo a su procesamiento, es un procedimiento sencillo, poco costoso y puede ser realizado en forma ambulatoria.

Estas células autólogas mesenquimáticas pluripotenciales pueden ser concentradas e incluso expandidas por cultivos, mediante técnicas de laboratorio, para luego reinyectarlas con el fin de lograr regeneración tisular.

Las células madre pueden ser expandidas por cultivo, de 20 a 40 veces y se pueden conservar indefinidamente a  $-120^{\circ}\text{C}$  para su posterior utilización.

Estas células madre hematopoyéticas son también formadoras de vasos sanguíneos.

En los casos indicados la administración de células madre debe ser utilizada como tratamiento adyuvante a los procedimientos quirúrgicos u ortopédicos ortodoxos:

El uso de la reinyección de la médula ósea procesada segrega citoquinas que generan una marcada angiogénesis y subsecuente aumento de la osteogénesis. Donde hay sangre hay vida.

El uso clínico de estas células progenitoras puede sugerir implicancias éticas, morales e incluso religiosas.

Estas argumentaciones pueden ser válidas cuando se usan células embrionarias o eventualmente células del cordón umbilical. No existen estas objeciones cuando se usan células autólogas.

Los avances en el conocimiento de las células madre y su rol en el desarrollo y reparación esquelética, abre nuevas posibilidades en la ingeniería de regeneración tisular.

Queda una incógnita: ¿Qué edad biológica tienen estas células prodigiosas? Si las tomamos de una persona de 70 años, volvemos el reloj a 0 o no?

## **Efectos del alendronato sódico sobre la remodelación ósea de los maxilares**

**Dr. Victor E. Arana-Chavez**

*Profesor Titular, Departamento de Biomateriales y Biología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*

El tejido óseo es un tipo de tejido conjuntivo caracterizado por la presencia de un componente inorgánico, mineral, en su matriz. Los órganos formados por el tejido óseo son los huesos, que en conjunto constituyen el esqueleto. Debido al aspecto inerte que los huesos presentan, estos son muy dinámicos, tanto durante su formación y crecimiento como en el adulto. Numerosas regiones del esqueleto son reabsorbidas, al mismo tiempo que otras son neoformadas, procesos alternados que constituyen el fenómeno de remodelación ósea. La remodelación ósea es más intensa durante la formación y crecimiento de los huesos, cuando predomina la formación ósea sobre la reabsorción. Cuando el crecimiento termina, la remodelación se da con el equilibrio entre reabsorción y neoformación. La remodelación ósea es susceptible a estímulos de diversa naturaleza, sistémicos o locales. Estímulos mecánicos sufridos por los huesos durante actividades físicas como caminadas, corridas y saltos son distribuidos por el tejido óseo hasta que se disipan, ejerciendo señales para el proceso de remodelación.

Así, la remodelación ósea no ocurre solamente durante el crecimiento. Algunas áreas son reabsorbidas, mientras que otras son neoformadas de modo alternado durante toda la vida. Eso se da por la necesidad de adaptación del hueso a la función, a los estímulos, principalmente locales, y a la necesidad de renovar pequeñas áreas que pueden haber sido microfracturadas por los impactos. Sin embargo, el desequilibrio de los dos procesos desencadena trastornos como la osteoporosis, en la cual la actividad reabsorptiva es mayor que la formativa, resultando en la disminución de la masa ósea, con la consecuente menor resistencia de los huesos y su predisposición a las fracturas.

Los huesos maxilares tienen tres regiones diferentes, tanto en su origen, como en su función. La región del hueso basal se remodela principalmente durante el crecimiento. El proceso alveolar, que forma los rebordes en los cuales están los dientes, sufre remodelación durante toda la vida, debido a los constantes estímulos de la masticación. El hueso alveolar, que constituye la pared de los alveolos, tienen gruesos haces de colágeno que se insertan en su matriz y que establecen el principal componente del periodonto de inserción, que conecta las raíces de los dientes a los huesos maxilares.

Los osteoclastos son las células que reabsorben la matriz mineralizada del hueso. Diferentes de los osteoblastos, que forman el tejido óseo y de los osteocitos, que son osteoblastos que fueron rodeados por matriz mineralizada, los osteoclastos derivan de células precursoras mononucleares, las cuales, por su parte, derivan de células de la médula ósea. Las células madre multipotentes de la médula ósea originan las células mieloides, capaces de proliferar y diferenciarse en células sanguíneas de la familia de los leucocitos, entre las cuales se encuentra la llamada células formadoras de colonias de la línea monocítica-macrofágica, cuyo reclutamiento depende de interacciones entre osteoblastos o células de revestimiento óseo con células del estroma de la médula ósea y de las propias células hematopoyéticas. Estas últimas liberan factores como la interleuquina 3 y el factor estimulante de colonias de la línea monocítica (M-CSF), para los cuales los precursores de osteoclastos responden, proliferando y luego fundiéndose, originando células multinucleadas con 3 a 50 núcleos. Además, los precursores poseen en su membrana plasmática un receptor denominado RANK (del inglés "receptor activator of NF- $\kappa$ B"), el cual es activado por una molécula ligante, llamada, por lo tanto, RANKL. Las células multinucleadas son también activadas por la interacción RANKL-RANK. La expresión y secreción de RANKL por los osteoblastos/células de revestimiento óseo y por las células indiferenciadas es regulada por la vitamina D (1,25(OH) $_2$ D $_3$ ), por la hormona de la paratiroides (PTH), por prostaglandinas y por el M-CSF. Las mismas células secretan una proteína soluble, la osteoprotegerina (OPG), que se liga al RANKL, inmovilizándolo, regulando negativamente la activación de los osteoclastos y sus precursores. Células del sistema inmune, especialmente linfocitos T, también secretan RANKL y OPG. Con la activación, el citoesqueleto de los osteoclastos se reorganiza por la acción de la proteína intracelular c-SRC, estableciendo la polarización de estas células, por la cual una proyección llamada podosoma se adhiere a la matriz mineralizada. El podosoma tiene, en su periferia un borde, que como no presenta organelos se llama zona clara,



mientras que en su región central la membrana se dobla, denominándose borde en escoba. La zona clara posee, en su membrana plasmática, las integrinas  $\alpha v \beta 3$ , que se ligan a la secuencia RGD de la osteopontina y de la sialoproteína ósea, presentes en la matriz mineralizada, mientras que en el citoplasma, un desarrollado citoesqueleto mantiene la polaridad del osteoclasto adherido a la matriz ósea.

La disolución de los cristales de hidroxiapatita en la región central del podosoma, ósea en el borde en escoba, ocurre por la acidez generada en el centro, por el bombeado de iones de hidrógeno (protones), lo cual disminuye el pH, inicialmente neutro, hasta 4-5. El bombeado de protones ocurre por medio de la bomba de ATPasa y por la presencia de canales de cloro en la membrana plasmática del borde en escoba. Los protones se forman en el citoplasma del osteoclasto, a partir de la quiebra del ácido carbónico por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Después que el mineral es disuelto, el osteoclasto libera numerosas enzimas proteolíticas, entre ellas, cisteinoproteasas, serinoproteasas, metaloproteinasas, catepsinas y fosfatasa ácida resistente al tartarato (TRAP). Los componentes orgánicos degradados por las enzimas son fagocitados por el osteoclasto y llevados al lado opuesto de la célula (dominio basolateral) por medio de un mecanismo de transcitosis.

Los bisfosfonatos constituyen parte de un grupo de fármacos con propiedades antireabsorptivas, usados para el tratamiento de enfermedades óseas como osteoporosis, enfermedad de Paget y metástasis óseas. Ellos pueden ser divididos en dos grupos, los no-nitrogenados y los nitrogenados. Esa división se basa en la composición de sus cadenas laterales, de lo cual dependen tanto el mecanismo de acción como la potencia anti-reabsorptiva de los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos no-nitrogenados (llamados también de primera generación), como el etidronato y el clodronato, presentan un radical hidroxilo (OH) o un átomo de cloro en una de sus cadenas laterales y son los de menos potencia. Estos bisfosfonatos actúan sobre el metabolismo del ATP de los osteoclastos, resultando en productos no hidrolizables que se acumulan en el citoplasma, inhibiendo varias enzimas, comprometiendo la función celular. Los bisfosfonatos nitrogenados (o de segunda generación) poseen un radical  $NH_2$ , lo cual aumenta significativamente su potencia reabsorptiva. Pertenecen a este grupo el alendronato, pamidronato, risedronato y el ácido zoledrónico, los cuales presentan alta afinidad por cristales de hidroxiapatita. Su efecto sobre los osteoclastos consiste en la inhibición de la vía del mevalonato, interfiriendo, así, la síntesis del colesterol y otros lípidos, además de evitar la prenilación de GTPasas esenciales para diversas funciones celulares. El uso de los bisfosfonatos ha despertado cada vez más el interés de Odontólogos, pues hay continuos reportes de complicaciones post-operatorias tales como osteomielitis y osteonecrosis de los maxilares, además de problemas en la oseointegración de implantes y en el movimiento dentario durante tratamientos ortodóncicos.

De todos los bisfosfonatos, el alendronato sódico es el más utilizado en el tratamiento de enfermedades óseas, especialmente la osteoporosis. Por esa razón, en los últimos años hemos realizado diversos abordajes para analizar su influencia en la región cráneo-facial, en especial de los huesos maxilares, tanto en eventos de formación y crecimiento, como en la reparación de tejidos mineralizados. En general, fue visto que el alendronato afecta la activación de las células multinucleadas, impidiendo que estas se adhieran o que permanezcan adheridas a las superficies óseas para reabsorberlas. Sin embargo, este bisfosfonato nitrogenado no inhibe el reclutamiento de precursores, su proliferación o la posterior fusión. Las regiones en las que debería haber reabsorción ósea aparecen histológicamente con numerosos osteoclastos multinucleados inactivos, ósea, a cierta distancia de la superficie ósea. Con eso, la falta de reabsorción ósea afecta directamente el desarrollo y la estructura de los huesos maxilares.

### **Materiales bio-inspirados: un desafío para la ingeniería de tejido óseo**

**Prof. Dra. Ana María Cortizo**

*Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM). Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata Argentina.*

En los últimos años, los avances en el área de la nanotecnología han llevado al desarrollo de materiales novedosos y funcionales con aplicaciones en diferentes campos. En particular su aplicación en la ingeniería de tejidos ha llevado a considerarlos promisorios para la reparación de diferentes tejidos. La ingeniería de te-

jididos hace uso de conceptos de ingeniería y las ciencias biológicas, enfocada hacia el avance de desarrollos terapéuticos alternativos que estimulen el desarrollo de un determinado órgano. Para esto es fundamental entender la interacción entre los materiales y las células así como los posibles efectos adversos o tóxicos que el material podría generar. Las propiedades fisicoquímicas del material (topografía de superficie, porosidad, hidrofobicidad, cargas superficiales) dictaran la interacción con las células. Los investigadores han diseñado diversos materiales nano-estructurados, inspirados en las finas características del sistema biológico humano, estructurado en base a moléculas biológicas que se auto-ensamblan. Se intenta desarrollar materiales que simulen la matriz extracelular en cuanto a composición, biocompatibilidad y propiedades mecánicas, manteniendo la interacción celular sin efectos tóxicos adversos y que ayuden a regenerar un tejido dañado. Discutiremos los avances en el desarrollo de materiales bioinspirados y su aplicación en particular en ingeniería de tejido óseo.

Se han desarrollado “constructos” o matrices compuestas, basadas en diversos materiales poliméricos (naturales o sintéticos), inorgánicos (cerámicos, hidroxihapatita), que pueden también incluir factores de crecimiento, diversas drogas, materiales osteogénicos u osteoinductivos. Estos materiales pueden estructurarse a nivel nano o macroscópico, con un orden determinado según la metodología utilizada, dando lugar a materiales bi o tridimensionales, nanotubos, hidrogeles, dendrímeros, vesículas uni o multilamelares, polimerosomas etc. Los criterios más importantes de que debe llenar un material bioinspirado son: biocompatibilidad, biodegradabilidad, estructura tridimensional, no desarrollar inmunogenisidad, propiedades no corrosivas, porosidad con poros interconectados, propiedades mecánicas adecuadas así como su bioactividad. Se han usado diferentes metodologías para desarrollar estas matrices, por ej. técnicas de *casting* o fundición, liofilización, *electrospinning* o electrohilado, métodos de *layer-by-layer* o capa sobre capa, etc. Dependiendo de la técnica utilizada para diseñar el material, se pueden adaptar los puntos de anclaje de las células y las micropropiedades del material. Los puntos de anclaje dentro de los poros del scaffold nos permiten aumentar la relación área de crecimiento/volumen, de tal manera de modificar la distribución espacial del crecimiento del tejido. Por otro lado, una de las señales claves para la adhesión celular deriva de las características de la superficie (topografía) a través de la adsorción de proteínas desde el medio externo. Se ha demostrado previamente que la presencia de ranuras y diferentes patrones superficiales se traducen en cambios en la morfología celular, un efecto mediado por la red de citoesqueleto celular. En la interacción célula-superficie se generan también señales a través de receptores superficiales: de factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular, contactos celulares; los cuales disparan un sistema de señalización intracelular que definirá el destino celular.

El desarrollo de materiales bioinspirados requiere también el desarrollo de diversas estrategias de análisis de sus propiedades biológicas, basadas en modelos *in vitro* o *in vivo*. Los materiales deberán servir como una guía para la adhesión, el crecimiento, diferenciación y síntesis de matriz por las células que se encargaran de reparar el tejido dañado. Cuando se implantan en un sistema vivo, las propiedades del material dictaran la respuesta del tejido huésped: inflamatoria e inmunológica. En una primera fase, los investigadores hemos usado diferentes líneas celulares relacionadas con el tejido de interés. En particular, para la regeneración de tejido óseo se han usado líneas pre-osteoblásticas clonadas (MC3T3E1, ROS, etc.) de osteosarcoma (UMR106), células del linaje monocito-macrófagos (Raw 274.1) o células primarias derivadas de calvaria de rata, células estromales o progenitoras de médula ósea etc. De acuerdo a la fuente del donador, las células progenitoras poseen diferentes potenciales para diferenciarse. El uso de diferentes modelos nos dan una aproximación a lo que ocurriría *in vivo* y nos permite seleccionar el material más adecuado según la interacción célula-matriz que podamos evaluar. De esta manera, se puede investigar aspectos espacio-temporales relacionados con las señales que se generan desde el material nanoestructurado sobre diferentes respuestas celulares.

Una estrategia interesante en el diseño de materiales bioinspirados hace uso de diversas técnicas para desarrollar sistemas “inteligentes” de liberación controlada de drogas o compuestos con acciones farmacológicas. Además de inducir una respuesta específica a nivel celular, estos sistemas pueden modular otras propiedades del material como la humectabilidad, adhesión celular y mineralización.

Finalmente, el incremento en el conocimiento y desarrollo de materiales bioinspirados deberá también equilibrarse con cuestiones reglamentarias y de viabilidad comercial, de tal manera de llegar a un producto exitoso y factible para su aplicación en la reparación del tejido afectado.



## **Genómica, epigenómica de enfermedades raras del esqueleto**

**Dr. Emilio J. A. Roldán**

*ICORD, Gador SA, Buenos Aires.*

La expresión clínica de los trastornos del metabolismo fosfo-cálcico está limitada por una cantidad de órganos y tejidos del sistema que pueden reaccionar en forma dis-, sub- o supra- normal. Un conjunto de variables define a los cuadros clínicos. Las variantes genéticas subyacentes, sin embargo, son muchas más, por lo que un fenotipo dado puede ser el resultado de una cantidad de variantes genotípicas. Lo que hoy identificamos como un cuadro clínico único puede en realidad ser la expresión de múltiples enfermedades, cada una de ellas con un criterio de diagnóstico epigenético y tratamientos particulares. Asimismo un mismo defecto genético evoluciona en diferentes tiempos de comienzo y diferentes formas de severidad o respuestas a los tratamientos, según sean las vías patogénicas cursadas entre el genotipo y la clínica. La osteoporosis, o las osteoporosis son ejemplo de enfermedad prevalente con muy alta incidencia de factores epigenéticos, complejos y difíciles de discriminar en cada individuo afectado. Con mayor facilidad pueden determinarse la vía patogénica completa y sus variantes en las llamadas enfermedades raras del esqueleto, generalmente de origen mono o digénico. Luego mediante un paciente trabajo de mapeo de vías metabólicas afectadas entre la enfermedad común y las diferentes enfermedades raras, pueden conectarse alteraciones comunes a ambas en lo que se denomina conectoma. El conjunto de alteraciones puede estudiarse en niveles biológicos moleculares, celulares u orgánicos/funcionales. Las partes compartidas de los conectomas (interconectomas) identifican posibilidades terapéuticas comunes, por lo que un tratamiento de una enfermedad puede reposicionarse para intervenir sobre la otra. De ese modo investigando a las enfermedades raras del esqueleto pueden beneficiarse también las enfermedades comunes estratificando sub-poblaciones con mejor respuestas a blancos terapéuticos. Lo que debe quedar atrás en el pensamiento del investigador es que una sola explicación fisiopatológica puede aplicarse a todos los pacientes, en todo momento y que un solo mecanismo de acción de un tratamiento es racional para todos los casos. En efecto, los medicamentos tienen múltiples puntos de impactos biológicos, algunos que se identifican como un modo de acción y otros como modos de eventos indeseables. Pero un tratamiento crónico en el transcurso de la enfermedad deben lógicamente tener variantes de acción que hoy no están identificadas (“dejo de funcionar”, “apareció un evento adverso” decimos en la concepción lineal del proceso patogénico). Con la idea de facilitar al investigador se clasifican a las enfermedades raras del esqueleto de acuerdo con la vía patogénica mayormente afectada, el estudio de estas condiciones permitirá acelerar en el entendimiento de las enfermedades prevalentes, racionalizar los usos de los recursos terapéuticos y hallar blancos originales para mediaciones originales. Todo un nuevo mundo de ciencia y asistencia a la vuelta de sencillos cambios culturales.

## **Nuevos roles del macrófago en necrosis y calcificación de la placa aterosclerótica: efecto de canales de calcio TRPC3**

**Dr. Guillermo Vazquez (USA)**

*Department of Physiology & Pharmacology, University of Toledo College of Medicine, HSC, Toledo, OH. USA.*

Aterosclerosis es la causa principal de enfermedad cardíaca coronaria y se presenta como una patología vascular crónica con un componente inflamatorio dominante. Las manifestaciones clínicas de aterosclerosis incluyen eventos isquémicos y/o síndromes tromboembólicos –v.g., infarto de miocardio, isquemia cerebral-subsiguientes a la ruptura de la placa aterosclerótica. Los principales objetivos terapéuticos en aterosclerosis son: reducir la progresión de la placa, estimular la regresión de la lesión, y/o estabilizar las placas vulnerables. El macrófago tiene un rol central en cada uno de estos procesos. En particular, el macrófago desempeña funciones que influyen el contenido necrótico y la calcificación de placas ateroscleróticas, dos determinantes críticos de la estabilidad de la lesión. Un aspecto con frecuencia ignorado es el hecho que los macrófagos presentes en la lesión aterosclerótica representan una población fenotípica y funcionalmente diversa. Es imperativo reconocer el impacto distintivo que los diferentes tipos de macrófagos poseen en determinar las

características de la lesión aterosclerótica, ya que esto podría derivar en la identificación de nuevos targets moleculares que permitan el desarrollo de estrategias terapéuticas alternativas o complementarias a las existentes. En esta conferencia discutiré estudios recientes de nuestro laboratorio que han identificado al canal de calcio *Transient Receptor Potential Canonical 3* (TRPC3) como un modulador selectivo de la apoptosis y migración de macrófagos tipo M1. Empleando modelos murinos de aterosclerosis con deficiencia selectiva de TRPC3 en medula ósea o en macrófago hemos obtenido evidencia indicando que TRPC3 es un componente obligatorio en mecanismos de apoptosis de macrófagos M1 inducida por ER stress y en la modulación de la capacidad de estas células de migrar en respuesta a factores quimiotácticos. En el curso de estos estudios hemos descubierto que macrófagos M1 exhiben una actividad constitutiva de señalización a través del eje BMP2/SMAD1/5 que sería fundamental en la activación del programa osteogénico de células musculares lisas en la placa aterosclerótica. Este mecanismo novedoso se aparta de los modelos clásicos de calcificación vascular que consideran al macrófago como promotor de osteogénesis simplemente a través de la secreción de citoquinas o como precursor osteoclástico. Si bien TRPC3 no contribuiría en forma directa al mecanismo autocrino/paracrino de acción de BMP2, el marcado efecto de TRPC3 en mecanismos que regulan el egreso de macrófagos M1 de la placa ejerce un impacto significativo en la calcificación de la lesión. TRPC3 se perfila entonces como el primer candidato molecular que permitiría modular de manera selectiva funciones del macrófago M1 asociadas a necrosis y calcificación de la placa aterosclerótica.

## Sábado 31 de octubre

### **Osteocitos y homeostasis ósea: mensajeros y mecanismos**

**Teresita Bellido, Ph.D**

*Indiana University School of Medicine. Veterans Administration Medical Center. Indianapolis, Indiana, United States of America.*

Por muchos años, los osteocitos han sido las células óseas olvidadas y consideradas espectadores inactivos enterrados en la matriz ósea mineralizada. Intensa investigación de los últimos 20 años nos enseña que los osteocitos detectan y responden a estímulos mecánicos y hormonales para coordinar la resorción y la formación de hueso. Hoy sabemos que los osteocitos son la mayor fuente de producción de moléculas que regulan la actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos, incluyendo RANKL, OPG y esclerostina, y manipulaciones genéticas o farmacológicas de estas moléculas afectan marcadamente la homeostasis ósea. Además de jugar un rol fundamental en el balance óseo en condiciones fisiológicas, evidencia más reciente sugiere que alteraciones en la función osteocítica y disregulación en el grado de sobrevivencia de los osteocitos constituyen la base de trastornos del esqueleto caracterizados por pérdida de hueso y fragilidad ósea. En esta presentación, se discutirán los mecanismos y los mensajeros moleculares involucrados en la regulación de la homeostasis ósea por los osteocitos.

### **Diabetes y hueso**

**Dra. Claudia Sedlinsky**

*Servicio de Endocrinología del Hospital César Milstein y el LIOMM, Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral de la Universidad Nacional de La Plata. Argentina.*

En las últimas décadas se ha puesto en evidencia la existencia de una estrecha relación entre el metabolismo energético y el metabolismo óseo. Desde la mutua retroalimentación regulatoria fisiológica, hasta la afectación de ambas en condiciones patológicas.

Hay en la actualidad una evidencia considerable de la existencia de una patología ósea relacionada con la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2). Algunos metanálisis muestran un aumento significativo del riesgo de





fractura en individuos diabéticos, tanto cuando se considera el riesgo de fracturas de cadera como del riesgo de fractura de cualquier hueso.

En individuos con DM2 se observó que a pesar de exhibir una masa ósea que incluso puede estar incrementada al ser evaluada por DXA, existe un incrementado riesgo de fracturas tanto mujeres como en hombres. Nuevas tecnologías de imágenes como la HRpQCT, que tiene la capacidad de analizar de manera diferencial los compartimientos trabeculares y corticales óseos dando una idea más aproximada de microarquitectura ósea, mostraron que en comparación con sujetos no diabéticos, los individuos diabéticos mostraban mayor porosidad de sus corticales, y que este incremento en la porosidad cortical era más evidente en las pacientes diabéticas que habían presentado una fractura.

Cuando se evaluaron los marcadores de recambio óseo se constató que tanto los marcadores de formación como los de reabsorción ósea se hallaban disminuidos en los pacientes que presentaban DM2 comparados con una población de edad y contextura física similar no diabéticos. Esto se asoció con la constatación en estudios histológicos de que individuos diabéticos presentan una menor tasa de formación y de reabsorción ósea.

En diferentes modelos experimentales se demostró que la diabetes se asocia a una disminución de la diferenciación de células progenitoras hacia células del linaje osteoblástico, mostrando una disminución de la expresión de factores de transcripción específicos como Runx2 o Dlx5. Asimismo se verificó el efecto de la presencia de productos de glicación avanzada (AGE) afectando la estructura del colágeno óseo alterando de esta manera la calidad ósea. También se comprobó que la presencia de AGEs afecta tanto la proliferación, diferenciación como la supervivencia de osteoblastos. Este efecto se produce a través de la interacción de los AGE con receptores específicos para los mismos en células del linaje osteoblástico y la exacerbación del estrés oxidativo intracelular.

Los fármacos antidiabéticos también mostraron influir en el metabolismo óseo. Agentes insulinosensibilizadores como las tiazolidindionas afectan la osteoblastogénesis, favoreciendo la diferenciación de las células progenitoras hacia el linaje adipocítico en detrimento de las células óseas. Diferentes estudios clínicos mostraron una asociación entre su uso y un aumento del riesgo de fracturas. La metformina por el contrario, mostró en estudios *in vitro* e *in vivo* favorecer la diferenciación hacia el linaje osteoblástico a través de la activación de AMPK.

Estos nuevos conocimientos y los estudios aún en desarrollo nos van a aproximar a un abordaje integral de la patología diabética y colaborar en el diseño de estrategias terapéuticas que cada vez se acerquen más al tratamiento óptimo.

### **Obesidad, nutrición y salud ósea**

**Dra. Susana Zeni**

*Laboratorio de Osteopatías Médicas. INIGEM. UBA. CONICET. Argentina*

La conexión entre el tejido adiposo y el esqueleto es similar a la existente entre las dos enfermedades que afectan a ambos tejidos: obesidad y osteoporosis (OP). Ambas patologías resultan de la desregulación de una célula precursora común, que corresponde a una célula madre estromal mesenquimática presente en medula ósea. Tanto la obesidad como la OP constituyen dos problemas de salud pública, asociados a una significativa morbilidad y mortalidad.

Los adipocitos acumulan grasa en forma de triglicéridos (TGL), los que pueden liberarse como ácidos grasos libres (AGL) de acuerdo a las necesidades metabólicas (Lafontan M, 2005). Al mismo tiempo, los adipocitos maduros expresan y secretan una gran variedad de hormonas, mediadores inflamatorios y efectores del sistema inmune. Estos factores denominados adipoquinas o adipocitoquinas, pueden actuar en forma auto-paracrina o bien en forma sistémica. Las adipoquinas regulan gran variedad de procesos fisiológicos; algunas de las adipoquinas son exclusivas del adipocito (leptina, resistina, adiponectina) y otras también pueden ser producidas por otros tipos celulares (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6), factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), fibrinógeno, factor inducible por hipoxia 1-hh, y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

La obesidad ha sido definida como una condición caracterizada por excesiva acumulación y depósito de grasa del organismo con cambios en su distribución. Sin embargo, el tejido adiposo no está formado únicamente por adipocitos, ya que estos ocupan sólo el 60% de su volumen. El tamaño de los adipocitos puede incrementarse mediante una adaptación mecánica hasta 1000 veces su volumen, con lo cual la expansión del tejido graso se realiza por hipertrofia de las células presentes y no por un aumento en el número de células. El tejido graso blanco puede expandirse considerablemente ante una sobrecarga nutricional y alcanzar hasta un 50% del peso corporal. Esto se debe a que una vez desencadenada la obesidad no sólo se produce aumento del tamaño sino también del número de adipocitos. Esta plasticidad se debe a que los adipocitos presentan una renovación constante, basada en la diferenciación de precursores adipocíticos, la cual se ha estimado en aproximadamente 10% anual. La expansión del tejido graso visceral incrementa la secreción de adipocinas con actividad de citoquinas las que, a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), contribuyen al desarrollo de enfermedades metabólicas. Asimismo, los adipocitos de los sujetos obesos presentan menor cantidad de receptores de insulina y mayor cantidad de receptores adrenérgicos  $\beta_3$ , lo cual incrementa la tasa de lipólisis con liberación de ácidos grasos libres (AGL), con varias consecuencias metabólicas debido entre otros a mayor producción de radicales libres y sinergismo en la producción de TNF- $\alpha$  e IL 6.

La patofisiología de la OP primaria, asociada a la edad y a la menopausia, se produce debido a un desbalance entre la formación osteoblástica y la resorción osteoclástica. Por un lado, la falta de estrógenos de la postmenopausia incrementa la resorción por sobre la formación ósea, lo cual induce pérdida de hueso. La aromatasa CYP450 dependiente, se expresa en el tejido óseo, con lo cual se ha propuesto que la producción local de estrógenos regularía la diferenciación de las células mesenquimales hacia la progenie osteoblástica, regulando negativamente la vía adipogénica. Con el envejecimiento, los niveles umbrales de estradiol disminuyen lo que afecta la regulación de la aromatasa y en consecuencia la diferenciación de las células mesenquimales. Asimismo con los años, tanto en hombres como en mujeres, existe una reducción en la formación ósea asociada a una disminución en la actividad osteoblástica. Este hecho aumenta la incidencia de OP con la edad, pero también la incidencia de obesidad se encuentra asociada a la edad y más aún, ambas situaciones se encontrarían interconectadas. En este sentido, con la edad existe un cambio en la composición de la médula ósea, en la cual se observa un incremento en el número de adipocitos y en la actividad osteoclástica junto a una disminución en la actividad osteoblástica (1 de World J Orthop 2014). Esta modificación favorecería el desarrollo de OP asociado al aumento de grasa dentro de la médula ósea debido a la acción de los diversos factores hormonales y citoquinas proinflamatorias liberadas por los adipocitos. Se ha demostrado que estos factores, actuando en forma paracrina, afectan la diferenciación, función y apoptosis de los osteoblastos, al mismo tiempo que incrementan la actividad osteoclástica. El interés respecto del efecto que el mayor porcentaje de grasa corporal ejerce sobre el hueso se ha incrementado en los últimos años debido a la epidemia de obesidad existente. En este punto se debe aclarar que la obesidad ha sustituido a la desnutrición como problema de salud pública a nivel mundial, y nuestro país no es ajeno a ello. La prevalencia de obesidad global se ha estimado de 1 en 10 y su número se encuentra en aumento. Varias co-morbilidades se encuentran asociadas a la obesidad incluyendo osteoartritis, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, cáncer. Hasta hace muy poco tiempo se creía que la obesidad reducía el riesgo de OP y que el bajo peso corporal presentaba el mayor riesgo de fracturas por fragilidad. Sin embargo, estudios recientes evidenciaron que la masa magra, y no la masa grasa, favorece el desarrollo del esqueleto, por lo cual la obesidad sería perjudicial para el hueso. El flujo diario de TGL, (AGL), glucosa y otros componentes de los alimentos inician una respuesta inmune innata (i.e. inflamatoria) que se extiende por pocas horas.



## COMUNICACIONES LIBRES

**CL1. Niveles de 25OHD en una población adulta de Buenos Aires: importancia de la suplementación de vitamina D.****Oliveri B<sup>1,2</sup>, Díaz AG<sup>2</sup>, González Pernas M<sup>2</sup>, Lucas S<sup>2</sup>, Mantese L<sup>3</sup>, Musso C<sup>3</sup>, Perazzi B<sup>4</sup>, Mesch V<sup>4</sup>, Cross G<sup>2</sup>, Zeni S<sup>1</sup>.**

1. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas INIGEM (UBA-CONICET). 2. División Endocrinología. 3. Departamento de Alimentación y Dietética. 4. Departamento de Bioquímica. Clínica (Facultad de Farmacia y Bioquímica), Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Varios estudios realizados en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) (34° LS), durante el invierno y la primavera de 2002 y 2009, sin suplementación de vitamina D (VD), mostraron una prevalencia de deficiencia de VD entre el 62 y 88%, con valores promedios de 25OHD entre 12,2 y 17,9 ng/ml. Objetivo: investigar los niveles séricos de 25OHD y sus factores asociados y la prevalencia de suplementación con VD en una población de mujeres posmenopáusicas > 50 años y hombres ≥ 65 años. Población y métodos: durante el mes de agosto del año 2014 se realizó la “Semana de la Osteoporosis, Calcio y VD” en el Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA). Los participantes respondieron a una encuesta sobre ingesta de calcio, proteínas y VD, suplementación con calcio y/o VD, tiempo de exposición solar (< o ≥15 minutos/día (m/d)), antecedentes de fracturas por fragilidad y factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de osteoporosis (OP). De los 550 participantes, solo se incluyeron en este estudio los 246 sujetos que concurren entre el 11/8 y 14/11 para determinaciones de laboratorio. Se midió 25OHD (RIA Diasorin), calcemia (Cas), fosfatemia (Fs), creatininemia (Crs) y fosfatasa alcalina (FAL) por método automatizado (Cobas 6000 módulo C501, Roche). Se clasificaron los niveles 25OHD (ng/ml) en las siguientes categorías VD: deficiencia:< 20 ng/ml, insuficiencia: 20-29 ng/ml y óptimo: ≥ 30 ng/ml. El análisis estadístico se realizó con SPSS 20.0. Resultados: los 246 participantes incluyeron 102 mujeres < 65 años y 111 mujeres y 33 varones ≥ 65 años. Los niveles de 25OHD fueron 26,2±12 ng/ml. El 37,8% de los participantes presentó niveles de deficiencia VD, el 28,9% de insuficiencia y el 33,3%, niveles óptimos. No hubo diferencia en los niveles de 25OHD por edad (< o ≥ 65 años: 25,8±10,9 y 26,4±12,8 ng/ml, respectivamente) ni en los porcentajes de sujetos en cada categoría VD por grupo de edad (en < 65 años: deficiencia 38%, insuficiencia 31%, óptimo 31%; en ≥ 65 años: deficiencia 38%, insuficiencia 27%, óptimo 35%, respectivamente). Los niveles de Cas, Fs, FA y Crats fueron similares en todas las categorías de VD. El 77% de los participantes refirió exposición solar ≥15 m/d y presentó niveles de 25OHD similares a los de aquellos con una exposición solar menor. La ingesta de VD por dieta fue 4,2±4,6 µg/d (n=223) y no se encontraron diferencias por edad ni categorías de VD. El 25% de los participantes refirió recibir suplementación de VD; presentaron mayores niveles de 25OHD (37,1±11,3 vs. 22,6±9,9, p<0,001), menor % de deficiencia VD (6,6% vs. 48%) y mayor % de nivel óptimo (75,4% vs. 19,5%, p<0,001). En este grupo de individuos suplementados, si bien referían mayor porcentaje de consulta para diagnóstico y/o tratamiento de OP (p<0,001), no se evidenciaron diferencias con respecto a edad, factores de riesgo ni antecedente de fracturas. Los sujetos ≥65 años con suplementación VD (n=41) tuvieron mayores niveles de 25OHD y menores niveles de deficiencia VD que los no suplementados (36,5±12,8 vs. 22,5 ±10,5 ng/ml, y 10 vs. 49%, respectivamente, p<0,0001). Conclusión: los niveles de 25OHD en invierno y primavera en adultos fueron superiores a los encontrados en estudios previos, con menor prevalencia de deficiencia VD, principalmente en los suplementados, probablemente debido a una mayor conciencia sobre la importancia de la VD para la salud ósea.

**CL2. Vías de transducción de señales asociadas con la migración inducida por PTHrP en células tumorales intestinales.****Carriere PM, Calvo NC, Martín MJ, Gentili CR.**

INBIOSUR (CONICET-UNS), Bahía Blanca.

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) está implicado en varios tumores, como el carcinoma de colon. La patogénesis de esta enfermedad implica varios procesos, que incluyen la supervivencia celular, la proliferación, la migración y la angiogénesis. La migración de las células tumorales es el paso crucial en el complejo proceso de la metástasis. En el presente trabajo se estudiaron el efecto de PTHrP sobre la migración de las células Caco-2, una línea celular derivada de adenocarcinoma de colon humano, y los mecanismos moleculares involucrados en este proceso. Se observó que el PTHrP aumenta la capacidad de estas células intestinales tumorales de migrar mediante el ensayo de cierre de la "herida" (*wound healing assay*). Cuando la célula migra, ocurre la reorganización del citoesqueleto de actina y la formación de proyecciones de la membrana plasmática que deben anclarse a través de la formación de complejos de adhesión celular regulados por tirosina quinasas. Mediante la realización de una "herida" en la monocapa celular seguida del análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos anti-fosfotirosina y anti-actina, se observó la presencia de numerosas pequeñas estructuras, presumiblemente correspondientes a las adhesiones focales asociadas con filamentos de actina en las células tratadas con PTHrP por 24 horas. La serina/treonina quinasa S6 ribosomal (RSK) ha sido implicada recientemente en la migración celular, la invasión y la metástasis tanto *in vitro* como *in vivo*, y su activación mediante fosforilación puede ser mediada por Erk1/2. Análisis por Western blot revelan que el tratamiento con PTHrP incrementa la fosforilación de RSK en las células Caco-2. Usando inhibidores específicos se demostró que la vía de Erk1/2 MAPK contribuye a la fosforilación de RSK y a la migración inducida por PTHrP. En resumen, estos resultados sugieren que el PTHrP incrementa la migración y la fosforilación de RSK de las células Caco-2 a través de la vía Erk1/2 MAPK.

**CL.3 Una dosis de vitamina D<sub>3</sub> 100.000 UI cada 60 días es eficaz para mantener niveles de 25OHvitamina D normales durante todo el año.****Flejas FJ, Fernández Escudero V, Silva R, Vaca Gonzales Y, Vaca Cardozo J.**

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología Hospital Español de Buenos Aires.

La hipovitaminosis D es una situación prevalente a nivel mundial y local que afecta a personas de cualquier edad, en especial a personas mayores. El mejor parámetro para establecer el estatus de esta hormona es la medición de 25 hidroxivitamina D (25OHD). Por esto es necesario establecer un esquema que logre mantener niveles deseables durante todo el año ya que existen variaciones estacionales de ella. El objetivo de este trabajo fue establecer el mejor esquema de mantenimiento de niveles normales de 25OHD comparando el esquema tradicional de suplementación con vitamina D<sub>3</sub> 1 ampolla cada 90 días frente a 1 ampolla cada 60 días. Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo que incluyó a pacientes del Hospital Español de Buenos Aires, Argentina, que concurrieron al Servicio de Endocrinología en el período comprendido entre 01/04/2014 y 31/03/2015 a los cuales se les pudo determinar los niveles de 25OHD. Se evaluaron 113 historias clínicas de pacientes que recibieron una ampolla cada 60 días y una ampolla cada 90 días. Los criterios de inclusión fueron: niveles de 25OHD inferiores a 30 ng/dl mediante el método de quimioluminiscencia, calcio sérico normal y determinaciones basales, a los 6 y 12 meses de tratamiento. Treinta y tres pacientes recibieron tratamiento con esquemas cada 60 días y 36 cada 90 días. Se excluyeron 44 historias clínicas por presentar datos incompletos. La edad promedio fue 68,19±7,70 y el valor promedio de 25OHD fue de: 17,26±6,62. La población fue dividida en dos grupos G1 aquellos pacientes que fueron suplementados con vitD<sub>3</sub> 100.000 UI cada 60 días y G2 aquellos pacientes que fueron suplementados con vitamina D<sub>3</sub> 100.000 UI cada 90 días. Se evaluó los niveles de 25OHD a los 6 y 12 meses de tratamiento. A los 6 meses, normalizaron los niveles de vitamina D el 85% de los pacientes del grupo 1 y el 50% de los pacientes del grupo 2. A los 12 meses, tenían niveles normales de vitamina



D el 100% de los pacientes del grupo 1 y el 69% del grupo 2. Al comparar los dos grupos, los niveles de 25OHD a los 6 meses tuvieron una media de 35,52 el grupo 1 vs. 29,39 del grupo 2 ( $p < 0,0001$ ) y al año de tratamiento la media en el grupo 1 fue de 41,48 vs. 32,03 del grupo 2 ( $p < 0,0001$ ). Conclusiones: La dosis de vitamina D<sub>3</sub> cada 60 días parece ser de utilidad para mantener niveles de 25OHD normales durante todo el año.

#### **CL4. Estudio comparativo de las acciones de alendronato y genisteína a nivel óseo y vascular.**

**Cepeda S<sup>1,2</sup>, Sandoval M<sup>1</sup>, Rauschemberger MB<sup>1,2</sup>, Cutini P<sup>1,2</sup>, Campelo A<sup>1,2</sup>, Massheimer V<sup>1,2</sup>.**

1. *Cátedra de Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, INBIOSUR, Bahía Blanca.* 2. *CONICET.*

Existen evidencias de una estrecha relación entre la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, conformando lo que hoy se conoce como interacción óseo-vascular. La prevención y el tratamiento de estas incluyen cambios de hábitos de vida, dieta saludable y el uso de diversos agentes terapéuticos, sintéticos y naturales. El alendronato (ALN) es un agente antirresortivo ampliamente usado en el tratamiento de la osteoporosis. Los fitoestrógenos (FE) como la genisteína (Gen) son suplementos dietarios cuya ingesta se promueve en la menopausia como protectores de la salud vascular. El objetivo fue evaluar el rol de ALN (5  $\mu$ M) y de Gen (10 nM) sobre procesos propios de la diferenciación osteoblástica y los conducentes al desarrollo de calcificaciones vasculares. Las concentraciones de ALN y Gen usadas se seleccionaron de trabajos previos. Se emplearon los siguientes modelos celulares: 1) línea celular osteoblástica murina (MC3T3); 2) cultivos primarios de células a) endoteliales (CE); b) musculares lisas vasculares (CMLV) inducidas a transdiferenciación a linaje óseo (CMLV-OB) y 3) anillos de aorta de rata (RAS). En osteoblastos MC3T3 ambos tratamientos, ALN o Gen (24 h), produjeron aumentos significativos de la actividad de fosfatasa alcalina (FAL), marcador de diferenciación osteoblástica (37% y 131% s/c, respectivamente,  $p < 0,02$ ). La deficitaria producción del vasoactivo óxido nítrico (NO), la adhesión de monocitos (Am $\phi$ ) al endotelio vascular y la transdiferenciación de la CMLV a CMLV-OB son procesos clave en el deterioro de la arquitectura vascular. La producción de NO se estudió empleando RAS, en presencia de ALN o Gen en condiciones de Ca 1 y 5 mM. El tratamiento con ALN mostró un estímulo sostenido en la producción de NO aun en un entorno procalcificante ( $\uparrow 45$  s/c, Ca 1 mM,  $p < 0,01$  y  $\uparrow 40\%$  s/c, Ca 5 mM,  $p < 0,02$ ). Similar comportamiento se observó con Gen ( $\uparrow 71$  y 79% s/c, Ca 1 mM y Ca 5 mM respectivamente,  $p < 0,05$ ). La Am $\phi$ , clave en la respuesta vascular a la injuria inflamatoria, se evaluó tratando monocapas de CE con los agentes mencionados, y además se usó el proinflamatorio lipopolisacárido (LPS, 1  $\mu$ g/mL) como control positivo de adhesión. El LPS aumentó la Am $\phi$  (21  $\pm$  3,1 vs. 34  $\pm$  1,7 cel/cpo, C vs. LPS,  $p < 0,01$ ), ALN no la alteró y Gen la disminuyó (43 %,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, frente al tratamiento conjunto de ALN+LPS o Gen+LPS, ambos agentes revirtieron parcialmente la Am $\phi$  ( $\phi 25$  y  $\phi 57\%$  vs. LPS, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Se sabe que la progresiva inflamación vascular deriva en calcificación vascular. Se incubaron CMLV en medio de cultivo suplementado con  $\beta$ -glicerolfosfato 5 mM + Ca 4 mM (25 días) y se determinaron los marcadores de diferenciación osteoblástica (FAL y niveles de Ca del medio extracelular). Como control de diferenciación, en CMLV-OB se registraron valores de FAL y Ca significativamente superiores a las CMLV nativas, cultivadas en medio sin suplemento (FAL: 438  $\pm$  35 vs. 34  $\pm$  1,8 UI/g prot.; Ca: 71  $\pm$  8,8 vs. 28  $\pm$  1,9 mg/g prot.,  $p < 0,001$ ). Al estimular las CMLV-OB con ALN no se observaron modificaciones en estos marcadores vs. control, en cambio, el tratamiento con Gen produjo disminución de FAL (291  $\pm$  32 vs. 435  $\pm$  31 UI/g prot.) y aumento de Ca (79  $\pm$  12,6 vs. 63  $\pm$  18,1 mg/mg prot.,  $p < 0,05$ ). Este último dato se correlaciona con la menor cantidad de nódulos de calcificación revelados por tinción con alizarina. Los resultados presentados orientan a pensar que ALN y Gen son activos tanto a nivel óseo como vascular, favoreciendo la diferenciación osteoblástica necesaria para la remodelación ósea saludable y evitando la promoción de la lesión vascular en sus diferentes etapas. Si bien ambos son eficaces, la Gen evidenció un mayor potencial de acción.

**CL5. Trabecular Bone Score (TBS) como parámetro de microarquitectura ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca.**

**Longobardi V, Zanchetta MB, Silveira F, Zanchetta JR, Bogado C, Bai JC.**

*Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, IDIM, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.*

El *trabecular bone score* (TBS) es un parámetro de textura que se calcula a partir de imágenes bidimensionales obtenidas por densitometría (DXA) de columna lumbar, propuesto como medición indirecta de la microarquitectura ósea. Se ha demostrado que es menor en mujeres y hombres con fracturas osteoporóticas independientemente de la DXA y que predice riesgo de fracturas. Recientemente hemos encontrado un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de enfermedad celíaca (EC), evaluadas mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT), así como una significativa mejoría luego de un año del inicio de la dieta libre en gluten (DLG). Objetivo: determinar los valores de TBS en esta población de mujeres premenopáusicas con EC, al diagnóstico y luego de un año del inicio de la DLG, y establecer si existe correlación entre TBS y HR-pQCT. Métodos: se evaluaron en forma consecutiva 31 mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de EC en forma basal y luego de un año del comienzo de la DLG, mediante densidad mineral ósea de columna lumbar, cadera y radio (DXA: Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare, USA) y HR-pQCT de radio y tibia distales (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza). Completaron el control al año 26 pacientes. Se determinó el valor de TBS basal y al año sobre las imágenes de DXA L1L4 (TBS iNsite® versión 1.8, Med-Imaps, Pessac, Francia). Los datos fueron analizados con el programa Statistix 7.0, las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando el Test de Student y las correlaciones con los coeficientes de Pearson o Spearman según la distribución de los datos. Resultados: la edad media de las pacientes fue de 32 años y el IMC: 24. El valor de TBS (media  $\pm$  DS) basal vs. TBS al año fue de  $1,394 \pm 0,087$  vs.  $1,411 \pm 0,077$  respectivamente, con un porcentaje de cambio entre ambos de 1,34 % ( $p=0,02$ ). A partir del análisis basal de esta población, encontramos correlación entre el TBS y HR-pQCT en los siguientes parámetros: densidad total radio  $r=0,45$  ( $p=0,01$ ) y tibia  $r=0,44$  ( $p=0,01$ ); densidad cortical radio  $r=0,46$  ( $p=0,01$ ); grosor cortical radio  $r=0,60$  ( $p<0,01$ ) y tibia  $r=0,57$  ( $p=0,01$ ); número de trabéculas radio  $r=0,40$  ( $p=0,03$ ) y tibia  $r=0,71$  ( $p<0,01$ ), y separación trabecular radio  $r=-0,40$  ( $p=0,03$ ) y tibia  $r=-0,65$  ( $p<0,01$ ). Conclusiones: observamos un aumento significativo en el TBS, luego de un año del inicio de la DLG. Este hallazgo podría interpretarse como mejoría de la microarquitectura ósea, tal como hemos observado mediante HR-pQCT. En el análisis basal de este grupo de pacientes encontramos correlación entre TBS y parámetros de microarquitectura ósea evaluados por HR-pQCT (número de trabéculas, separación trabecular y grosor cortical) y de densidad volumétrica (la densidad total y cortical), tal como han reportado otros autores. El TBS podría ser una herramienta valiosa dada su mayor accesibilidad, en el estudio de la calidad ósea en la enfermedad celíaca.

**CL6. Material de Ce-TiO<sub>2</sub> con características favorables para la osteointegración: interacción con fibroblastos y efecto de la adsorción de albúmina y bioactividad en la topografía.**

**Gravina AN<sup>1</sup>, D'Elía NL<sup>1</sup>, Sartuqui J<sup>1</sup>, Maghi K<sup>2</sup>, Yahia L<sup>3</sup>, Messina PV<sup>1</sup>.**

*1. INQUISUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur, Argentina. 2. Research Center, Hôpital Sacré-Cœur Montréal, Canadá. 3. LIAB, École Polytechnique de Montréal, Canadá.*

El éxito de los implantes óseos y dentales está supeditado a la buena integración del biomaterial con el tejido circundante, un fenómeno que se encuentra íntimamente ligado a las características superficiales del implante, ya que este debe facilitar el anclaje de ciertas proteínas, la adhesión celular y la deposición de hidroxiapatita, el mineral que conforma el tejido óseo. En este trabajo presentamos la síntesis de un nuevo material basado en óxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) dopado con cerio (Ce) y el posterior estudio de las propiedades mencionadas anteriormente. El material se obtuvo utilizando un sistema de microemulsiones como agente director de estructura. Debido a su participación en la regeneración del tejido conectivo a través de la secreción de colágeno a la matriz extracelular, se evaluó la viabilidad de fibroblastos de ratón (L929) mediante el



ensayo con PrestoBlue. Luego de 72 horas de coincubación con material dispersado en el medio de cultivo en concentraciones crecientes (desde 10 a 1000  $\mu\text{g/ml}$ ) no se observaron diferencias significativas en el crecimiento respecto de las células sin tratar ( $p > 0,10$ ). Se evaluó la morfología celular mediante microscopía de contraste de fases y se obtuvieron resultados similares. La bioactividad, esto es la capacidad del material para estimular la deposición de hidroxiapatita sobre su superficie cuando es sumergido en suero fisiológico simulado (SBF), fue evaluada en presencia de una capa de albúmina bovina (BSA) preadsorbida. A partir de las microfotografías con microscopía electrónica de barrido puede observarse la formación de una capa espesa de depósitos de fosfatos de calcio (Ca-P) cristalizados en forma de discos aplanados dispuestos en forma de rosetas. Los parámetros de rugosidad fueron evaluados antes y después del tratamiento con SBF ( $R_{ku}=1,654 \pm 0,043$ ;  $R_{sk}=1,236 \pm 0,014$  y  $R_{ku}=2,404 \pm 0,169$ ;  $R_{sk}=1,466 \pm 0,034$ , respectivamente) y se observaron conservados. Los valores positivos de asimetría ( $R_{sk}$ ) y los coeficientes de escarpadura ( $R_{ku}$ )  $\leq 3$  son parámetros asociados a una mayor resistencia a la cicatrización en la interfase implante-hueso, lo cual sumado a la bioactividad en presencia de BSA y su biocompatibilidad con fibroblastos le confiere a este nuevo material buen potencial para su osteointegración.

#### **CL7. Status de vitamina D y su correlación con variables metabólicas.**

**Muñoz MG<sup>1</sup>, Rueda DI<sup>1</sup>, Sola MO<sup>1</sup>, Benozzi S<sup>2</sup>.**

1. Laboratorio LACI Undiano 48, Bahía Blanca, Argentina. 2. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

Introducción: es sabido que la vitamina D (Vit D) regula el metabolismo del calcio junto a la parathormona (PTH). Actualmente numerosos estudios evalúan posibles funciones de la Vit D y asocian diversas patologías metabólicas vinculadas a valores insuficientes Vit D. El objetivo de este trabajo es relacionar los niveles de Vit D en un grupo de mujeres con distintos parámetros bioquímicos del metabolismo de carbohidratos, lipídico y fosfocálcico. Materiales y métodos: se estudiaron 106 mujeres que concurrieron al laboratorio con la solicitud de medición de Vit D. Todas respondieron a una encuesta para saber si tomaban sol y Vit D. Se excluyeron aquellas que recibían tratamiento, embarazadas y mayores de 70 años. Se midió PTH, insulina (INS), deoxipiridolina (DPD) por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 Siemens); glucosa (Glu), colesterol total (CT), colesterol-HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG) por métodos enzimáticos, y Vit D total (25OHD) RIA-CT de DIA Source. Se obtuvo por cálculo colesterol-LDL (C-LDL) (fórmula de Friedewald), colesterol No-HDL (C-No-HDL), los índices de riesgo aterogénico CT/C-HDL y TG/C-HDL y el índice triglicéridos y glucosa (InTyG) como medida sustituta para la evaluación de insulino-resistencia. En 78 mujeres que presentaban Vit D insuficiente ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ) se determinó por método colorimétrico calcio y fósforo en sangre y en orina. Se utilizó el programa estadístico SPSS17.0 para Windows. Resultados: no se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando las variables se analizaron respecto del punto de corte de Vit D:  $30 \text{ ng/ml}$ ; en cambio, cuando se estableció un nivel de corte Vit D  $< 20 \text{ ng/ml}$  dentro de los parámetros estudiados, solo el nivel de C-HDL fue significativamente más bajo ( $p=0,027$ ). No se observaron diferencias entre los niveles de Vit D en las mujeres mayores de 50 años respecto de las de menor edad ( $24 \text{ ng/ml}$  vs.  $21 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0,385$ ) ni cuando se consideró edad de corte 60 años ( $26 \text{ ng/ml}$  vs.  $22 \text{ ng/ml}$   $p=0,07$ ) y tampoco entre las que admitieron tomar sol en verano respecto de las que no tenían este hábito ( $p=0,476$ ). En las mujeres con nivel de Vit D insuficiente ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ) las medias de los aspectos analizados fueron: edad 53 años, Vit D  $19,3 \text{ ng/ml}$ , Ca  $9,07 \text{ mg/dl}$ , CaU  $114 \text{ mg/24 h}$ , PTH  $96,3 \text{ pg/dl}$ , DPD  $11,5 \text{ nMDPD/mM}$ , P  $3,85 \text{ mg/dl}$  y PU  $1,52 \text{ g/24 horas}$ . Conclusión: las mujeres con niveles de Vit D  $< 20 \text{ ng/ml}$  presentaron valores de C-HDL más bajos que aquellas con valores superiores, siendo este el único parámetro afectado. Sin embargo, los resultados pudieron estar sesgados por la medicación hipolipemiente que podrían tener indicada estas mujeres, un dato que no fue incluido en la *checklist*. Tampoco se dispuso al momento de la evaluación de ciertos datos clínicos (circunferencia de cintura, presión arterial) que evidenciaran la presencia de síndrome metabólico. Como era de esperar ante niveles de Vit D insuficiente ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ), PTH, DPD y Pu dieron elevados con respecto a sus valores de referencia.

**CL8. Osteoporosis en síndrome de Rett: tratamiento con teriparatide.****Scioscia MF, Zanchetta MB, Zanchetta JR.***Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.*

El síndrome de Rett (RS) es un trastorno severo del neurodesarrollo de herencia ligada al X, caracterizado por deterioro intelectual y motor progresivo, movimientos estereotipados de miembros superiores, convulsiones, alteraciones respiratorias, escoliosis, retraso del crecimiento y apraxia de la marcha. Presenta también disminución de la masa y resistencia óseas con aumento del riesgo de fracturas. La disminución de la formación ósea, entre otros factores, tendría un rol fundamental en el desarrollo de osteoporosis (OP) en estos pacientes. Caso clínico: paciente de sexo femenino de 28 años, con diagnóstico de RS, que consultó por baja masa ósea asociada a reciente fractura de platillo tibial por caída de su propia altura. No registraba otras fracturas previas. Como otros antecedentes personales presentaba epilepsia y escoliosis. Eumenorreica, con índice de masa corporal (IMC) de 17,8. Hasta entonces tenía buena movilidad y realizaba actividad física diariamente. Como tratamiento recibía carbamacepina y lamotrigina, calcio y vitamina D. Previamente había recibido calcitriol y risedronato durante menos de un año. Laboratorio: calcemia 9,7, fosfatemia 3,4, vitamina D 30 ng/l, *crosslaps* 627 ng/l, PTHi 19,3 pg/ml, FAO 22,7 µg/l, osteocalcina 20,9 ng/ml; el resto de los parámetros séricos y urinarios, sin particularidades. Presentaba deterioro progresivo de la densidad mineral ósea (DMO), que al momento de la consulta, medida por DXA (LUNAR), era 0,712 g/cm<sup>2</sup> con *Z-score* -2,5 en columna lumbar (CL) y 0,781 con *Z-score* -3,1 en cuello femoral (CF). Se evaluó la microarquitectura ósea mediante tomografía periférica de alta resolución (HR-pQCT). Comparada con mujeres sanas premenopáusicas, en radio distal presentaba disminución de la densidad y el volumen óseo trabecular (BV/TV) a expensas de un severo adelgazamiento de trabéculas (con número trabecular conservado) y un moderado descenso de la densidad y el espesor cortical. En la tibia distal había severo deterioro de la densidad y el BV/TV, con disminución del número de trabéculas con grosor conservado, mientras que la cortical estaba adelgazada con moderada disminución de la densidad. Se inició tratamiento con teriparatide 20 µg/día. A los 12 meses de tratamiento, la DMO mostró aumento del 18% en CL, 14,4% en CF y 15,2% en cadera total. A los 18 meses de tratamiento, la mejoría total en CL fue del 24%, logrando un *Z-score* de -1. El HR-pQCT mostró significativa mejoría en la densidad trabecular y el BV/TV, tanto en tibia como en radio, con leve incremento del grosor trabecular y disminución del espacio intertrabecular en ambos sitios y un significativo aumento del número de trabéculas a nivel de tibial (que tenía mayor deterioro). En esta instancia, se suspendió el tratamiento con teriparatide pero continuando con aporte de calcio y vitamina D, con controles clínicos y de metabolismo fosfocálcico periódicos. La paciente no ha sufrido nuevas fracturas. Conclusiones: 1) el tratamiento de la OP asociada a RS con un agente anabólico fue eficaz y permitió mejorar los parámetros densitométricos evaluados por DXA y la microarquitectura ósea, en línea con la teoría del rol fundamental que tendría la alteración de la formación ósea en estos pacientes; 2) no está clara la influencia de los cambios en la DMO y en la microarquitectura ósea sobre el riesgo de fractura a largo plazo, así como la necesidad de un tratamiento antirresortivo luego de la discontinuación de teriparatide en estos pacientes.

**CL9. Hiperparatiroidismo primario con localización ectópica: utilidad de PET/TC con carbono 11 metionina.****Ortuño MV, Diehl M, Kitaigrodsky A, Figari M, Smith D, Jager V, Plantalech L.***Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Introducción y objetivos: el hiperparatiroidismo primario es una patología prevalente en la práctica clínica y la principal causa de hipercalcemia en el ámbito ambulatorio. En la mayoría de los casos se debe a la presencia de un adenoma o hiperplasia paratiroidea. La localización ectópica es excepcional y se observa en el 3-4% de los casos. Presentamos una paciente con hiperparatiroidismo grave de localización poco frecuente. Caso clínico: se trata de una mujer de 63 años que concurre desde hace dos años deri-





vada por hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Refiere antecedente de litiasis renal coraliforme en 2007 y fractura de muñeca secundaria a una caída de la propia altura. Niega antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol o corticoterapia prolongada. Presenta calcemia 12,5 mg/dl en contexto de PTH elevada, densitometría con osteoporosis: *T-score*: -3,5 (0,563 g/cm<sup>2</sup>) en cuello femoral derecho y *T-score* de raquis lumbar L1-L4: -2,6 (0,864 g/cm<sup>2</sup>) y radiografías con presencia de fracturas vertebrales múltiples. Se diagnostica hiperparatiroidismo primario y se indica tratamiento quirúrgico. La ecografía muestra agrandamiento paratiroideo inferior derecho. Evoluciona posirugía, con hiperparatiroidismo persistente; los valores de calcemia son similares a los preoperatorios, por lo que se decide continuar con estudios diagnósticos para determinar la localización. Se realizan un nuevo centellograma paratiroideo con Tc-sestamibi, tomografía computarizada y resonancia nuclear magnética de cuello y tórax, con resultado negativo. Se decide realizar PET/TC con C11 (carbono 11 metionina). Este estudio informa la presencia de foco con moderada avidéz por radiotrazador en el compartimento mediastinal anterior, adyacente al infundíbulo del tronco pulmonar, que se corresponde en la tomografía computarizada con tejido que muestra densidad de partes blandas ubicado en topografía pericárdica, el cual mide 7,17 mm de diámetro. Se repite la resonancia tomando en cuenta los hallazgos evidenciados en la PET/TC con carbono 11 metionina que evidencia una imagen ovoide isointensa a hiperintensa en T1 e isointensa en T2 de 19 × 7 × 8 mm con ligero realce poscontraste en mediastino superior, por delante del tronco de la arteria pulmonar compatible con posible tejido paratiroideo ectópico. Se realiza la exploración del mediastino mediante una videotoroscopia con disección de la grasa pericárdica y se reseca una lesión compatible con adenoma paratiroideo de 3 × 2 × 0,5 cm con descenso del 90% de la PTH intraoperatoria (688 a 69 pg/ml). La biopsia por congelación informa tejido compatible con paratiroides. Evoluciona con hipocalcemia y requiere suplemento de calcio intravenoso y vía oral así como calcitriol. Al alta presenta valores normales tanto de calcemia como de PTH (9,1 mg/dl y 29,6 pg/ml, respectivamente.) La anatomía patológica informa hiperplasia paratiroidea. Conclusión: el hiperparatiroidismo ectópico constituye un desafío diagnóstico y terapéutico. En nuestra paciente, la ubicación de la lesión cercana al pericardio dificultó la detección mediante el centellograma paratiroideo. La PET/TC con carbono 11 es un método incruento útil cuando las imágenes convencionales no localizan la glándula ectópica. Presentamos este caso de hiperparatiroidismo de localización mediastinal por su rareza y para jerarquizar la utilidad de la PET/TC con carbono 11 metionina como estudio de localización previo a métodos invasivos.

#### **CL10. Hipofosfatemia y osteomalacia asociadas al tratamiento con hierro parenteral.**

**Etchenique MP, Diehl M, Kitaigrodsky AV, Galich A, Plantalech L, Elizondo MC, Morgunovsky I, Serra MM.**  
*Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Introducción: el tratamiento con hierro carboximaltosa puede inducir hipofosfatemia que se atribuye al aumento de los niveles de FGF-23. Se describe un caso de hipofosfatemia y osteomalacia asociadas a tratamiento con hierro intravenoso (Fe iv). Caso clínico: se trata de un paciente varón de 59 años, con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) y requerimiento de transfusiones sanguíneas y de múltiples infusiones de hierro carboximaltosa por hemorragias reiteradas. Se interna por dolores generalizados con predominio de miembros inferiores y debilidad muscular progresiva. El laboratorio del ingreso muestra: fosfatemia 1 mg/dl (VR: 2,5-4,5), calcemia 8,8 mg/dl (VR: 8,5-10,5), creatininemia 0,92 mg/dl (VR: 0,8-1,2), reabsorción tubular de fosfato: 54 (VR > 85), PTH intacta: 28 pg/ml (VR: 10-77), 25 OH vitamina D: 27 ng/ml, fosfatasa alcalina (FAL): 153 UI/l (VR: 31-100), C-telopéptidos (CTX): 0,790 ng/ml (VR h 704) y anticuerpos antitransglutaminasa negativos. Se observa en las radiografías la presencia de pseudofracturas en cuellos femorales. La resonancia magnética de pelvis evidencia edema óseo en sacro compatible con fractura. La densidad mineral ósea en raquis lumbar es 1.035 g/cm<sup>2</sup> (*T-score*: -1,5) y en cuello femoral es 703 g/cm<sup>2</sup> (*T-score*: -2,8). El centellograma óseo informa aumento de la captación a nivel de sacro, fémures proximales y arcos costales. Se diagnostica una osteomalacia por presentar FAL elevada, baja masa ósea y fracturas por fragilidad en contexto de hipofosfatemia. Se suspende el tratamiento con Fe iv, se indica fosfato intrave-

noso y oral, calcitriol, vitamina D<sub>3</sub> y calcio. Se reduce gradualmente la dosis de fosfato oral (1750 a 500 mg/d) y de calcitriol (1 a 0,25 µg/d). Evolucionan con marcada mejoría clínica. A los 8 meses, el laboratorio de control muestra una fosfatemia de 2,5 mg/dl y corrección de los marcadores de remodelado óseo (FAL 80 UI/l y CTX 0,378 ng/ml). La densitometría presenta un aumento en fémur total de 23% y en columna lumbar de 7%, que se explica por remineralización ósea. Conclusiones: la hipofosfatemia es una complicación descrita en pacientes tratados con hierro carboximaltosa en forma reiterada y puede ser subdiagnosticada ya que algunos de sus síntomas son similares a los de la anemia ferropénica. Se postula como mecanismo una disminución del clivaje del FGF-23 con aumento de sus niveles circulantes. El incremento del FGF-23 produce reducción de la reabsorción tubular de fosfato por disminución de la expresión de cotransportadores NA/PI II A y C y reducción de los niveles de calcitriol por inhibición de la enzima 1-alfa-hidroxilasa a nivel renal. Recomendamos controlar la fosfatemia en aquellos pacientes que reciben tratamiento habitual con hierro parenteral para detectar tempranamente la presencia de alteraciones y evitar complicaciones asociadas.

#### **CL11. Paciente con osteomalacia asociada a tenofovir.**

**Umaña F, Diehl M, Kitaigrodsky A, Guelman R, Plantalech L.**

*Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.*

Introducción: los pacientes con infección por HIV pueden presentar pérdida ósea de causa multifactorial. El uso de tenofovir se ha asociado a disfunción tubular renal y, en casos aislados, a osteomalacia por hipofosfatemia. Presentamos una paciente con hipofosfatemia y osteomalacia grave inducida por esta medicación. Caso clínico: una mujer de 48 años con antecedente de infección por HIV diagnosticado a los 30 años, en tratamiento antirretroviral (lamivudina, lopinavir/ritonavir, tenofovir por más de diez años), es derivada para evaluación ósea. Se destacan como otros antecedentes linfoma de Hodgkin en remisión completa, falla ovárica temprana y cirrosis por virus C. Refiere en los últimos 2 años astenia, dolores osteomusculares generalizados y fracturas múltiples (cadera bilateral, fémur distal, ambas tibias, vertebrales, húmero derecho) secundarias a traumatismos de bajo impacto, o espontáneas, que la llevan a la postración. Al examen físico presenta escoliosis, aumento de la cifosis dorsal, dolor a la palpación osteomuscular, marcada limitación en la movilidad de miembros superiores e inferiores por debilidad muscular y *genu valgo* izquierdo por fractura reciente. Las radiografías evidencian marcada disminución de la densidad mineral, pelvis con el signo del corazón de pica, pseudofracturas femorales y tibiales bilaterales y fractura de fémur distal izquierdo. El laboratorio muestra: PTH 38,4 pg/ml (8,7-77,1), 25(OH)D: 25,1 ng/ml (>30), calcio iónico: 1,16 mmol/l (1,0-1,35), creatinina 0,48 mg/dl (0,5-1,2), fosfatasa alcalina (FAL) 1070 UI/l (31-100), albúmina 3,3 g/dl (3,2-5), calcemia: 8,5 mg/dl (8,5-10,5), fosfatemia: 1,4 mg/dl (2,5-4,5), magnesemia 2 mg/dl (1,9-2,5), calciuria: 556 mg/24 h (50-250), fosfaturia: 546 mg/24 (400-1300), RTP: 58% (>80%) magnesuria: 55,8 mg/24 h (73-122), C-telopéptidos (CTX) 2,48 ng/ml (< 0,573), osteocalcina: 50,8 ng/ml (14-42). Se diagnostica osteomalacia hipofosfatémica por tubulopatía asociada a tenofovir. Se indica reposición de fosfato intravenoso (6 mmol) y oral (3000 mg de fosfato por día), citrato de calcio, calcitriol, tiazidas, vitamina D y se suspende el tenofovir. Se realiza osteosíntesis de la fractura de fémur distal. Una vez normalizados los niveles de calcemia y fosfatemia se indica tratamiento con bifosfonatos. Evolucionan con mejoría de los dolores y recuperación de la motilidad. La densitometría a los 2 meses evidencia: en columna lumbar una densidad de 0,753 g/m<sup>2</sup>, (*T-score* -3,6), y el contenido mineral óseo (CMO) es 1315 g. A los 6 meses deambula con andador, continúa en tratamiento con fosfato 1000 mg/día, calcio, ergocalciferol D 38 400 UI/ semana, calcitriol 0,75 µg/día. El laboratorio de control muestra: normalización de la fosfatemia (2,9 mg/dl), descenso de los marcadores de remodelado óseo (FAL 323 UI/l y CTX 0,424 ng/ml) con persistencia de fosfaturia y calciuria elevadas. Conclusiones: se ha descrito la osteomalacia asociada al uso de tenofovir por pérdida tubular de fosfato. A pesar de persistir aún la fosfaturia, observamos una marcada mejoría clínica con la reposición de fosfato. En los pacientes que reciben tenofovir, se sugiere controlar la fosfatemia, la función renal y la densidad mineral para detectar a tiempo prudencial alteraciones que puedan ser corregidas.



**CL12. Osteólisis idiopática multicéntrica con buena respuesta al tratamiento con ácido zoledrónico. Brance ML.**

*Centro de Reumatología. Rosario. Santa Fe.*

Introducción: la osteólisis idiopática multifocal progresiva se clasifica en 5 subtipos según la clasificación de Hardegger de 1985. El síndrome de Gorham o subtipo IV es una enfermedad rara que se caracteriza por osteólisis progresiva que puede afectar cualquier parte del esqueleto, de frecuente aparición en el adulto joven. El hueso normal es reemplazado por tejido vascular no neoplásico que se expande agresivamente causando una osteólisis masiva del hueso adyacente. Caso clínico: se presenta una paciente de 56 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y glomerulonefritis grado III hace 4 años. Refiere desde hace 20 años dolor persistente en carpos, tobillos y codos bilateral. Los estudios muestran intensa osteólisis multifocal progresiva, con compromiso de las articulaciones mencionadas. Por tal motivo, le colocaron prótesis en ambos codos, con mala evolución, rechazo de estas y fracturas espontáneas en codos. El centellograma mostró focos hipercaptantes en codos, tobillos y carpos. La biopsia realizada del área comprometida mostró una importante desorganización del tejido óseo. Laboratorio: Cl Cr 95 ml/min, FAL 228 UI/l, calcemia 8,4 mg/dl, fosfatemia 4,05 mg/dl, 25(OH) vitamina D: 24 ng/ml, PTH 78,20 pg/ml. Orina 24 h: proteinuria 0,17 mg/dl, calciuria 146 mg/dl, fosfaturia 460 mg/dl, deoxipiridinolina urinaria 7,53 nM/mMol/Cru. Presentaba, además, osteoporosis con una disminución de la densidad mineral ósea del 12,3% en los últimos dos años. Para control del dolor requería opiáceos, analgésicos y AINES en forma crónica. En radiografías simples de seguimiento de codo se observó importante osteólisis progresiva mientras no realizó tratamiento. Se interpreta como osteólisis idiopática multifocal progresiva subtipo IV y se describe el compromiso renal como manifestación del LES. Para estabilizar la intensa resorción ósea se le indicó ácido zoledrónico IV (5 mg). Por persistencia del dolor intensidad 10/10 se indicaron dos infusiones adicionales de ácido zoledrónico a los 3 y 6 meses de la primera infusión. Después de la segunda, la paciente manifestó mejoría del dolor (intensidad 7/10) con disminución progresiva; actualmente es de 3/10 sin requerimiento de fármacos para el tratamiento del dolor. El laboratorio luego de 10 meses de la primera infusión muestra: FAL 200 U/L, calcemia 9,5 mg/dl, fosfatemia 3,5 mg/dl, 25(OH) vitamina D: 42 ng/ml, PTH 51 pg/ml. Orina 24 h: calciuria 160 mg/dl, deoxipiridinolina urinaria 6 nM/mMol. En radiografías simples seriadas de las articulaciones comprometidas se observa mejoría. Discusión: esta paciente presenta osteólisis idiopática multifocal progresiva en asociación con LES, glomerulonefritis grado III y osteoporosis. La osteoporosis generalizada con adelgazamiento de la cortical esta descrita en el subtipo II (también con compromiso carpo-tarsal, pero de inicio en la niñez y autosómica recesiva). El subtipo III, u osteólisis idiopática multicéntrica no hereditaria asociada a nefropatía, también afecta codos, tarsos y carpos, pero comienza a desarrollarse en la niñez y puede desarrollar nefropatía. El subtipo IV, de inicio en el adulto joven es masivo con progresión lenta y el proceso de osteólisis se detiene en unos años. La osteólisis idiopática es una entidad infrecuente, con solo 90 casos descritos en la literatura, ninguno asociado a LES. En los casos hallados en la literatura fueron utilizados diferentes tratamientos, con respuesta controvertida.

**CL13. Carcinoma paratiroideo: presentación de dos casos de evolución prolongada con escasas manifestaciones clínicas simulando adenoma.**

**Lozano Bullrich MP, Rey M, Martínez MP, Bomarito MJ, Claus Hermsberg H, Pozzo MJ.**

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

El carcinoma de paratiroides es una causa poco común de hiperparatiroidismo primario y representa aproximadamente un 1% de todos los casos. Presenta algunas características que lo diferencian del hiperparatiroidismo primario por adenoma: tamaño tumoral, valores de calcemia y PTH más elevados, mayor grado de compromiso óseo y renal y la combinación de ambos, que es poco frecuente en el adenoma. La única terapia eficaz para el carcinoma de paratiroides es la cirugía. La sospecha preoperatoria y el reconocimiento intraoperatorio del carcinoma de paratiroides son fundamentales para lograr un desenlace

favorable. La cirugía inicial incluye la resección en bloque del tumor con todas las regiones de posible invasión en ese momento. Presentamos dos casos de carcinoma de paratiroides que comparten como característica la escasa manifestación clínica a pesar de la evolución prolongada de la enfermedad. Una de ellas se asoció además, en forma incidental, a microcarcinoma tiroideo con metástasis ganglionar.

Caso 1. Paciente de sexo femenino de 56 años que refería astenia como única sintomatología. Laboratorio: Ca: 13,8 mg/dl (8,4-10); P: 1,6 mg/dl (2,7-4,5), PTHi: 292,3 pg/ml (10-65), creatinina: 0,83 mg/dl (0,45-1); mg: 1,9 mg/dl (1,7-2,6); FAL: 157 UI/l (35-105). Ecografía cervical que evidencia imagen 27 × 13 × 15 mm en topografía de paratiroides inferior izquierda coincidente con hipercaptación en MIBI. Revisando laboratorios previos se constata que la paciente tenía un registro de hipercalcemia e hipercalciuria 6 años antes. Se realizó paratiroidectomía, hemitiroidectomía y vaciamiento recurrencial. AP: hallazgos vinculables a carcinoma paratiroideo (tamaño 2,5 cm, peso 3,2 g), 2/5 ganglios recurrenciales con metástasis de carcinoma papilar. Se completó tiroidectomía y se halló un microcarcinoma papilar en lado contralateral. Recibió yodo<sup>131</sup> 150 mC y radiación externa modulada.

Caso 2. Paciente de sexo femenino de 55 años, en estudio por vómitos de larga data sin causa aparente. Tiene antecedente de litiasis renal de 4 años de evolución por lo que es derivada al servicio. El estudio metabólico evidencia hiperparatiroidismo primario. Ca: 13,6 mg/dl (8,4-10) P: 1,7 mg/dl (2,7-4,5), PTH: 668,4 pg/ml (10-65), creatinina: 0,96 mg/dl (0,45-1); Mg: 2,3 mg/dl (1,7-2,6); FAL: 227 UI/L (35-105). Ecoimagen de 54 × 28 × 19 mm en topografía de paratiroides inferior derecha, coincidente con MIBI. OP: paratiroidectomía inferior derecha y tiroidectomía unilateral AP: hallazgos vinculables a carcinoma paratiroideo (tamaño 5 cm de 14,28 g). Recibió radiación externa modulada. En el posoperatorio, ninguna presentó hipocalcemia. Al año de la cirugía, ambas pacientes mantienen niveles de calcio y PTH normales. Conclusiones: a pesar de las escasas manifestaciones clínicas, los valores de PTH elevados por encima de los esperados para adenoma y las características tumorales permitieron sospechar la presencia de carcinoma y adoptar una conducta quirúrgica adecuada.

#### **CL14. Fracturas óseas múltiples secundarias al tratamiento de hepatitis B con adefovir.**

**Zanchetta MB, Paz Wasiuchnik V, Abdala R.**

*Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM).*

Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años que fue evaluado en nuestra institución por dolor progresivo en ambas rodillas que se incrementaba con el movimiento y se calmaba en reposo, dificultando la deambulación, y de 10 meses de evolución. Como antecedentes personales presentaba hepatitis B crónica activa contraída en contexto de múltiples transfusiones sanguíneas, en tratamiento con entecavir y adefovir. Se realizó RMI de ambos miembros inferiores que informó fractura bilateral en unión metafisioepifisaria de ambas tibias por estrés-insuficiencia; en su laboratorio previo a la consulta se evidenció hipofosfatemia, con calcemia normal y 25(OH)vitamina D de 24,6 pg/ml, marcadores de resorción ósea elevados e hipercalciuria. Se realizó densitometría ósea que reveló osteoporosis en ambas caderas, con osteopenia en columna lumbar. Se solicitó centellograma óseo corporal total que evidenció aumento de la captación en ambas rodillas y tarso derecho, parrilla costal bilateral, 9° y 10° vértebra dorsal. La PET-scan informó secuela de fractura en 4° arco costal derecho y trazo de fractura en arcos costales izquierdos (6°, 7°, 8° y 9°). Se descartaron otras causas secundarias de osteoporosis. Se evidenció en estudio de orina la presencia de glucosuria, con proteinuria menor de 1 g/día, resorción tubular de fósforo del 31%, con PTHi en rango normal. A partir de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio y ante la sospecha de osteomalacia hipofosfatémica por síndrome de Fanconi secundaria al tratamiento con adefovir, se decidió rotar el tratamiento a tenofovir e iniciar suplementación de vitamina D<sub>2</sub>, calcitriol, citrato de calcio y fósforo vía oral. Con el tratamiento se observó excelente mejoría clínica.



**CL15. Osteoporosis transitoria de caderas y embarazo.**

**Graf C, Rial P, Mateodas M, Agolti M.**

*Centro Médico Mitre, ITEO, Clínica Modelo, Paraná, Entre Ríos.*

Se presenta una paciente de 31 años quien comienza con dolor en cadera izquierda, síndrome febril e impotencia funcional para caminar en el 8° mes de gestación. Se le realiza parto por cesárea y se consulta a traumatología. Una RX revela osteopenia de ambas caderas y disminución del espacio coxofemoral izquierdo. Laboratorio: rutina normal con VSG 33, PCR 13. Se observan leucocitosis, vitamina D 24 ng/ml e inmunológico negativo. La RMN evidencia edema óseo en cadera izquierda con uniformidad de la cabeza femoral, sin fractura ni NOA, menos en la derecha. Se le realizó punción de cadera cultivo y biopsia, pero fueron negativos para infección, inflamación y tumor. Sin antecedentes de importancia, tomaba anticonceptivos orales. Embarazo 3 1 anembrionado, 1 aborto, 1 parto normal. No fuma ni presenta HTA, DBT, tampoco trastorno de tiroides. EF: limitación con bloqueo e impotencia funcional en cadera izquierda. Mucho dolor y escasa movilidad, menos en la cadera derecha. Sin hallazgos sistémicos. Se realiza DMO de ambas caderas que evidencia, en cadera derecha, DMO 0,845 mg/cm<sup>2</sup>, Z-score 0,79. En la izquierda: DMO 0,540 mg/cm<sup>2</sup>, Z-score -3,46. Se le indican reposo, ejercicios isométricos, descarga. Calcio 1500 mg/día. Vit D 100.000 más 7500 U semanales. Se le propone tratamiento con bifosfonatos, que rechaza categóricamente en el consentimiento informado. Se le indica entonces calcitonina nasal 200 umg por día. Puede observarse progresivamente mejoría del dolor en cadera izquierda y aumento en la derecha. Se realiza RMN control a los 70 días que muestra edema óseo en la cadera derecha con marcada disminución del edema y recuperación de la izquierda, sin signos de NOA ni anormalidades de cabeza femoral. Nueva DMO de ambas caderas y columna: normal. Luego se le solicita centellograma óseo de 3 fases.

**CL16. Efectos *ex vivo* del ranelato de estroncio sobre células progenitoras de médula ósea de ratas diabéticas.**

**Lino AB, Fernández JM, Molinuevo MS, Cortizo AM, McCarthy AD.**

*Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.*

La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica caracterizada por hiperglucemia, que afecta al 7% de la población adulta en la Argentina. A largo plazo puede inducir osteopatía diabética, que es una disminución en la calidad del material óseo que genera un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. El ranelato de estroncio (RSr) es un agente antiosteoporótico que simultáneamente estimula la formación ósea osteoblástica e inhibe la resorción mediada por osteoclastos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de un tratamiento oral con RSr en ratas con o sin DM, sobre el potencial osteogénico de células progenitoras aisladas de la médula ósea de huesos largos (CPMO). Se usaron ratas Wistar macho jóvenes (190-210 g) que se dividieron inicialmente en 2 grupos: no diabéticas (N) y diabéticas (D) por destrucción parcial de la masa de células  $\beta$  inducida con inyecciones intraperitoneales de 50 mg/kg nicotinamida y 55 mg/kg estreptozotocina. A los 7 días posinyección, la DM se confirmó por medidas de glucemia e insulinemia, y luego cada grupo se subdividió en dos subgrupos: sin tratamiento adicional, o tratadas con 625 mg/kg/día de RaSr en el agua de bebida, durante 6 semanas. Quedaron definidos así cuatro grupos experimentales (5 animales por grupo): N; N-RS; D; D-RS. Al final de los tratamientos, los animales se sacrificaron por dislocación cervical bajo anestesia, y se obtuvieron CPMO a partir de lavados del canal diafisario medular (húmero y/o fémur) de cada una de las ratas. Las células adherentes se cultivaron en medio DMEM-10% FBS con penicilina/estreptomina a 37 °C en una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub>, hasta confluencia. La monocapa de CPMO de cada animal se replaqueó a baja densidad, e incubó por 14-21 días en un medio adicionado de ácido ascórbico y  $\beta$ -glicerofosfato, con el objeto de inducir su progresión hacia un fenotipo osteoblástico. En todos los casos se determinó la proliferación celular (por el método de MTT), así como el grado de diferenciación osteoblástico midiendo: actividad específica de fosfatasa alcalina (ALP) con p-nitrofenil-fosfato como sustrato

(luego de 14 días de inducción osteogénica); producción de colágeno tipo I (Col-I) con Sirius Red (14 días) y formación de nódulos de mineralización extracelular (Min) con rojo de alizarina (21 días). Respecto del control (grupo N), la inducción de diabetes (grupo D) generó una disminución estadísticamente significativa en la capacidad de proliferación y en el compromiso osteogénico de las CPMO (reducción de 31% en la proliferación, 39% en ALP, 15% en Col-I y 40% en Min). Por otro lado, el tratamiento oral con RSr indujo: a) en los animales no diabéticos (grupo N-RS), un incremento significativo respecto del control en la capacidad de proliferación (33% de aumento) y en la progresión osteoblástica de las CPMO (68% de incremento en ALP, 43% en Col-I y 17% en Min) y b) en los animales diabéticos (grupo D-RS), una prevención completa de los efectos antiproliferativos y antiosteogénicos inducidos por la diabetes sobre las CPMO (para todos los parámetros evaluados, no se observaron diferencias con el grupo control). En conclusión, nuestro modelo de diabetes mellitus insulino-pénica experimental se asocia con una menor capacidad proliferativa de las CPMO, así como con una disminución en su compromiso osteogénico. Estos efectos deletéreos inducidos por la diabetes se previenen completamente mediante un tratamiento oral con RSr.

#### **CL17. Evaluación de la dosis de vitamina D requerida para alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D.**

**Brance ML<sup>1,2</sup>, Barbosa C<sup>1</sup>, Dappen L<sup>1</sup>, Borquez J<sup>1</sup>, Brun LR<sup>2</sup>.**

*1. Centro de Reumatología. Rosario. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

La vitamina D es esencial para el metabolismo óseo así como también se ha demostrado su participación a nivel muscular, cardiovascular, inmunológico y oncológico. El conocimiento de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en nuestra población es fundamental para poder evaluar los requerimientos diarios. Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes ambulatorios, residentes en la ciudad de Rosario. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que presentaran determinación de los niveles de 25OHD sin suplementación previa. Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, enfermedades hepática y renal crónicas y neoplasias. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes adultos ambulatorios y la dosis promedio de vitamina D requerida para alcanzar niveles óptimos. Resultados (media±DS): se incluyeron 314 registros de 25OHD total (quimioluminiscencia) de los cuales el 79,6% correspondían a mujeres y 20,4% a hombres. El nivel de 25OHD fue menor en las pacientes de sexo femenino (20,2±8,5 ng/ml) respecto de los pacientes de sexo masculino (24,1±10,3 ng/ml) (Mann Whitney test, p=0,001). Del total de los pacientes, el 6,7% presentó niveles <10 ng/ml, el 40,8% entre 10-20 ng/ml, el 37,9% entre 20-30 ng/ml, y solo el 14,6% niveles >30 ng/ml. La edad promedio fue de 68,4 años (rango 21-100). Los niveles de vitamina D fueron estratificados según la edad de los pacientes: <50 años (7,96%) = 24,1±11,6 ng/ml; 50-59 años (10,51%) = 21,9±9,2 ng/ml; 60-69 años (29,62%) = 22,6±8,6 ng/ml; 70-79 años (29,94%) = 20,7±8,8 ng/ml y >80 años (21,97%) = 17,7±7,7 ng/ml. Se halló correlación significativa entre la edad de los pacientes y los niveles de 25OHD (p<0,0001, r= -0,23). Asimismo se observó diferencia significativa de los niveles de 25OHD entre los rangos de edad <50 años vs. >80 años y 60-69 años vs. >80 años (Kruskal Wallis test, posttest Dunns, p=0,0009). Cuando se agruparon los pacientes de acuerdo con la estación del año en la cual se efectuó la determinación se halló que en verano-otoño los niveles de 25OHD fueron de 21,9±9,3 ng/ml, mientras que en invierno-primavera fueron menores: 19,9±8,6 ng/ml (Mann Whitney test, p=0,02). En 109 pacientes se pudo evaluar el nivel de 25OHD luego de un año de suplementación con vitamina D<sub>3</sub>. Se observó un incremento en el nivel de 25OHD de 19,1±6,2 ng/ml a 33,7±11,3 ng/ml en forma significativa (Wilcoxon test, p<0,0001). La dosis de suplementación administrada para lograr niveles óptimos promedio de 25OHD fue de 2200 UI/día. Antes de la suplementación, este subgrupo presentaba 10,1% de los pacientes con niveles <10 ng/ml, 42,2% entre 10-20 ng/ml, 40,4 entre 20-30 ng/ml, y solo el 7,3% niveles >30 ng/ml, mientras que –luego de la suplementación– no se hallaron niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml, un 33% de los pacientes mostró valores entre 20-30 ng/ml, y el 67% por encima de >30



ng/ml. Discusión: solo el 14,6% del total de los pacientes estudiados presentaba valores óptimos de 25OHD (>30 ng/ml). En nuestro estudio, una dosis de 2200 UI/día logró niveles de 25OHD promedio por encima del valor óptimo incrementando el porcentaje de pacientes con niveles óptimos de 7,3% a 67%. No se hallaron pacientes por debajo de 20 ng/ml.

#### **CL18. Evaluación del tejido óseo en ratones *knock-out* de fosfatasa alcalina intestinal.**

**Brun LR<sup>1</sup>, Retamozo C<sup>1</sup>, Terjes M<sup>1</sup>, Millán JL<sup>2</sup>, Rigalli A<sup>1</sup>.**

*1. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. 2. Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA.*

Varios estudios previos revelaron que la fosfatasa alcalina intestinal (FAi) aumenta su actividad a medida que se incrementa la concentración luminal de Ca, lo cual lleva a una disminución en el pH luminal con la consiguiente disminución en la absorción de Ca. Asimismo, la absorción de Ca se halló incrementada cuando los experimentos se realizaron en presencia de L-fenilalanina como inhibidor de la FAi confirmando la participación de la FAi en la regulación de la absorción de Ca. Además, en ratones deficientes del gen de fosfatasa alcalina duodenal (*Akp3<sup>-/-</sup>*) se demostró que los ratones FAi-KO absorben mayor cantidad de Ca por unidad de superficie de absorción que los ratones controles. Si el mayor calcio absorbido es dirigido al tejido óseo, este fenómeno debería reflejarse en los parámetros biomecánicos de ese tejido. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar los parámetros biomecánicos óseos en ratones FAi-KO en comparación con controles wildtype (WT). Para ello se emplearon ratones WT y FAi-KO hembras de 4 meses de edad, los cuales fueron alimentados desde el destete con una dieta conteniendo diferente contenido de Ca (1 o 2 g%); de esta manera se conformaron 4 grupos experimentales: WT + Ca 1 g% (n=10); WT + Ca 2 g% (n=10); KO + Ca 1 g% (n=6) y KO + Ca 2 g% (n=7). Los ensayos biomecánicos se realizaron en fémur y se llevaron a cabo mediante un instrumento con una celda de carga de 3 mV/V y 200 N de capacidad máxima y sensibilidad de 0,01 N. Los valores de voltaje y desplazamiento fueron adquiridos por un software (Biomedical data acquisition suite 1.0). Para la evaluación del tejido cortical se utilizó un ensayo de flexión a tres puntos con el cual se obtuvieron los siguientes parámetros: 1) fuerza de fractura; 2) fuerza máxima soportada; 3) rigidez del hueso; 4) energía absorbida. Para la evaluación del tejido trabecular se posicionó la epífisis proximal del fémur sobre una superficie plana, el extremo proximal del fémur apoyando la cabeza femoral de manera que la presión ejercida sobre el hueso produjera la fractura a nivel del cuello femoral. Se ejerció sobre este una fuerza a una velocidad constante de 0,012 mm/s hasta producir su fractura y se evaluó la fuerza de fractura, la fuerza máxima soportada y la energía absorbida. Los resultados se expresaron como media±EE y se analizaron empleando un análisis de la variancia a dos criterios de clasificación (ANOVA) considerándose significativo cuando  $p < 0,05$ . Resultado: a nivel cortical no se observaron diferencias entre los grupos en los diferentes parámetros evaluados: fuerza de fractura, fuerza máxima, energía absorbida y rigidez. La evaluación de la resistencia a nivel del cuello femoral mostró diferencias significativas entre los grupos WT + Ca 1 g% y FAi-KO + Ca 1 g% tanto a nivel de la fuerza de fractura (WT + Ca 1 g%: 20,66±1,96 N; FAi-KO + Ca 1 g%: 28,71±1,67 N) como de la fuerza máxima soportada (WT + Ca 1 g%: 20,67±1,97 N; FAi-KO + Ca 1 g%: 28,78±1,69 N), sin diferencias entre los grupos que recibieron 2 g%. La energía absorbida fue mayor en los grupos KO respecto de los grupos WT. Estos resultados estarían sugiriendo mejores propiedades biomecánicas a nivel del tejido trabecular en los ratones FAi-KO, posiblemente por mejor calidad del material en lo que se refiere a contenido de calcio, pero esto debería confirmarse a través de la realización de densitometría y estudios histomorfométricos óseos.

**CL19. Efecto del denosumab sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Zanchetta MB, Farías V, Maffei L, Premrou V, Larroude MS, Sarli MA, Rey P, Brance ML, Pavlove MM, Karlsbrum S.**

*Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis.*

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la osteoporosis al reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del Dmab sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo después de 1 año de tratamiento. Se realizó un estudio retrospectivo donde se analizaron los registros de 285 mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con Dmab durante 1 año. Todos los pacientes habían recibido calcio (1000 mg/día) y vitamina D en dosis necesarias para alcanzar el nivel de suficiencia. La DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) se determinó por DXA y se expresó como valores de Lunar. Los datos (media $\pm$ EE) se analizaron con el test de Wilcoxon y las diferencias se consideraron significativas si  $p < 0,05$ . Las características basales de la población fueron: edad: 67,9 $\pm$ 0,6 años; calcio sérico: 9,52 $\pm$ 0,03 mg/dl; calcio urinario: 174,3 $\pm$ 6,75 mg/24 h; fosfato sérico: 3,78 $\pm$ 0,03 mg/dl; 25(OH)vitamina D: 33,14 $\pm$ 1,04 ng/ml; PTH: 48,26 $\pm$ 1,43 pg/ml; fosfatasa alcalina total (FAL): 147,20 $\pm$ 6,56 UI/l; fosfatasa alcalina ósea (FAo): 27,51 $\pm$ 2,40 UI/l; osteocalcina (BPG) 24.12 $\pm$ 2.81 ng/ml; CTX sérico: 359.9 $\pm$ 25.5 ng/l; NTX sérico: 269.0 $\pm$ 50.34 nMol BCE/l y desoxipiridinolina urinaria (Dpyr): 7,01 $\pm$ 0,32 nmol Dpyr/mmol de creatinina. Al año de tratamiento se halló descenso significativo en los marcadores de remodelación ósea (CTX= 86,62 $\pm$ 12,37,  $p < 0,0001$ ; NTX=54,52 $\pm$ 5,95,  $p < 0,0001$ ) con excepción de la desoxipiridinolina, que no presentó diferencias (6,18 $\pm$ 0,45;  $p = 0,09$ ). Asimismo se halló un descenso significativo en los marcadores de formación ósea (FAL= 112,90 $\pm$ 5,77,  $p < 0,0001$ ; FAo= 17,62 $\pm$ 2,10,  $p = 0,001$ ; BPG= 14,34 $\pm$ 1,67,  $p = 0,0008$ ). La DMO aumentó al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas. Columna lumbar (CL, n=194): basal 0,841 $\pm$ 0,007; 1 año 0,891 $\pm$ 0,008;  $p < 0,0001$ ; +5,95%. Cuello femoral (CF, n=179): basal 0,761 $\pm$ 0,009; 1 año 0,796 $\pm$ 0,009;  $p < 0,0001$ ; +4,60%. Cadera total (CT, n=128): basal 0,742 $\pm$ 0,07; 1 año 0,771 $\pm$ 0,07;  $p < 0,0001$ ; +3,91%. Conclusión: el Dmab produjo, luego de 1 año de tratamiento, un incremento significativo de la DMO en CL, CF y CT en mujeres posmenopáusicas, y un descenso significativo de los marcadores del recambio óseo.

**CL20. Modulación de la proliferación y diferenciación de osteoblastos por ATP extracelular. Laiuppa JA, Santillán GE.**

*Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur-CONICET.*

Tanto la proliferación como la diferenciación de osteoblastos cumplen un papel esencial en la remodelación normal del hueso y en la reparación o consolidación de lesiones óseas. Los nucleótidos (principalmente ATP) pueden ser liberados desde células óseas, al medio extracelular. Estos nucleótidos, o sus metabolitos, desencadenan diversas respuestas al unirse a receptores P2 de la membrana plasmática, ya sea P2Y (metabotrópicos) o P2X (ionotrópicos). En este trabajo, se estudió el efecto de ATP $\gamma$ S sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos. Para ello utilizamos cultivos primarios de osteoblastos de calvaria de rata neonata. La proliferación se evaluó por citometría de flujo, empleando tinción con yoduro de propidio (IP). Observamos que el tratamiento con ATP $\gamma$ S 10  $\mu\text{M}$  estimuló significativamente con respecto al control ( $p < 0,001$ ) la transición de las células óseas de la fase G0/G1 a la fase S del ciclo celular. El inhibidor de PI3K(Ly294002) contrarrestó dicho estímulo ( $p < 0,025$ ). Para estudiar la diferenciación se analizó la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina (FAL) y la expresión de genes asociados a maduración osteoblástica. Para ello, las células se incubaron en un medio osteogénico ( $\gamma$ -MEM 1% SFB, ácido ascórbico 300  $\mu\text{M}$ ,  $\gamma$ -glicerofosfato 10 mM), que contenía o no  $\text{CaCl}_2$  4 mM, en presencia y ausencia de ATP $\gamma$ S 10 y 100  $\mu\text{M}$ . El tratamiento con ATP $\gamma$ S 10  $\mu\text{M}$ , durante 4 días, incrementó la actividad de FAL significativamente con respecto al control ( $p < 0,001$ ). Además, observamos incrementos significativos en la expresión génica de las proteínas morfogenéticas óseas: BMP-4 ( $p < 0,01$ ) luego del tratamiento con ATP $\gamma$ S 100  $\mu\text{M}$ , durante 16 horas, y BMP-5 ( $p < 0,025$ ), luego del tratamiento con ATP $\gamma$ S 10  $\mu\text{M}$ , durante





48 horas, respecto del control. Los resultados obtenidos sugieren que la proliferación y la diferenciación de osteoblastos pueden ser reguladas por ATP $\gamma$ S, mostrando a los receptores purinérgicos como posibles blancos farmacológicos para el tratamiento de patologías óseas.

**CL21. Antecedentes familiares de pacientes formadores de cálculos renales y su correspondiente alteración bioquímica.**

**Abdala R, Spivacow FR, Loachami FO, Rey AP.**

*Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM).*

Introducción: la urolitiasis es una patología que muestra muchas variables en cuanto a su forma de presentación. La predisposición hereditaria no ha sido muy bien estudiada, por lo tanto son escasos los reportes en la literatura que relacionan litiasis renal con historia familiar de urolitiasis. En la actualidad se sabe que su prevalencia está en aumento probablemente relacionada con factores ambientales y cambios en el estilo de vida. Entonces, estudiar al paciente en todos sus aspectos resulta importante para abordar el tema desde distintas perspectivas. Nuestro objetivo es evaluar los antecedentes familiares de pacientes formadores de cálculos renales y su correspondiente alteración bioquímica. Material y método: se evaluaron en forma consecutiva 1955 historias clínicas de pacientes adultos que acudieron a nuestra institución con el diagnóstico de urolitiasis sintomática, excluyéndose los que se presentaron con filtrado glomerular < 60 ml/min y los obtenidos por estudios de imágenes. Todos realizaron un estudio metabólico completo acorde con nuestro protocolo, que incluyó: orina de 24 horas recolectada en dos días consecutivos (período A y B) y muestra aislada de orina (C) y de sangre para medición de metabolitos. A todos se los interrogó acerca de los antecedentes familiares de la patología y se incluyeron únicamente los pacientes con trastorno bioquímico único. Resultados: del total de la muestra analizada (n=1955), 992 fueron hombres y 963, mujeres, con una relación H:M=1,03; la edad media fue 45,15 años; el BMI promedio fue de 26,38 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso). Se observó que el 28,14% del total presentó antecedentes familiares de litiasis renal, de los cuales el 14,97% era de 1° grado, 4,65% de 2° grado y el 8,52% contestó que tiene antecedentes familiares pero no aclaró quién era el familiar afectado. Al realizar discriminación por sexo, el 26% de los hombres vs. el 31,7% de las mujeres mostraron historia familiar de litiasis. Cuando se comparó entre los diferentes trastornos metabólicos se observó que existen antecedentes familiares en: hipercalciuria idiopática (HI): 31,27%; hiperuricosuria (UO): 25,7%; pHu persistentemente ácido (AUP): 26,61%; hipocitraturia (CIT): 20,5%; hipomagnesuria (MG): 29,54%; hiperoxaluria (OX): 36,9 %; cistinuria (CIS): 75%; hiperparatiroidismo primario: 26,68%; sin actividad metabólica: 28,6% y volumen urinario bajo: 26,9%. Los valores promedio de los metabolitos excretados en cada trastorno fueron: HI 315  $\pm$  98 mg/24 h (4,1 mg/kg/d), UO 902  $\pm$  167 mg/24 h, hipocitraturia 225 $\pm$ 102 mg/24 h, hiperoxaluria 52,5 $\pm$ 10,1 mg/24 h, AUP pHu 5,16 $\pm$ 0.2. Discusión: podemos observar que existe relación entre la historia familiar y el riesgo para desarrollar litiasis renal. Esta relación varía de acuerdo con el sexo y su trastorno metabólico primario, observándose mayor asociación en los pacientes con cistinuria. En el resto de los trastornos bioquímicos, los antecedentes familiares se observan entre 20 y 31%. En contraposición al estudio presentado por Marickar y cols. (uno de los trabajos más importantes) podemos apreciar que las mujeres predominan sobre los hombres en la historia familiar. Es importante comprender que existe relación entre familiares con diagnóstico de litiasis renal para poder determinar aquellos que son predisponentes para desarrollar cálculo.

**CL22. Estudio comparativo de los efectos de la vitamina D sobre odontoblastos y preosteoblastos MC3T3E1 .****Besada LN, Cortizo AM .***Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

La vitamina D desempeña un rol fundamental en la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en diferentes tejidos. Existen 3 formas de la vitamina D: el colecalciferol (Vit D), producido en la piel por la luz; este se transforma principalmente en el hígado en 25(OH)D, la cual es nuevamente hidroxilada, principalmente en el riñón, para formar 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Si bien se conoce su rol endócrino, la presencia de varias hidroxilasas y de receptores específicos en diversas células y tejidos sugiere un rol autocrino/paracrino para la vitamina D. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto directo de la Vit D y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre la proliferación y la diferenciación osteoblástica de células progenitoras derivadas de pulpa dental (odontoblastos) y compararla con los efectos sobre una línea celular clonada de preosteoblastos (MC3T3E1). Para obtener células de la pulpa dental se usaron ratas Wistar macho jóvenes (190-210 g). Las células pre-odontoblásticas y los preosteoblastos MC3T3E1 se cultivaron en un medio basal (DMEM-10% FBS) a 37 °C-5% de CO<sub>2</sub> hasta confluencia. Se replaquearon en platos multipocillos en medio basal con diferentes concentraciones de Vit D o 1,25(OH)<sub>2</sub>D, usando como vehículo etanol 95%. La proliferación celular se evaluó por el método de Cristal Violeta luego de 48 h de cultivo. Para los estudios de diferenciación osteoblástica, las células se cultivaron en medio basal suplementado con ácido ascórbico y β-glicerolfosfato durante 15 o 21 días. La diferenciación se evaluó midiendo la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (FAL), la producción de colágeno (coloración de *Sirius red*) y la mineralización a través de la formación de nódulos de mineralización (coloración de rojo de Alizarina). La Vit D mostró una función dual sobre la proliferación celular de los odontoblastos, con efectos estimulantes a 1 ng/ml (16% sobre el basal, p<0,05) e inhibitorios a 25 y 50 ng/ml (20%, p<0,001), mientras que en las células MC3T3E1 se observó una inhibición en la proliferación a 25 y 50 ng/ml (25% y 37%, respectivamente, P<0,001). Por otro lado, entre 0,025 y 0,25 ng/ml de 1,25(OH)<sub>2</sub>D no se observaron efectos significativos sobre el crecimiento de ambas líneas celulares, en cambio, en concentraciones mayores (0,5 ng/ml y 1,25 ng/ml) se observó inhibición de la proliferación para ambos tipos celulares (odontoblastos: 23%, P<0,01 y 40%, P<0,001, respectivamente; MC3T3E1: 26%, P<0,05, a 1,25 ng/ml). Luego de 15 días de diferenciación hacia el fenotipo osteoblástico encontramos un aumento significativo (p<0,01) en la actividad de FAL con 50 ng/ml de Vit D en odontoblastos (30% vs. basal) y en MC3T3E1 (21%). sin observar cambios en la producción de colágeno. Por otro lado, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (2,5 ng/ml) estimuló significativamente la FAL en odontoblastos (25% vs. basal) y en la línea MC3T3E1 (41% vs. basal), aunque la producción de colágeno fue solo estimulada en odontoblastos (31% vs. basal, p<0,001). Ninguna de las formas de vitamina D afectó la mineralización luego de 21 días de tratamiento. En conclusión, nuestros resultados demuestran que, en general, la proliferación de los dos tipos celulares es inhibida por dosis moderadas a altas de Vit D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Por otro lado, en la dosis estudiada ambas formas de vitamina D estimularon la FAL en odontoblastos y preosteoblastos, pero solo la 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimuló la producción de colágeno en los odontoblastos.

**CL23. Prevalencia de osteoporosis en mujeres de Buenos Aires y alrededores basado en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el fémur.****Mautalen C<sup>1</sup>, Schianchi A<sup>1</sup>, Sigal D<sup>1</sup>, Gianetti G<sup>1</sup>, Vidan V<sup>1</sup>, Bagur A<sup>1</sup>, González D<sup>1</sup>, Mastaglia S<sup>2</sup>, Oliveri B<sup>2</sup>.***1. Mautalen, Salud e Investigación e Instituto de Investigación en Salud Pública. 2. INIGEM, UBA-CONICET.*

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de osteoporosis en una población de mujeres mayores de 50 años, habitantes de la ciudad de Buenos Aires y alrededores. Desde noviembre de 2012 hasta julio de 2014 se ofreció, mediante avisos periodísticos, una densitometría ósea (DMO) gratuita para detección de osteoporosis a mujeres mayores de 50 años, sin exclusiones salvo un peso superior a los



110 kilos. Después de firmar un consentimiento informado se analizaron los resultados de la DMO de 5448 mujeres. Se evaluó la DMO de columna lumbar L1-L4, cuello femoral y cadera total. El equipo utilizado fue un Lunar Prodigy, versión 12.3. Se consideran osteoporosis los  $T\text{-score} \leq -2,5$ . Los resultados de las DMO del fémur se compararon con el estándar del estudio NHANES III y los de columna con la base de datos de Lunar. La DMO de las mujeres jóvenes en nuestro medio es similar a las de las mujeres de raza blanca de los Estados Unidos. Resultados: 1021 mujeres sobre 5448 (18,7%) tenían osteoporosis (OP) ya sea en la columna lumbar o en el cuello femoral. Ajustado este resultado a una distribución etaria idéntica a la de la población general, se observó un leve incremento (+0,6%) del valor general. Hasta la década 70-80 años una muy baja prevalencia se observa en la medición del cuello femoral. El agregado de la cadera total solo produce un modesto aumento (+0,7%). Por el contrario, a nivel de la columna lumbar se observa un alta prevalencia en las décadas iniciales, que se ameseta después de los 80 años (artefactos?). Analizados los resultados década por década, la DMO de solo el cuello femoral hubiera producido la siguiente pérdida del diagnóstico de OP: 50-59 años: 83%; 60-69 años: 70%; 70-79 años: 49%. Por el contrario, en el grupo 80+ años, el 25% de los casos se habría subdiagnosticado si se hubiera evaluado solamente la columna lumbar. De una población total de 1.853.000 mujeres para el área de estudio, 346.500 (18,7%) tienen OP considerando columna lumbar y cuello femoral. Si se consideraran solo los resultados del cuello femoral, la población afectada sería de 163.500. Por lo tanto, se hubiesen dejado de diagnosticar OP en el 53% de las mujeres afectadas. Los resultados totales y por década de la prevalencia al nivel combinado de columna lumbar y cuello femoral son similares a los resultados recientes de US (NHANES 2008) y Canadá. Conclusión: se determinó la prevalencia de OP en el área urbana más habitada del país. Los resultados señalan que se debe medir tanto la columna lumbar como el cuello femoral para tener una evaluación precisa del problema.

**CL24. La combinación de calcitriol y menadiona produce arresto del ciclo celular, estrés oxidativo y nitrosativo, alteración mitocondrial y muerte celular en células de cáncer de mama MCF-7.**

**Guizzardi S, Picotto G, Rodríguez V, Bohl L, Tolosa de Talamoni N.**

*Laboratorio "Dr. Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas; INICSA (CONICET-UNC), Córdoba.*

En un trabajo anterior se demostró que la menadiona (MEN) potencia el efecto antiproliferativo de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en células de cáncer de mama MCF-7. El objetivo del presente trabajo fue investigar acerca de los mecanismos involucrados en ese efecto. Para ello, las células MCF-7 fueron tratadas con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  100 nM, MEN 2-10  $\mu\text{M}$ , ambos drogas o vehículo (etanol) en diferentes tiempos. La proliferación celular se determinó por la técnica de violeta cristal. El potencial de membrana mitocondrial y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo. Por espectrofotometría se midieron los niveles de anión superóxido y óxido nítrico (NO). La formación de organelas vesiculares ácidas (OVAs) se evaluó por microscopía de fluorescencia. El análisis estadístico se realizó por ANOVA/Bonferroni. La potenciación del efecto antiproliferativo comenzó a las 72 horas y resultó mayor a las 96 horas de tratamiento. A este tiempo, tanto  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  como el tratamiento combinado indujeron arresto del ciclo celular en la fase G0/G1, aumento en la permeabilidad mitocondrial y en la producción de NO. Los niveles de anión superóxido aumentaron solo con el tratamiento combinado en comparación con los controles. El aumento en la formación de OVAs sugiere la activación de un proceso de muerte celular. En conclusión, MEN incrementaría el efecto antiproliferativo de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sobre las células MCF-7 mediante arresto del ciclo celular, aumento del estrés oxidativo y nitrosativo, alteración de la permeabilidad mitocondrial seguido de muerte celular.

**CL25. Análisis ponderado de tasas de incidencia de fractura de cadera en la Argentina.****Sánchez A, Alarcón Beretta M.***Centro de Endocrinología, Rosario.*

Introducción: la incidencia de fracturas de cadera (FxC) varía de acuerdo con múltiples factores (raza, geografía, lugar de residencia, factores de riesgo, etc.). Actualmente no contamos con una tasa nacional de referencia que permita argumentar decisiones terapéuticas y de prevención. Objetivo: estimar la tasa de incidencia de FxC en la Argentina, ponderada por la población >50 años en las ciudades que componen el cálculo. Método: fueron incluidos cinco trabajos nacionales que utilizaron el mismo método para estimar la incidencia de FxC en siete localidades del país: registro de todos los casos de fractura de cadera en sujetos >50 años ocurridos en una ciudad o provincia en un año calendario determinado (La Plata, Mar del Plata, Rosario, Corrientes, Bariloche, Comodoro Rivadavia y Tucumán –en este caso toda la provincia, incluida su capital–). Se excluyeron dos investigaciones que usaron métodos diferentes para el registro de FxC. Todos los trabajos incluidos fueron evaluados con el sistema Strobe, definiéndolos como de buena calidad metodológica y con la información necesaria para la operacionalización de estos (población de ambos sexos, >50 años). En cada trabajo se utilizó el método de Mantel-Haenszel para obtener un estimador local ponderado de incidencia de FxC. A continuación, uniendo todos los estudios, se calculó un único estimador, ponderado por las respectivas poblaciones, global y ajustado por sexo. Los estimadores se acompañaron de sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). Resultados: ponderando por la población >50 años de cada sexo, la incidencia local de FxC osciló entre 110,4 y 177,0/100.000 habitantes. Ponderando por la población de los estudios, la tasa de FxC en los varones fue de 130 y en las mujeres de 345/100.000. Con 825.081 individuos incluidos, la tasa ponderada nacional de FxC fue de 134,4/100.000 (IC 95%: 109,9-164,3/100.000). Conclusión: se ha calculado una tasa ponderada de incidencia de fracturas de cadera que representa la situación global en el país. En la discusión se consideran las razones que podrían explicar las diferencias de las tasas entre las ciudades evaluadas y también las diferencias con las tasas encontradas usando diferentes métodos de registro.

**CL26. Utilización de diferentes análisis de datos para estudiar la viabilidad y adhesión en células madre mesenquimales de conejo sobre cubiertas biomiméticas.****D'Elía NL<sup>1</sup>, Mathieu C<sup>2</sup>, Hoemann CD<sup>2</sup>, Gravina AN<sup>1</sup>, Sartuqui J<sup>1</sup>, Messina PV<sup>1</sup>.***1. INQUISUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. 2. Department of Chemical Engineering, École Polytechnique, Montréal, Canadá.*

Se sembraron células madre mesenquimales de conejo (rMSC) sobre cubiertas formadas por diferentes proporciones de hidroxiapatita/colágeno tipo I (HA/Col), en un intento de imitar el entorno de remodelación ósea en el que se adhieren y diferencian. El material de HA se obtuvo previamente en el laboratorio y se encuentra extensamente caracterizado; está compuesto por nanopartículas con características fisicoquímicas similares a las de la matriz mineral ósea y la topografía submicrométrica. Recientemente se demostró que un aumento en la expresión de la proteína  $\alpha$ -actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) se asocia con el potencial osteogénico de las MSC y se encuentra relacionado con su diferenciación a osteoblastos. Además, se sabe que la organización del citoesqueleto celular, incluyendo la ubicación de los filamentos de actina, es sensible a la topografía del material. Por lo tanto, durante este estudio se analizó la adhesión de rMSC sobre recubrimientos biomiméticos de HA/Col con las mismas proporciones que se encuentran en la matriz inorgánica/orgánica del tejido óseo. Se realizaron ensayos de inmunodetección de la proteína  $\alpha$ -SMA, se contabilizó el número de células adheridas mediante la utilización del reactivo de Hoechst y además se determinó la actividad metabólica celular mediante MTT. Las imágenes obtenidas por microscopía láser confocal mostraron que las células adheridas sobre las distintas coberturas presentaban una morfología poligonal y además se observó la presencia de extensiones citoplasmáticas típica de las MSC. Las células se adhirieron homogéneamente sobre los recubrimientos biomiméticos donde se utilizaron cantidades de HA entre 15 y



62  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  más 31  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Col. El análisis semicuantitativo de las imágenes obtenidas por microscopia confocal mostraron que la expresión de la proteína  $\alpha$ -SMA no varió en comparación con las muestras control. Además, la actividad metabólica mitocondrial no se vio afectada ( $p > 0,10$ ). Por otro lado, las células sembradas sobre coberturas en las cuales se utilizaron cantidades cien veces más grandes de HA presentaron aspecto redondeado, con menos prolongaciones citoplasmáticas, por lo tanto la adhesión y la actividad metabólica se vieron inhibidas ( $p < 0,01$ ). De los resultados obtenidos se logró definir la máxima cantidad de recubrimiento de HA citocompatible para las rMSC. En conjunto, se puede concluir que no se encontraron diferencias en la viabilidad, la integridad del citoesqueleto y la expresión de la proteína  $\alpha$ -SMA de las rMSC en los diferentes recubrimientos biomiméticos utilizados.

### **CL27. Evidencia tomográfica original de un comportamiento bifásico del mecanostato que controla la resistencia del tobillo a la torsión.**

**Cointry GR, Nocciolino L, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza RF.**

*Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR/CONICET, Rosario, y German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.*

La resistencia diafisaria a la torsión en huesos largos depende solo de 2 determinantes: la calidad mecánica (rigidez específica) y la distribución espacial (diseño óseo) del tejido mineralizado respecto del eje torsional. El mecanostato óseo, mediante el sentido osteocítico de las deformaciones usuales del tejido (cuya magnitud refleja la docilidad del tejido para deformarse, es decir, es inversa a su rigidez específica), orienta la formación y la destrucción óseas, quitando tejido donde el hueso más se deforma, y agregándolo donde menos lo hace. De esa forma, la masa disponible de tejido duro es constantemente redistribuida por el sistema, adecuando el diseño óseo para resistir las deformaciones sensadas, según su dirección (flexión, torsión) y su intensidad. Esa adecuación consiste en un alejamiento del tejido cortical de los ejes de flexión o de torsión de la sección diafisaria. La pQCT permite evaluar ambas variables: la rigidez específica del tejido, asimilándola a la vDMO cortical (vCtD), y la eficacia de la disposición espacial de ese tejido, calculando los momentos de inercia seccionales para flexión (xMI) o torsión (pMI). Hemos demostrado que los MIs (y) y la vCtD (x) medidos en una misma sección se correlacionan ajustándose a hipérbolas negativas (clásicas de los servosistemas), que llamamos “curvas de distribución/calidad” (d/c), cuyo significado estadístico define la eficacia del control mecanostático del diseño óseo, respecto de la deformación referida al MI seleccionado. Hemos demostrado que, en la tibia humana, el significado de las curvas d/q para flexión, mayor en hombres que en mujeres, crece hacia la mediodiáfisis. Esta distribución de la masa cortical da cuenta del estrés en flexión (máximo en ese sitio), pero no del estrés en torsión, que crece hacia el tobillo, donde la sección es circular (óptima para resistir torsión), aunque la masa cortical es mínima. Este estudio pretende descubrir cómo el mecanostato procuraría esa necesaria adecuación, analizando la evolución de las curvas d/c para torsión en cortes seriados tomados cada 5% del largo tibial, del tobillo (S5) a la rodilla (S95), en 17/21 hombres/mujeres sanos de 25-35 años, sedentarios (10/12) o entrenados crónicamente en carrera larga (7/9). Las curvas mostraron su típica forma hiperbólica entre S10 y S85, pero la distribución de sus coeficientes de correlación (r) fue bifásica, en V, con valores mínimos de S25 a S35 (-0,05 a -0,33, n.s.), y homogéneamente crecientes hacia los extremos del hueso, con máximos de alrededor de -0,70 ( $p < 0,001$ ) en S10 y S70 en los hombres, y cerca de -0,20 menos en las mujeres. Las ordenadas de las curvas (pMI) fueron también mayores en los hombres ( $p < 0,001$ ). El entrenamiento tendió a aumentar el pMI y a reducir la vCtD (quizá por aumentar la remodelación reparadora de microdaño), siempre dentro de las relaciones d/c. Valores altos de r de estas curvas d/c no indican “mayor resistencia ósea”, sino solo una mayor eficacia del mecanostato para optimizar el diseño para torsión. El aumento progresivo de r de S25 a la rodilla reflejaría lo previamente observado para flexión, como un mero efecto paralelo. Pero el rápido aumento distal de r, de S25 a S10 (no observado previamente), donde la sección es circular, confirmaría en forma original la adecuación homeostática de la resistencia tibial a la torsión hacia el tobillo, que mantiene una razonable resistencia a la fractura en torsión, pese a la escasa masa cortical presente.

**CL28. Prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres ambulatorias mayores de 60 años.**

**Zanchetta MB, Abdala R, Longobardi V, Massari F, Silveira F, Rey P, Miechi L, Spivacow R, Zanchetta JR.**  
 IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas; Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador.

Introducción: la sarcopenia se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa y fuerza muscular, con riesgo de presentar discapacidad física, deterioro de la calidad de vida y mayor mortalidad. Objetivo: describir la prevalencia de sarcopenia en una población de mujeres ambulatorias, mayores de 60 años, que concurren a la consulta médica o a realizarse una densitometría ósea en una institución dedicada al estudio de la osteoporosis. Materiales y métodos: se evaluaron en forma consecutiva, durante 4 meses (desde 07/01/15 hasta 07/05/15), 150 mujeres mayores de 60 años. Todas las pacientes realizaron densitometría corporal total para el cálculo del índice de masa muscular esquelética (IMME), dinamometría (presión palmar o *hand grip* con dinamómetro de mano), prueba de *sit stand* y prueba de velocidad de marcha en un recorrido de 4 metros. Se organizó una historia clínica completa donde se consignaron enfermedades pre-existentes y medicación concomitante, número de caídas en el último año, actividad física, valor último de vitamina D sérica, valores de densidad mineral ósea (DXA) en columna lumbar (CL), cadera total (CT) y cuello femoral (CF), entre otros datos relevantes. El diagnóstico de sarcopenia se estableció según el consenso europeo, que exige para él la confirmación de un IMME menor de 5,5 más uno de los siguientes criterios: baja fuerza muscular (evaluada por dinamómetro de mano menor de 20) o menor rendimiento físico (prueba *Sit stand* o velocidad de la marcha insuficientes). Si se cumplen los 3 criterios se denomina sarcopenia severa. Se realizó análisis estadístico con el test de Student para las variables con distribución normal y, para variables no paramétrico, el test Wilkonson Rank Sum. Se analizó la relación entre las distintas variables con correlación de Pearson. La estadística se consideró significativa  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0. Resultados: la edad media de las pacientes fue de  $71 \pm 8$  años (media  $\pm$  DS), rango de 60 a 92 años. Del total de mujeres que tenían densitometría ósea y evaluando según región con peor densidad mineral ósea (columna lumbar o cadera), el 51% eran osteoporóticas, el 47,2% osteopénicas y solo el 3,7% normales. De acuerdo con los criterios del consenso europeo, 30 pacientes (20%) presentaban sarcopenia, de las cuales 12 tenían sarcopenia severa. Comparadas con las mujeres sin sarcopenia ( $n=120$ ), el grupo de mujeres sarcopénicas tenía significativamente menor peso (kg):  $56,3 \pm 8,9$  vs.  $62,5 \pm 10,9$  ( $p < 0,01$ ); IMC ( $22,8 \pm 3,4$  vs  $25,4 \pm 4,4$ ,  $p < 0,01$ ); DMO CF ( $g/cm^2$ ):  $0,715 \pm 0,090$  ( $n=29$ ) vs.  $0,760 \pm 0,101$  ( $n=112$ ) ( $p=0,02$ ) y DMO CT ( $g/cm^2$ ):  $0,736 \pm 0,090$  ( $n=27$ ) vs.  $0,796 \pm 0,104$  ( $n=100$ ) ( $p < 0,01$ ). En cuanto al antecedente de caídas en el último año 15 (50%) algunas pacientes en el grupo de sarcopenia refirieron haberse caído al menos una vez vs. 37 (30,8%),  $p=0,056$ . No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, talla, valor de vitamina D (ng/ml):  $32,2 \pm 13,9$  ( $n=21$ ) vs.  $31,6 \pm 10,4$  ( $n=81$ ) ( $p=0,85$ ) rango 10,7 a 68,2; DMO CL o la realización de actividad física. Al evaluar las correlaciones entre las distintas variables se observó que el IMC correlacionaba con IMME ( $r: 0,67$  [ $p 0,01$ ]) y con el tiempo de duración en el *Sit stand* ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$ ), y el *hand grip* con la velocidad de marcha ( $r=0,41$ ;  $p=0,01$ ). Conclusión: la sarcopenia es una condición de gran importancia debido a sus potenciales consecuencias. Utilizando un reciente consenso de diagnóstico pudimos establecer que, de un grupo de mujeres mayores de 60 años que concurren a una institución dedicada al estudio de la osteoporosis, el 20% tenían sarcopenia. El reconocimiento de la alta prevalencia de esta condición es el primer paso para la posterior intervención terapéutica.

**CL29. Teocalcina total y no carboxilada en niños obesos y diabéticos. Estudio preliminar.**

**Lugones C<sup>1</sup>, Trifone L<sup>2</sup>, Tonietti M<sup>2</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>.**

1. Laboratorio de Osteoporosis. Hospital de Clínicas, INIGEM (UBA-CONICET). 2. Servicio de Nutrición y Diabetes. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

La osteocalcina (OCn) es una pequeña proteína liberada por los osteoblastos durante la osteogénesis. Presenta 3 residuos  $\gamma$ -carboxilados, lo que le confiere una elevada afinidad por los cristales de hidroxiapatita, donde queda depositada hasta que se produce la resorción osteoclástica. En dicho proceso, por la disminu-



ción del pH generado por el osteoclasto se descarboxila (OCn nc), pierde su afinidad por la hidroxiapatita y se libera. Se ha postulado que la la OCn total, la Ocn nc o la relación entre ambas regularía el metabolismo energético estimulando la síntesis y liberación de insulina por parte del páncreas. En el presente estudio hemos evaluado estos tres parámetros en niños obesos y en diabéticos. El objetivo fue realizar un estudio piloto tendiente a observar las diferencias en los niveles de Ocn total, Ocn nc y la relación Ocn/Ocn nc en estas dos situaciones patológicas y evaluar sus relaciones con el índice de masa corporal (IMC), la hemoglobina (Hb) glicosilada, la insulina (In) y su resistencia (RI). Se estudiaron 47 niños (28 niñas y 19 niños) de edad comprendida entre 7 y 17 años, de los cuales 36 eran diabéticos y 11 presentaban sobrepeso. Se midió el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC). En sangre se analizó OCn total y no carboxilada (MyBiosource SA) (ng/ml) por ELISA, colesterol HDL, (HDLcol), triglicéridos (TGL) y glucosa (mg/dl) por los métodos habituales, HbA1c (% respecto de la Hb total), In (UI/ml) por ELISA, y se calculó la RI como TGL/HDLcol. Resultados: obesos: IMC  $32,4 \pm 6,95$ ; glucosa:  $93,5 \pm 13,6$ ; HDLcol:  $49,6 \pm 11,0$ ; Insulina:  $22,8 \pm 14,25$ ; RI:  $2,15 \pm 1,11$ ; Ocn total:  $261,0 \pm 123,3$  y Ocn nc:  $5,13 \pm 0,60$ . Diabéticos: IMC  $19,7 \pm 2,9$ ; glucosa:  $206,4 \pm 84,3$ ; HDLcol:  $56,5 \pm 15,6$ ; Insulina:  $37.766,9$ ; RI:  $1,57 \pm 1,23$ ; Ocn total:  $268,0 \pm 180,9$  y Ocn nc:  $5,87 \pm 1,49$ . Los diabéticos presentaron correlación positiva entre la OCn nc y el IMC ( $r=0,42$ ;  $p<0,023$ ) y los obesos una correlación negativa entre los dos factores ( $r=-0,629$ ;  $p<0,021$ ). En este último grupo, la Ocn total correlacionó con la HbA1c ( $r=0,825$ ,  $p<0,006$ ). Conclusiones: en este estudio preliminar –si bien la HbA1c, los niveles de Ins, Ocn total y Ocn nc fueron mayores en diabéticos mientras que el IMC y la resistencia a la insulina fue menor respecto del grupo con sobrepeso– solo se obtuvieron diferencias significativas en los niveles de Ocn nc y de In, y en el IMC. Se debe ampliar el número de individuos estudiados para clarificar y establecer las relaciones fehacientemente.

### **CL30. Descripción tomográfica original de un patrón único de afectación estructural ósea en las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM).**

**Ferretti JL, Middleton A, Capozza RF, Nociolino L, Cointy GR, Christodoulou J, Munns C.**

*Children's Hospital, Westmead (NSW), Australia, y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CE-MFoC), UNR/CONICET, Rosario.*

Las ECRM alteran el metabolismo oxidativo general y pueden afectar la musculatura. Se desconoce su impacto esquelético directo, y si reconocen o no un patrón común de deterioro estructural. Para dilucidarlo, estudiamos a 5 hombres, 4 mujeres pre-MP y 3 pos-MP de 21-66 años con ECRM (7 encefalomiopatías mitocondriales, 3 enfermedades de Leigh, 1 oftalmopatía externa progresiva y 1 alteración de POLG) y 47/70/122 controles voluntarios sanos. Sus tibias se escanearon por pQCT al 4, 20 y 66% de altura para determinar indicadores de masa ósea trabecular (vDMO) y cortical (área, CMO), de calidad mecánica del tejido duro (vDMO cortical), de diseño óseo (perímetros endoperiódico y periódico, EoPm, PoPm; espesor cortical, CtTh, momentos de inercia para flexión anteroposterior y lateral y para torsión, xMI, yMI, pMI), de resistencia a la flexión o a la torsión (*Bone Strength Indices*, BSI's =  $x, y, pMI * vDMO$  cortical), y de masa muscular (área seccional Mx de pantorrilla). La vDMO cortical se asimiló a la rigidez intrínseca del tejido óseo, y los MI's a la eficacia del diseño diafisario para soportar estrés en flexión/torsión. Las relaciones positivas entre MI's (y) y CMO cortical (x) (curvas de "distribución/masa", d/m) describieron la eficacia del mecanostato para optimizar el diseño diafisario en función del tejido disponible. Las relaciones negativas (mecanostáticas) entre MI's (y) y vDMO cortical (x) (curvas de "distribución/calidad", d/m) describieron esa misma capacidad en función de la rigidez del tejido (vDMO cortical). La ECRM redujo PoPm, EoPm y CtTh en los 3 grupos (ANOVA,  $p<0,001$ ) y la vDMO trabecular, el área y CMO corticales y los MI's en hombres y en mujeres pre-MP ( $p<0,01$  a  $p<0,001$ ), y aumentó la vDMO cortical en todos ( $p<0,001$ ) respecto de sus controles sexuales. Además, redujo las ordenadas de todas las curvas d/m (ANCOVA,  $p<0,001$ ). Siempre se respetaron las relaciones d/c, pero los puntos individuales se desplazaron al extremo inferior-derecho de las gráficas. La vDMO trabecular (y) correlacionó con la vDMO cortical (x) con igual pendiente pero menor ordenada que en los controles. La masa muscular fue siempre menor que en los controles ( $p<0,05$  a  $p<0,001$ ), pero su correlación

positiva con el área cortical no se afectó. Esto indica que las ECRM ejercerían 2 efectos directos, con cierto patrón común de afectación osteo-muscular: 1) reducen paralelamente el crecimiento óseo y muscular y 2) hipermineralizan (rigidizan) el tejido óseo, quizá por alterar su metabolismo oxidativo. Los MI's tibiales se mantendrían bajos, no solo por la reducción del material cortical disponible (curvas d/m), sino también por su relación negativa con la rigidez tisular (curvas d/c). Según esas curvas, el mecanostato funcionaría normalmente en estos casos, aunque quizá dificultado por la hiperrigidez tisular que reduce su *input* mecánico (deformación usual del tejido). Los valores inusualmente altos de vDMO cortical y bajos de MI's respetarían la relación "mecanostática" d/c normal; pero el impacto mecánico de su contribución a la rigidez estructural ósea a la flexión y torsión (BSI's) sería subnormal. Además, el menor espesor cortical (efecto no "mecanostático"), junto con la rigidización, añade riesgo de fractura por enrollamiento (*buckling ratio*). El efecto sobre el trabecular sería solo directo, y solo relevante sobre la resistencia metafisaria a la compresión. Esta es la primera descripción biomecánica integral del impacto de las ECRM sobre el esqueleto.

### **CL31. Modelo experimental de osteonecrosis maxilar asociada al uso de aminobifosfonatos (ONMBPs) por el tratamiento crónico con altas dosis de zolendronato en ovejas.**

**Davison MR<sup>1</sup>, Lyardet L<sup>1</sup>, Preliasco M<sup>1</sup>, Yaful G<sup>2</sup>, Torres P<sup>2</sup>, Pellegrini GG<sup>3</sup>, Zeni SN<sup>3</sup>.**

1. Facultad de Odontología y 2. Facultad de Veterinaria. Universidad Nacional de Río Negro. 3. Laboratorio de Osteopatías Metabólicas Hospital de Clínicas. INIGEM (CONICET-UBA).

Se ha considerado que entre los factores patogénicos más importantes implicados en el desarrollo de ONM se encuentran la intensa reducción tanto del remodelamiento óseo como de la angiogénesis. El tratamiento crónico con los BPs más potentes induce ambos efectos. Contar con un modelo experimental de ONMBPs, permitiría realizar ensayos tendientes a la prevención el tratamiento, o ambos, de dicha patología. Se eligió la oveja debido a que su tamaño permite realizar manipulaciones en la cavidad bucal y presenta características orales y del metabolismo óseo similares a las del ser humano. Objetivo: evaluar los cambios a nivel de la mucosa oral, el remodelamiento óseo y la masa ósea maxilar por el tratamiento crónico con zolendronato (ZOL) en dosis equivalente a la utilizada en neoplasias. Métodos: se utilizaron 12 ovejas hembras adultas (9 OVX y 3 SHAM) de la raza Corriedale; 6 OVX recibieron ZOL, las otras 6 (3 OVX y 3 SHAM) recibieron solución fisiológica. Al año se extrajo el primer molar y se efectuó biopsia de cresta ilíaca. Al 2° año se realizó un implante dental y, contralateralmente, un defecto óseo que fue rellenado con material comercial (Bio-Oss); en el material extraído al realizar el defecto se determinó contenido de Ca y P. Se evaluó microbiológicamente la presencia de levaduras. Al sacrificio se evaluó calcemia (sCa), fosfatemia (sP), *crosslaps* (CTX) y fosfatasa alcalina ósea (FAO) en suero y se evaluó por densitometría el contenido mineral óseo de la hemimandíbula superior (CMO). Resultados expresados en el siguiente orden SHAM, OVX Y ZOL. sCa (mg/dl): 9,1±0,8; 9,0±0,5; 8,9±0,4; sP (mg/dl): 4,63±0,21; 4,37±0,22; 3,96±0,36; FAO (mg/dl): 50,3±2,5; 58,3±0,6; 54,0±4,3; CTX; 644±8,7a; 826±83b; 271±57c; Ca (g/g tejido): 0,707±0,263a; 0,443±0,049b; 0,537±0,048c; P (g/g tejido): 0,290±0,084; 0,208±0,011; 0,211±0,048; CMO mandíbula (g/cm<sup>2</sup>): 32,1±9,2a; 24,0±6,1b; 42,3±3,0c. Las letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas (p<0,05). La sobrevida de los grupos SHAM y OVX fue del 100%, del grupo ZOL 77% (2 murieron); se observó necrosis de mandíbula por especies de *Actinomyces* spp. en 2 ZOL. El sCa y la FAO no presentaron diferencias entre los grupos; existió tendencia a menor sP en el grupo ZOL respecto de SHAM y OVX, sin diferencias entre ellos. La resorción aumentó en las OVX y disminuyó en las tratadas con ZOL vs. SHAM; el contenido de Ca en la mandíbula disminuyó en OVX y el ZOL previno parcialmente la disminución; a los 2 años, la CMO fue significativamente menor en OVX y mayor en ZOL (p<0,01). Conclusiones: se observó desarrollo de necrosis en el grupo con ZOL cuyo tratamiento durante 2 años redujo notablemente la resorción y aumentó la masa ósea. Tesis de doctorado Odont. R. Davison. Universidades de Río Negro, de Buenos Aires, CONICET y PICTO-2010-0181.





**CL32. Participación de la fosfatasa alcalina intestinal en la absorción de calcio.**

**Brun LR<sup>1</sup>, Lescano D<sup>1</sup>, Roma S<sup>2</sup>, Millán JL<sup>3</sup>, Rigalli A<sup>1</sup>.**

1. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. 2. Cátedra de Histología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. 3. Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA.

La absorción del calcio (Ca) como la de todos los nutrientes esenciales se encuentra finamente regulada. Es conocido que la absorción del Ca no aumenta de forma proporcional al aumentar la ingesta de alimentos ricos en Ca y no se conocen en detalle todos los mecanismos involucrados en su regulación. La fosfatasa alcalina intestinal (FAi) es una enzima de membrana del enterocito que une Ca y aumenta su actividad enzimática a medida que se incrementa la concentración luminal de Ca. Este aumento de actividad produce en forma proporcional una disminución en el pH luminal, suceso que coincide con una disminución en la absorción de Ca. Estos efectos se vieron atenuados cuando los experimentos se realizaron en presencia de L-fenilalanina como inhibidor de la FAi. El objetivo de este trabajo fue evaluar la absorción de Ca en ratones deficientes del gen de fosfatasa alcalina duodenal (Akp3<sup>-/-</sup>). Para ello se emplearon ratones C57BL/6 FAi-KO y controles wildtype (WT). La absorción de Ca se evaluó en duodeno aislado in situ en ratones FAi-KO (n=10) y WT (n=12). El porcentaje de absorción de Ca se determinó por diferencia entre la concentración de Ca en la solución basal y luego de 20 minutos en contacto de dicha solución con la mucosa duodenal. Asimismo se evaluó la morfología del tejido duodenal en ratones FAi-KO (n=10) y WT (n=10) en cortes histológicos (400x) coloreados con hematoxilina y eosina. A partir de ellos se seleccionaron en forma aleatoria imágenes de criptas y vellosidades para realizar un análisis histomorfométrico. Sobre las criptas se midió diámetro total, área total, área celular y altura celular, mientras que sobre las vellosidades se determinaron la altura, el diámetro y el perímetro vellositario. Las determinaciones se realizaron empleando el software Image J 1.48v (NIH, Maryland, USA). Los resultados se expresan como media±EE. Resultados: el análisis histopatológico del epitelio duodenal reveló leve atrofia vellositaria, donde las vellosidades exhibieron disminución variable en la altura y ensanchamiento, lo cual podría estar provocando una disminución de la superficie de absorción. El estudio histomorfométrico confirmó el hallazgo histopatológico: en el grupo FAi-KO se halló una disminución significativa de la altura vellositaria (WT: 445,9±14,48 µm; FAi-KO: 310,1±19,3\* µm), del perímetro de las vellosidades (WT: 1,14±0,03 mm; FAi-KO: 0,88±0,49\* mm) y del perímetro total de las vellosidades (WT: 3,54±0,13 mm; FAi-KO: 2,65±0,14\* mm); (\*p<0,05 vs. grupo WT; t de Student). Estos parámetros son indicativos de una menor superficie de absorción en los ratones FAi-KO por lo cual el porcentaje de absorción de Ca se expresó en función del perímetro total de las vellosidades hallándose un mayor porcentaje de absorción de Ca en los ratones FAi-KO (WT = 8,89±1,71%; FAi-KO =16,17±3,10%; \*p<0,05 vs. grupo WT; t de Student). Se concluye que los ratones FAi-KO estarían absorbiendo más Ca en función de la superficie de absorción que los ratones WT, lo que confirma la hipótesis de trabajo.

**CL33. La exposición crónica a NaF durante la gestación y lactancia aumenta el volumen óseo mandibular y retarda la erupción dental en crías de ratas.**

**Interlandi V, Fontanetti P, González-Segura I, Ponce R, Gallará R, Centeno V.**

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

El pasaje del fluoruro (F<sup>-</sup>) al feto en desarrollo durante el período de gestación es controvertido. Se conoce que el F<sup>-</sup> produce, dependiendo de la dosis y de la forma de administración, diferentes efectos físico-químicos y biológicos sobre las células del tejido óseo. Sin embargo, es poca la información relacionada con los efectos producidos por la exposición crónica a F<sup>-</sup> durante el período fetal y posnatal temprano sobre las propiedades del hueso maxilar y la erupción dental. En trabajos previos demostramos que la ingesta de NaF durante la lactancia afecta parámetros de crecimiento mandibular de crías de 21 días de edad posnatal. En este trabajo, el objetivo fue analizar el efecto producido por la exposición materna a NaF sobre la microarquitectura y densidad mineral del hueso mandibular y el grado de erupción dental de las crías. Para ello se

emplearon crías de 10, 15 y 21 días de vida posnatal (n=4-6 por grupo), provenientes de 2 grupos de madres que bebieron agua con diferente concentración de NaF: a) controles (0,3 mg/l NaF); b) tratadas (50 mg/l NaF). El tratamiento se realizó durante 30 días previos al apareamiento, el período de gestación y la lactancia. Todos los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se determinó la concentración de F<sup>-</sup> en el contenido gástrico de las crías mediante el empleo de un electrodo de ion selectivo. Se extrajeron los maxilares inferiores completos, que fueron procesados histológicamente para obtener secciones buco-linguales coloreadas con H&E. Sobre las microfotografías digitales se analizaron los siguientes parámetros histomorfométricos (Image Pro Plus 6.1): volumen óseo (BV/TV [%]), número de trabéculas (Tb.N [1/mm]), espesor trabecular (Tb.Th [μm]) y separación trabecular (Tb.Sp [μm]). En secciones del primer molar mandibular se determinó el grado de erupción dental (TE [μm]). La densidad mineral ósea (DMO) se determinó mediante análisis de imágenes digitalizadas de Rx utilizando el software RadiAnt DICOM. Los datos obtenidos se expresaron como la media ± EE y fueron analizados mediante ANOVA y la prueba de Bonferroni. Los resultados fueron: el contenido gástrico de F<sup>-</sup> de crías lactantes de 15 y 21 días provenientes de madres expuestas al NaF en el agua de bebida fue mayor respecto del observado en las crías del grupo control (p<0,05). La DMO del hueso mandibular analizada en 2 zonas con diferentes tipos de osificación, cóndilo y gonion, fue mayor en las crías expuestas a 50 mg/L de NaF respecto de sus controles (p<0,01). El BV/TV de hueso mandibular de crías de madres expuestas a NaF fue mayor que el observado en los controles en todas las edades estudiadas (38,96±1,39 vs. 31,78±1,26, 10 d [p<0,01]; 34,67±0,70 vs. 28,00±1,26, 15 d [p<0,01]; 49,93±2,78 vs. 36,47±1,12, 21d [p<0,01]). El aumento del volumen óseo se relacionó con el incremento en el Tb.Th (p<0,05) y con la disminución de Tb.Sp (p<0,05) en las crías del grupo tratado. No se observaron cambios en el Tb.N por el tratamiento. El grado de erupción del primer molar mandibular, analizado en crías de 15 días de edad posnatal, fue menor en el grupo tratado con NaF en comparación con el grupo control (-1061,84±17,01 vs. -899,06±21,43; p<0,01). En conclusión, la exposición crónica a NaF durante el período de gestación y lactancia produjo un aumento del volumen óseo mandibular y de la DMO; esta forma de incorporación del F<sup>-</sup> al organismo de las crías en desarrollo afectó negativamente el proceso eruptivo dental.

#### **CL34. Efectos de glicósidos naturales del 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> versus la hormona sintética en la diferenciación de células musculares.**

**Gili V<sup>1</sup>, De Genaro P<sup>1</sup>, Bachman H<sup>2</sup>, Boland R<sup>1</sup>, Russo de Boland A<sup>1</sup>.**

1. INBIOSUR-CONICET, Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. 2. Herbonis AG, CH-4001 Basel, Suiza.

La presencia de derivados glicósídicos de la hormona 1α,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> en plantas permite la liberación gradual de la forma bioactiva libre de sus glicoconjugados por glicosidasas endógenas de tejidos animales. Esto se traduce en un aumento de la vida media de la hormona en sangre cuando se administran fracciones purificadas de plantas con fines terapéuticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el papel de 1α,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-glicósidos de extracto de hoja de *Solanum glaucophyllum* en comparación con la hormona sintética en la diferenciación miogénica de mioblastos. En las células de músculo esquelético C2C12, se observó que la masa celular, calculada como contenido de proteína vs. volumen, aumenta con la progresión de la miogénesis y se refleja en la morfología de las fibras musculares cultivadas. Los análisis por Western blot mostraron que 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-glicósido induce aumentos en la expresión de las proteínas específicas de músculo tropomiosina, miogenina y la cadena pesada de miosina (MHC). En el día 2 de diferenciación, 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-glicósido 1nM incrementó en un 20% (p<0,05) la expresión de tropomiosina y en un 80% (p<0,05) la de miogenina, siendo los efectos de menor magnitud a 10 nM. En el caso de la MHC, marcador para las células musculares maduras, 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-glicósido 1nM produjo un incremento del 50% al cuarto día de diferenciación. La localización celular de MHC y miogenina no se vio afectada por el tratamiento. Del mismo modo que la hormona sintética, la glicosilada de planta (1 nM) incrementó en un 60% (p<0,05) la actividad de la enzima creatina quinasa (CK) al segundo día de inducida la diferenciación. Los efectos fueron menores de 10 nM, tanto para la hormona sintética como para la glicosilada natural. El 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-



glicósido, así como el  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sintético aumentan la diferenciación del músculo *in vitro* como lo demuestran, por contraste de fase y microscopía de fluorescencia, el aumento en el índice de fusión y la morfología de las fibras musculares cultivadas. Estos resultados demuestran que los  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -glicósidos de planta exhiben al menos igual o mayor efecto sobre la diferenciación de mioblastos que la hormona de los animales, como se observa por los cambios inducidos en la masa celular y la morfología, la actividad de creatina quinasa y los niveles de miogenina y tropomiosina, lo que sugiere que el glicósido de la planta podría ser un sustituto efectivo más económico que la hormona sintética para promover el crecimiento muscular.

### **CL35. Diferencias en la adaptación estructural del peroné proximal y distal humano. Interpretación original filogenética y biomecánica.**

**Nocciolino L, Hall N, Cointry GR, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza R.**

*Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR/CONICET, Rosario, y German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania.*

Hemos propuesto que la estructura del peroné humano podría estar adaptada a diferentes funciones en sus mitades proximal y distal, con derivaciones filogenéticas y biomecánicas extrapolables a todo el esqueleto. Este trabajo intenta demostrarlo, analizando *scans* seriados de pQCT tomados cada 5% de la longitud tibial (19 sitios/hueso, de S5 hacia el tobillo hasta S95 hacia la rodilla) de 10 hombres y 10 mujeres de 25-40 años, sedentarios sanos. Los resultados muestran que la forma de la sección peronea varía a lo largo del hueso en forma sistematizable. Desde la rodilla, en S95-S90 (cabeza sujeta a la tibia), la sección es grande y redondeada; en S85-S70 es menor, y elíptica con diámetro mayor anteroposterior (AP); hacia el centro (S65-S35) es mayor y triangular, con vértice hacia la tibia; más distalmente (S30-S20) es menor, y elíptica con diámetro mayor AP; de S20 a S10 es triangular, con vértice apuntando hacia afuera. El diámetro mayor es siempre el AP, y su ángulo con el plano sagital varía solo de -18 a +7 grados. Los momentos de inercia seccionales (MIs), indicadores de la eficacia del diseño diafisario para soportar deformación en flexión lateral y torsión, mayores en los hombres (ANOVA,  $p < 0,001$ ), presentan valores máximos en los extremos y el medio, y mínimos (30-40%) menores en el centro de cada mitad del hueso (siempre  $p < 0,001$ ). Llamativamente, el diseño cortical peroneo tiende a favorecer la flexión lateral hacia el centro de las mitades proximal y distal, y a dificultarla en los extremos y el medio del hueso. Esta disposición particular favorecería la adaptación independiente de cada mitad del hueso a la flexión lateral, reflejando las variaciones filogenéticas de la dupla tibia-peroné en los mamíferos euterios, que respetan la ecología del entorno mecánico del pie, antes que la linealidad taxonómica de su especiación. En efecto, 1) en los cuadrúpedos corredores rápidos, que necesitan dar "pasos firmes" sin saltar, el peroné está reducido a un osículo maleolar, que impide la rotación del pequeño pie o casco; 2) en los cavadores o nadadores, con pies libres y fuertes pero no rápidos, que no necesitan rotar, evertirse, ni lidiar con superficies rígidas de apoyo, ambos huesos están fusionados distalmente, y el peroné proximal libre, soporte de los músculos rotadores y eversores del pie, es robusto, con pobre flexión lateral (baja capacidad de almacenar energía); 3) en los saltadores rápidos, que tampoco necesitan rotar ni evertir el pie, pero deben acumular energía muscular para el salto, el peroné está también fundido distalmente con la tibia, pero su parte proximal libre es grácil y flexible y 4) en los arbóreos, o en los que deben operar rápido sobre terrenos irregulares, exigiendo amplia y potente movilidad del pie, el peroné es totalmente libre, dócil para flexionarse lateralmente y rotar, permitiendo tanto almacenar energía muscular para el trabajo del pie por arriba, como ampliar la excursión del tobillo por abajo. El caso extremo de este grupo (chitas) presenta una fusión central del peroné a la tibia, de modo que las mitades proximal y distal del peroné, libres, pueden adaptarse en forma independiente a ese doble desafío mecánico. Esta descripción original nuestra para Homo (momentos de inercia para flexión bajos para cada mitad del hueso, y altos al centro) responde a esta 4ª característica, propia de los carnívoros y de los monos antropoides, y sugiere hipótesis biomecánicas novedosas y atractivas.

**CL36. La diabetes mellitus experimental produce estrés nitrosativo y altera la vía paracelular de la absorción intestinal de calcio.****Rivoira MA, Corball LR, Rodríguez VA.***Laboratorio "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba).*

En un trabajo previo de nuestro laboratorio se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 1 experimental (D.m.1) inducida por estreptozotocina (STZ) produce estrés oxidativo intestinal en las primeras etapas de la enfermedad, lo que conduce a la inhibición de la absorción intestinal de calcio, alterando la vía transcelular del transporte del catión. El objetivo de este trabajo fue estudiar la vía paracelular del transporte del calcio y analizar si la D.m.1 induce estrés nitrosativo duodenal. Se utilizaron ratas Wistar machos de dos meses de edad a las que se les inyectó una sola dosis de 60 mg STZ/kg de peso corporal. Tanto las ratas STZ como controles se sacrificaron a los 30 días postratamiento. Las ratas se consideraron diabéticas cuando las glucemias resultaron superiores a 250 mg/dl. Se determinó por Western blots la expresión de claudina 2 y 12, proteínas involucradas en el transporte paracelular del calcio y la de sus respectivos genes por RT-qPCR. En mucosa duodenal se determinó el contenido de óxido nítrico (NO) con el reactivo de Griess y la expresión proteica de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) mediante análisis de Western blots. Los resultados revelaron que la expresión génica de claudina 2 en las ratas diabéticas fue más del doble en comparación con la de los controles, mientras que la expresión génica de claudina 12 fue similar en ambos grupos. La expresión proteica de claudina 2 y 12 aumentó en las ratas diabéticas a los 30 días posinducción. El contenido de NO fue similar en ambos grupos; sin embargo, la expresión proteica de iNOS fue mayor en las ratas diabéticas en comparación con la de las ratas controles. En conclusión, la D.m.1 experimental se acompaña no solo de estrés oxidativo sino también de estrés nitrosativo duodenal, alterándose la vía paracelular de absorción de calcio como un mecanismo compensatorio.

**CL37. ¿Cómo responden las células vasculares a fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis?****Campelo A<sup>1,2</sup>, Cutini P<sup>1,2</sup>, Cepeda S<sup>1,2</sup>, Sandoval MJ<sup>1,3</sup>, Rauschemberger MB<sup>1,2</sup>, Massheimer V.<sup>1,2</sup>***1. Cátedra de Bioquímica Clínica II, Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, INBIOSUR, Bahía Blanca. 2. CONICET. 3. Universidad Tecnológica Nacional-FRBB.*

La menopausia, estado endocrinometabólico caracterizado por altos niveles del estrógeno estrona (E1) en circulación, es una etapa en la cual existe alta prevalencia de patologías óseas y cardiovasculares. Teniendo en cuenta la estrecha relación fisiológica del eje óseo-vascular, es factible considerar la posibilidad de que algunos fármacos empleados en tratamientos de desórdenes óseos impacten en la regulación de la homeostasis vascular. Diferentes fármacos han sido diseñados para el tratamiento de la osteoporosis. Los SERMs, entre ellos el raloxifeno (Ral), son moduladores selectivos que ejercen su acción a través del receptor de estrógenos (RE). Otros compuestos como el bifosfonato alendronato (ALN) y el ranelato de estroncio (RnSr) utilizan otras vías de señalización para ejercer sus efectos farmacológicos. La biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), la proliferación y migración de células endoteliales (CE) y células musculares lisas vasculares (CMLV) son eventos que afectan la salud de los vasos sanguíneos. El objetivo del presente estudio fue evaluar, en tejido vascular, si estos fármacos antiosteoporóticos ejercen efectos moduladores sobre los procesos moleculares y celulares mencionados. Como sistema experimental se emplearon cultivos primarios de CE y CMLV o anillos de aorta (RAS) de ratas Wistar hembras tratados *in vitro* con Ral 10 nM, ALN 5  $\mu$ M o RnSr 1 mM. Demostramos que 15 min de tratamiento con Ral y ALN inducen aumentos significativos en la síntesis de NO, mientras que el tratamiento con RnSr no exhibe cambios en la producción del vasoactivo ( $0,45 \pm 0,15$ ;  $0,79 \pm 0,05$ ;  $0,81 \pm 0,09$ ;  $0,47 \pm 0,09$  nmoles de NO/ mg proteína, C; Ral; ALN; RnSr;  $p < 0,01$ ). Al evaluar los efectos sobre la proliferación de CE observamos que el SERM estimula el crecimiento celular mientras que el bifosfonato la inhibe significativamente ( $\uparrow 72\%$ ;  $\downarrow 45\%$  s/control Ral; ALN,  $p < 0,05$ ). Mediante ensayos de migración celular observamos que 48-72 h de tratamiento con Ral estimula la motilidad de CE



mientras que el ALN la inhibe y RnSr no induce cambios ( $212\pm 23$ ;  $345\pm 31$ ;  $190\pm 29$ ;  $216\pm 27$  células/cpo, C; Ral; ALN; RnSr  $p < 0,05$ ). La proliferación y migración de CMLV es un indicador del deterioro del tono vascular. Los tratamientos de 24 horas mostraron que el ALN y el RnSr, a diferencia del Ral, estimulan significativamente el crecimiento celular ( $\uparrow 110\%$ ;  $\uparrow 120\%$ ;  $\downarrow 51\%$  s/control, ALN; RnSr; Ral  $p < 0,01$ ). Los ensayos de *wound healing* mostraron que 72 horas de exposición al Ral inhibe la movilidad celular ( $\downarrow 47\%$  s/control,  $p < 0,01$ ). ALN y RnSr no mostraron cambios significativos con respecto al control. Estos resultados sugieren que, los fármacos antiosteoporóticos estudiados: a) ejercen efectos en forma diferencial sobre los parámetros moleculares y celulares estudiados; b) el ranelato es inactivo a nivel vascular. Desde el punto de vista de la homeostasis vascular, el RAL ejerce el efecto más beneficioso promoviendo la actividad endotelial y reduciendo la infiltración muscular. Por su parte, el ALN ejerce acciones duales favorables y de riesgo.

**CL38. Primera evidencia de que el signo de la adaptación de la rigidez estructural al uso mecánico puede invertirse en una o más regiones de un mismo hueso.**

**Cointry GR, Helge EW, Nociolino L, Ferretti JL, Rittweger J, Ireland A, Capozza RF.**

*Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC, UNRI/CONICET), Rosario, Argentina; Dept of Exercise & Sport Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania; Manchester Metropolitan University, Manchester, Reino Unido.*

El signo del control mecanostático de la estructura de un hueso podría invertirse, de rigidizante a flexibilizante, en función de su entorno mecánico. En el peroné humano, ese entorno podría variar con la rotación externa y/o eversión del pie. Para investigarlo, obtuvimos indicadores de masa cortical (área, CMO), rigidez tisular (vDMO cortical, vCtD), diseño seccional (momentos de inercia para flexión lateral y torsión (yMI, pMI) y rigidez estructural (yBSI, pBSI), escaneando (pQCT) cada 5% de la longitud tibial (sitios S5-S95) de 10 varones corredores de larga distancia y 10 controles sedentarios de 25-40 años, y de 24 mujeres futbolistas, 31 corredoras y 14 sedentarias de 20-47 años. El ajuste de las curvas de "distribución (MIs, y)/calidad (vCtD, x)" (d/c) obtenidas de cada sitio evaluó la eficacia del mecanostato como distribuidor del tejido en función del uso y la rigidez tisular del hueso. Los indicadores variaron de diferente modo en las mitades proximal y distal del peroné, y para cada deporte. En los varones y mujeres corredores, la mitad distal mostró mayor vCtD (varones,  $+2,3$  a  $+10,7\%$ ; ANOVA,  $p < 0,01$ ), pero similar masa cortical, y menores MIs y BSIs que sus controles, entre S20 y S45 (yMI, varones,  $-6,3$  a  $-40\%$ ,  $p < 0,001$ ), aunque de S5 a S15 no variaron, y sus curvas d/c fueron significativas en el extremo distal (S5-15) y hacia la mediodiáfisis (S40-45) ( $r = -0,40$  a  $-0,75$ ,  $p < 0,05$  a  $p < 0,001$ ), pero no hacia el centro de esa región (S20-35;  $r = -0,05$  a  $-0,35$ ). En la mitad proximal, la vCtD, la masa cortical y los MIs/BSIs no variaron, con curvas d/c significativas ( $r = -0,40$  a  $-0,75$ ,  $p < 0,05$  a  $p = 0,001$ ). En las mujeres futbolistas, en la mitad distal, la vCtD fue mayor que en las controles ( $+3,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), pero los MIs no cambiaron, mientras que en la mitad proximal, la vCtD fue similar al control, pero los MIs y BSIs fueron mayores (yBSI,  $+26,2\%$ ,  $p < 0,001$ ), con curvas d/c significativas (para yMI,  $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Hemos observado, en tibias de corredores, una menor vCtD (microdaño y remodelación excesivos), y mayores MIs/BSIs (Mx hacia la rodilla) que en sus controles, con relaciones d/c más ajustadas hacia la mediodiáfisis. En contraste, en el peroné de los "deportistas", la vCtD en general se mantuvo o creció ( $\zeta$ inhibición remodelatoria intracortical?), con cambios relativamente independientes de los MIs, específicos de región ósea y de tipo de deporte. En los corredores, su estructura cortical, aun con tejido rigidizado (mayor vCtD), se flexibilizó (menores MIs/BSIs) en la mitad distal y se rigidizó en su extremo. En las futbolistas, en vez de flexibilizarse la estructura distal, se rigidizó la proximal. Esto indica que 1) la mitad distal del peroné se flexibilizaría proximalmente cuando el ejercicio no exige amplia rotación lateral o eversión del pie (facilitando la ampliación articular para la flexión dorsal) y se rigidizaría distalmente (evitando la fractura por exceso de flexión lateral o torsión) y 2) la mitad proximal se flexibilizaría si el ejercicio exige acumulación de energía elástica para la musculatura del pie para saltar rápido, allí insertada (corredores), y se rigidizaría si exige fortaleza para rotar o evertir el pie (futbolistas). El distinto significado de las curvas d/c observado según el caso completa esta primera evidencia de un comportamiento opuesto (rigidizante/flexibilizante) del mecanostato en el control de la rigidez, en una misma o en 2 regiones distintas de un mismo hueso, en función de su entorno mecánico.

**CL39. Efecto de la ingesta de calcio sobre las interrelaciones entre el recambio óseo y el metabolismo energético en ratas genéticamente obesas.****Marotte C, Weisstaub A, Somoza J, Pita Martin de Portela ML, Zeni SN.***Laboratorio de Osteoporosis. Hospital de Clínicas, INIGEM (UBA-CONICET); Cátedra de Bioquímica General y Bucal. Facultad de Odontología (UBA). Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).*

Existen evidencias acerca de la interrelación entre tejido óseo, adiposo y páncreas a través de la osteocalcina (BGP), la insulina y la leptina. Se postula que la baja ingesta de calcio (Ca) modificaría esa interrelación aumentando la resorción ósea y la secreción de BGP. La obesidad también podría afectar la relación entre el metabolismo óseo y el funcionamiento pancreático inhibiendo el receptor osteoblástico para la insulina y la resorción ósea. Objetivo: evaluar, en ratas en crecimiento, genéticamente obesas IIMb/b (O), los cambios en las interrelaciones entre tejido óseo, adiposo e insulina por efecto de dietas bajas (BCa), normales (NCa) o altas (ACa) en Ca. Un grupo de ratas Wistar (W) alimentado con dieta NCa se utilizó como control (WNCa). Las ratas hembras adultas W y O fueron apareadas y alimentadas durante preñez y lactancia con dietas preparadas según las recomendaciones de AIN'93, variando solo el contenido de Ca (BCa, 0,2%; NCa, 0,5% y ACa, 0,9%). Las crías continuaron alimentadas "ad libitum" con la dieta materna desde el destete hasta los 50 días de edad (T50). Se registró el consumo de dieta y el peso corporal (PC) 3 veces/semana. A T50 se determinó: en suero, Ca (sCa), fósforo (sP), osteocalcina (BGP), *crosslaps* (CTX), glucosa e insulina; además, grasa total corporal, tejido adiposo perigonadal (PG%) y retroperitoneal (RP%). Los resultados de 10 ratas por grupo de W NCa, OBCa, ONCa y OACa (promedio± DE) fueron: sCa (mg/dl): 8,3±0,6b; 10,4±0,2a; 10,3±0,3a; 10,6±0,3a; sP (mg/dl): 8,2±1,0c; 11,9±0,7a; 10,5±0,6b; 10,9±0,4b; BGP (µg/ml): 840±106c; 514±60a; 375±46b; 739±191c; sCTX (ng/ml): 94±6d; 70±4a; 83±7 b; 69±13a; insulina (ng/ml): 0,14±0,02d; 6,9±1,2a; 4,1±0,8b; 1,9±1,3c; Glucosa (mg/dl): 99±21c; 252±49a; 152±69b; 112±62c; grasa corporal (g/100 PC): 10,4±1,8c; 15,9±1,5<sup>a</sup>; 13,1±2,2b; 12,6±2,2c; (PG+RP)%/PC: 1,32±0,47d; 5,34±0,24a; 4,36±0,48b; 3,77±0,46c. Letras diferentes indican p<0,05 (ANOVA-Multiple test). Los 3 grupos O presentaron: valores superiores de sCa y sP que WNCa; sCa no presentó diferencias entre los 3 grupos O, pero sP fue mayor en OBCa que en ONCa y OACa. El grupo OBCa presentó los mayores valores de insulina, glucosa, grasa corporal y (PG+RP)%/PC. En cambio, sCTX fue similar en OBCa y OACa, a la vez que menor vs. ONCa y control. Por su parte, OACa presentó BGP valores similares a WNCa y superiores a OBCa y ONCa. La grasa corporal y (PG+RP)%/PC en ratas O correlacionaron inversamente con el contenido de Ca de la dieta: en los 3 grupos O se observaron valores significativamente superiores a WNCa. Conclusión: la ingesta de Ca modificó la interrelación entre tejido óseo, adiposo y páncreas a través de la osteocalcina (BGP) e insulina en ratas genéticamente predispuestas a la obesidad. UBACyT20020100100320/2011.

**CL40. Qué pasa en el peroné cuando el mecanostato duerme. Estudio tomográfico en parapléjicos crónicos por sección medular (PSM).****Ireland A, Rittweger J, Cointry GR, Nocciolino L, Ferretti JL, Capozza RF.***German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania; Manchester Metropolitan University, Manchester, Reino Unido; Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), UNR/CONICET, Rosario, Argentina.*

Hemos demostrado que la PSM reduce mucho los indicadores tomográficos de masa (área, CMO), rigidez tisular (vDMO cortical, vCtD=CMO/área) y diseño cortical (momentos de inercia para flexión lateral y torsión: yMI, pMI) y la rigidez estructural diafisaria (*Bone Strength Indices*, yBMI, pBMI) a lo largo de toda la tibia, pero afecta mucho menos el peroné. Este estudio analiza la distribución diferencial del daño estructural peroneo a lo largo del hueso (*scans* seriados de pQCT tomados a cada 5% de su longitud, numerados S5-S95 de tobillo a rodilla, reduciendo el umbral de atenuación (UA) del usual 0,71 a 0,65 g/cm<sup>3</sup>, es decir, aumentando el número de píxeles "corticales" con menor densidad) en 9 hombres de 25-44 años con PSM de 18±7 años vs. 9 controles etarios/antropométricos sanos. Los resultados se evaluaron en función del grado de afectación del



mecanostato óseo, evaluado por el ajuste estadístico de las curvas negativas de “distribución (MIs)/calidad (vCtD)” (d/c). La vCtD estima la rigidez tisular cuando la porosidad es normal, pero si esta aumenta (como ocurre en la PSM, o cuando se reduce el UA del *scan*), se transforma correlativamente en un indicador de masa (como la vDMO trabecular), y las curvas d/c pasan respectivamente a estimar una relación de “distribución/masa” (d/m), cambiando su signo, de negativo a positivo, y dejan de indicar *per se* el estado del mecanostato. La PSM no modificó los indicadores de masa y rigidez del tejido, ni del diseño ni la rigidez de las diáfisis a la flexión y torsión. El test de ANOVA factorial aplicado a todos los indicadores resultó no significativa entre grupos, pero sí entre sitios (valores variables a lo largo del hueso, respetando el patrón normal, sin efectos del tratamiento) en todos los casos. Las relaciones d/c mostraron cambios significativos. Las curvas d/c de los controles fueron negativas significativas en ambos extremos y en la mitad proximal (S10-15 y S50-85;  $r = -0,35$  a  $-0,85$ ,  $p < 0,05$  a  $p < 0,001$ ) y no significativas o positivas (es decir, representaron relaciones d/m no homeostáticas) en S20-S45. Pese a este último fenómeno, la distribución de los coeficientes  $r$  a lo largo del hueso aproximó el patrón normal observado en individuos sedentarios sanos empleando el UA usual. Las curvas de los pacientes fueron no significativas en S20-35, o positivas en los otros sitios, con un perfil opuesto de distribución de sus coeficientes  $r$  a lo largo del hueso respecto del observado en los controles. Llamativamente, y confirmando la observación previa, la PSM no deterioró significativamente la masa, la mineralización ni el diseño corticales ni la rigidez estructural diafisaria del peroné como lo hizo en la tibia, quizá por la mucho mayor participación tibial en el soporte compresivo del peso, ausente en estos casos. El comportamiento anómalo de las curvas “d/c” en la PSM (asimilables a curvas d/m, y sin correlato biomecánico en ningún sitio) reflejaría la ausencia del tipo de control mecanostático del diseño óseo que sabemos se manifiesta en el hueso normal, seguramente por la obvia carencia de estímulo mecánico. El mantenimiento del patrón general normal del diseño peroneo en estas condiciones, con valores máximos de MIs y de BSIs hacia el centro del hueso (que puede proponerse que facilitaría la adaptación biomecánica independiente de las mitades proximal y distal que mostramos en otro trabajo), sugiere un origen morfogénético, antes que biomecánico, de esa particularidad del hueso.

#### **CL41. Evaluación de la densidad ósea mineral en mandíbulas, columna vertebral y tibias de ratones nod con síndrome de Sjögren.**

**Busamia B, Gobbi C, Fontana S, Centeno V, Mariani M, Marquechiani S, Belletti M, Albiero E, Yorio M.** *Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba (UNC); Cátedra de Medicina II, Hospital Córdoba (UNC); Unidad de Reumatología, Cátedra de Medicina I-II Hospital Córdoba (UNC); Facultad de Ciencias Químicas (UNC); Servicio de Radiología.*

Introducción: el modelo de ratones NOD, para desarrollar diabetes experimental, produce concomitantemente una alteración en las glándulas submandibulares y lacrimales. Histopatológicamente se desarrolla una afección equivalente al síndrome de Sjögren (SS) humano. Hasta este momento no se han encontrado datos en la bibliografía sobre afecciones óseas en SS. Objetivo: evaluar la densidad mineral ósea en huesos mandibulares, columna vertebral y tibia en ratones no obesos diabéticos con síndrome de Sjögren (NOD-SS) en relación con ratones controles (C) C57. Materiales y método: se utilizaron ratones hembras NOD-SS y controles C57 cuidados en condiciones de laboratorio específicas libres de patógenos en el bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. A los 4 meses de edad (peso  $80 \pm 10$  g), los animales fueron anestesiados con solución de ketamina/xilacina. Se midió la densidad mineral ósea (DMO) con un densitómetro marca Hologic Discovery W QDR 4500w. Valores de exposición: Rx de energía dual (DEXA) con cámara de ionización. Se colocaron los ratones en posición de decúbito ventral con la cola extendida, pero sin incluirla en el estudio. El análisis se realizó mediante el “bone map” de la zona ósea por estudiar, delimitada con “vertebral lines” en 5 sectores: mandíbula, columna completa, tibias, epífisis tibial derecha y epífisis tibial izquierda. El análisis estadístico fue realizado por componentes de la varianza (Anova-Test). Resultados: se observó una variación significativa entre las regiones óseas en cada grupo experimental, y una disminución significativa de DMO en los valores de las tibias de ratones NOD SS vs. C57. La zona de la epífisis de la tibia

izquierda mostró una disminución de la DMO estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en comparación con los otros huesos estudiados. Conclusión: este estudio demuestra que hay afección ósea tibial en ratones NOD con SS, resultados que se correlacionan con estudios histológicos preliminares de la zona de la metáfisis ya presentados (SAIO 2014). Es necesario avanzar con la correlación anatomopatológica y profundizar el estudio de estos hallazgos.

#### **CL42. Evaluación de los niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.**

**Brance ML<sup>1,2</sup>, Brun LR<sup>2</sup>, Berbotto G<sup>3</sup>, Berbotto L<sup>3</sup>, Palatnik M<sup>1</sup>, Sánchez A<sup>4</sup>.**

1. Centro de Reumatología, Rosario. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas (UNR). 3. Servicio de Reumatología, Hospital Escuela Eva Perón, Baigorria. 4. Centro de Endocrinología, Rosario.

La vitamina D presenta efectos inmunomoduladores dentro de sus múltiples funciones. Numerosos trabajos se han publicado sobre los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR). El resto de las enfermedades reumatológicas han sido menos estudiadas. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes adultos con enfermedades reumatológicas autoinmunes. Se realizó un estudio descriptivo observacional mediante la revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de AR, LES, espondiloartropatías, vasculitis, síndrome de Sjögren, síndrome de superposición, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo comparado con una población control. Criterios de exclusión: menores de 18 años, embarazadas, presencia de otra enfermedad inmunológica, malabsorción intestinal, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedades oncológicas. La determinación de 25OHD total se determinó por quimioluminiscencia. Ningún paciente recibía suplemento de vitamina D. Resultados: los resultados se expresan como medias $\pm$ EE. La comparación de los resultados se realizó utilizando el test de Kruskal-Wallis, posttest de Dunn. Se estudiaron 75 pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune las cuales fueron subclasificadas en 3 grupos: LES y otras colagenopatías ( $n=23$ ), espondiloartropatías ( $n=7$ ) y AR ( $n=45$ ). Como grupo control se incluyeron 45 pacientes de edad e índice de masa corporal similar que no presentaban enfermedades reumatológicas. Los resultados se muestran en el siguiente orden: grupo control, LES y otras colagenopatías, espondiloartropatías y AR. La edad promedio (años) fue  $54,8 \pm 1,7$ ,  $56,0 \pm 3,6$ ,  $47,7 \pm 5,6$  y  $56,2 \pm 1,7$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en IMC:  $27,16 \pm 0,90$ ,  $26,26 \pm 1,0$ ,  $27,19 \pm 2,15$ ,  $26,12 \pm 0,72$ ; calcemia (mg/dl)  $9,43 \pm 0,07$ ,  $9,07 \pm 0,07$ ,  $9,35 \pm 0,35$ ,  $9,27 \pm 0,08$ ; fosfatemia (mg/dl):  $3,54 \pm 0,09$ ,  $3,65 \pm 0,11$ ,  $3,83 \pm 0,21$ ,  $3,34 \pm 0,08$ . Solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de FAL (UI/l) (Kruskal-Wallis, posttest Dunn,  $p < 0,0001$ ); fueron mayores en el grupo con AR vs. control, y AR vs. LES y otras colagenopatías:  $99,4 \pm 8,6$ ,  $143,7 \pm 12,5$ ,  $123,0 \pm 21,3$ ,  $178,8 \pm 11,2$ . Si bien los cuatro grupos presentaron niveles de hipovitaminosis D ( $26,35 \pm 1,92$  ng/ml,  $19,73 \pm 1,19$  ng/ml,  $15,54 \pm 1,84$  ng/ml,  $19,53 \pm 0,86$  ng/ml) se hallaron diferencias significativas entre los grupos (Kruskal-Wallis, posttest Dunn,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes con AR y los pacientes con espondiloartropatías mostraron menores niveles de 25OHD que el grupo control. Conclusión: en este trabajo todos los pacientes con patologías reumatológicas estudiadas presentaron niveles de hipovitaminosis D. Si bien la población control también presentó insuficiencia de vitamina D, esta fue significativamente más baja en los pacientes con AR y espondiloartropatías. La suplementación con vitamina D ha demostrado mejorar la enfermedad en modelos murinos de AR y LES, y, en pacientes con AR, ha demostrado mejorar la actividad de la enfermedad. Pero se necesitan estudios posteriores a fin de evaluar los niveles de 25OHD en pacientes suplementados y correlacionarlos con la enfermedad de base.



**CL43. Tratamiento secuencial con bifosfonatos y ranelato de estroncio: histomorfometría dinámica y biomecánica de huesos largos en ratas ovariectomizadas.****Rodas JA, Díaz DH, Bozzini C<sup>1</sup>, Mandalunis PM, Escudero ND.***Cátedra de Histología y Embriología y 1. Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.*

El tratamiento prolongado con agentes anticatabólicos, como los bifosfonatos, y los efectos adversos poco frecuentes pero severos como la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas atípicas hizo surgir la necesidad de alternativas para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Si bien en el año 2013, debido a la aparición de efectos cardiovasculares graves se revaluó el riesgo-beneficio de la utilización del ranelato de estroncio, se lo sigue utilizando con seguridad siguiendo sus nuevas indicaciones y contraindicaciones. Son escasos los estudios en la bibliografía que comparan *in vivo* el efecto del tratamiento secuencial de bifosfonatos y ranelato de estroncio (RSr). Por ello, y para continuar con investigaciones previas de nuestro laboratorio, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar en huesos largos el efecto de ambos fármacos administrados secuencialmente en animales ovariectomizados. Materiales y métodos: se utilizaron 32 ratas Wistar hembras de dos meses de edad. En el día 0 de experiencia todas fueron ovariectomizadas. El día 30 se comenzó con la administración de alendronato (ALN) en una dosis de 0,3 mg/kg/semana o vehículo durante 8 semanas. Una semana después de la administración de la última dosis de ALN o vehículo (semana 9), se inició la administración de RSr en el agua de bebida durante 4 meses en una dosis de 290 mg/kg/día; los grupos control recibieron solo agua corriente. Así, los grupos experimentales conformados fueron: G1: ALN+RSr, G2: ALN+AGUA, G3: VEH+RSr y G4: VEH+AGUA. Todos los animales recibieron 30 mg/kg de oxitetraciclina y 10 mg/kg de calcein *blue* dos semanas y dos días previos al sacrificio respectivamente. Los animales fueron eutanasiados a los 7 meses de experiencia. Se les extrajeron la tibia izquierda y fémur derecho. La tibia fijada en formol *buffer*, incluida en metacrilato de metilo y procesada para la obtención de cortes transversales a nivel de la diáfisis, se utilizó para el estudio del parámetro de histomorfometría dinámica mineral *apposition rate* (MAR) y el espesor cortical (Ct.Th). El fémur fue utilizado para la realización del test biomecánico de tres puntos para determinar la rigidez diafisaria (Wydy), carga elástica límite (Wy) y carga de fractura (Wf). Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el test de ANOVA y el test de Bonferroni de comparaciones múltiples. Los datos se hallan expresados como media y desvío estándar. Resultados: tibia: MS (%): G1: 0,19±0,08; G2: 0,17±0,08; G3: 0,14±0,06; G4: 0,22±0,05; p<0,05 (3vs4); Ct.Th: G1: 545,6±32,1; G2: 454,1±47,2; G3: 534,1±55,8; G4: 522,6±33,9; p>0,05. Fémur: Wydy(N/mm): G1: 398,8±50,1; G2: 421±36,7; G3: 384,8±47,5; G4: 317,4±70,2; p<0,01 (1vs4, 2vs4, 3vs4); Wy(N): G1: 111±17,8; G2: 116,1±30,1; G3: 104,8±12,4; G4: 78,4±14,3; p<0,05 (1vs4, 2vs4, 3vs4); Wf(N): G1: 171,9±32,4; G2: 178±30,7; G3: 169,1±15,7; G4: 134±24,1; p<0,05 (2vs4, 3vs4). Conclusión: en concordancia con hallazgos previos en hueso esponjoso subcondral, en nuestro modelo la combinación de ALN con RSr es tan eficaz como el efecto residual del ALN y la administración aislada de RSr para mejorar las propiedades biomecánicas de los huesos. Los datos obtenidos en el presente estudio indicarían, además, que el RSr no tendría un efecto anabólico sino que mejoraría la calidad del material óseo. UBACyT 20020120100190BA, Vet M Lewicki, Prof Dr RL Macchi, GADOR SA.

**CL44. Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab.****Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo P, Maffei L, Premrou V, Sarli MA, Rey P, Larroudé MS, Brance ML, Galich AM, Vega E, Zanchetta MB, Fariás V, Moggia MS, Pavlove MM, Karlsbrum S.***Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis.*

Varios estudios previos han demostrado que tanto el ranelato de estroncio (RSr) como el denosumab (Dmab) son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, ya que reducen la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Asimismo, el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) ha sido es-

tudiado en forma reciente en nuestra población para cada fármaco en forma individual. En ambos casos se observó un aumento significativo al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas. Sin embargo, los porcentajes de cambio fueron diferentes; para RSr (n=441) el porcentaje de cambio fue 3,73% en columna lumbar (CL), 2,00% en cuello femoral (CF) y 1,54% en cadera total (CT), mientras que para Dmab (n=285) los porcentajes fueron mayores: CL = 5,95%, CF = 4,60% y CT = 3,91%. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar en forma comparativa la respuesta densitométrica al año de tratamiento con una y otra droga. Para ello se utilizaron los registros de 285 pacientes posmenopáusicas tratadas con Dmab por 1 año y 441 pacientes tratados con RSr por igual lapso. Se incluyeron solamente aquellas pacientes que antes del tratamiento con RSr o Dmab habían recibido bifosfonatos (BF). De cada paciente se analizó el porcentaje de cambio en la DMO al año de tratamiento y se clasificaron como respondedoras aquellas que mostraron un cambio porcentual >3%, y como no respondedoras las pacientes en las que se observó un cambio porcentual inferior al 3%. Se incluyeron 350 registros de pacientes tratadas con RSr (91 pacientes fueron excluidas debido a que habían recibido RSr como única droga o habían recibido teriparatida previamente). Se halló en CL 51,24% de respondedores y 48,76% de no respondedores; en CF 37,86% de respondedores y 62,14% de no respondedores y en CT 28,71% de respondedores y 71,29% de no respondedores. En el caso de Dmab se incluyeron 180 registros de pacientes tratadas (105 pacientes fueron excluidas debido a que habían recibido Dmab como única droga o habían recibido RSr o teriparatida previamente). Se halló en CL 66,94% de respondedoras y 33,06% de no respondedoras; en CF 71,43% de respondedoras y 28,57% de no respondedoras y en CT 51,72% de respondedoras y 48,28% de no respondedoras. La comparación entre RSr y Dmab se analizó a través de la prueba de chi<sup>2</sup>; de ello resultó significativamente mayor el porcentaje de respondedoras a Dmab en las 3 regiones evaluadas (CL p=0,0030; CF p<0,0001; CT p=0,0002). Conclusión: en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas previamente con BF, el Dmab produjo incrementos densitométricos significativamente mayores que el RSr, y el porcentaje de pacientes respondedoras fue mayor con Dmab que con RSr.

#### **CL45. Regeneración tisular ósea mediante el implante de matriz obtenida por técnicas de ADN recombinante.**

**Coletta DJ<sup>1,2</sup>, Ibáñez Fonseca A<sup>1,3</sup>, Missana LR<sup>1,4,5</sup>, Bumaguin GE<sup>2</sup>, Vitelli EJ<sup>2</sup>, Garbino F<sup>2</sup>, Zabalza F<sup>2</sup>, Amavet C<sup>2</sup>, Aimone M<sup>2</sup>, Jammal MV<sup>4,5</sup>, Alonso M<sup>3</sup>, Rodríguez-Cabello JC<sup>3</sup>, Feldman S<sup>2</sup>.**

1. *Ex-aequo*. 2. LABOATEM, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. 3. BIOFORGE Research Group, University of Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, España. 4. PROIMI-CONICET. Tucumán. 5. Facultad de Odontología (UNT). Tucumán. Argentina.

La ingeniería de tejidos aplicada a la regeneración ósea pretende, frente a la pérdida del tejido, promover la regeneración del mismo de novo a partir del implante de matrices biodegradables. Se investigó si, frente a una lesión osteofemoral de conejos, el implante de matrices “recombinámeros de tipo elastina” (ELRs, según sus siglas en inglés *Elastin-like recombinamers*) promoverían la regeneración del tejido dañado. Se obtuvieron ELRs mediante estrategias de ADN recombinante en *Escherichia coli* (cepa BL21 [DE3, NOVA-GEN]). Transformadas con un vector de expresión derivado del plásmido pET-25(+), que contiene genes que codifican para ELRs. Estos han sido diseñados genéticamente con el fin de conferir bioactividad al material: se les ha unido la secuencia RGD para la adhesión celular, la secuencia que codifica para proteína morfogenética ósea 2 (BMP- 2) y un dominio de reconocimiento por elastasa. Paralelamente, el cambio de algunos aminoácidos permitió obtener un hidrogel que es soluble a -4 °C, pero gelifica a T° ambiente. Hemos desarrollado previamente un modelo de lesión femoral medial distal de 6 mm de diámetro en conejos hembras de la línea New Zealand. Siete conejos de la misma línea y edad recibieron a posteriori de idéntica lesión, 100 µl de ELRs, con jeringas estériles previamente refrigeradas (después de redissolver ELRs liofilizados en PBS estéril con agitación a -4 °C durante 24 horas.), todo bajo estrictas normas internacionales de anestesia y tratamiento del dolor. Inmediatamente de colocado en el sitio de la lesión, se observó gelificación, previa a la sutura de la herida. Los animales mostraron inmediata recuperación sin observarse alteraciones clínicas respecto de sus pares controles (TA, estado general, alimentación, movilidad del miembro), todo lo cual



fue controlado hasta 3 meses posimplante, momento de su sacrificio. Se realizaron estudios radiológicos para considerar la zona exacta del implante. Varios estudios tomográficos con equipo Toshiba Alexión de 16 detectores, con algoritmo de reconstrucción ósea y reformato multiplanar y 3D de las muestras óseas obtenidas post mórtem mostraron: en la superficie de la región distal metafisioepifisaria, en la cortical medial, en 6 de las 7 muestras evaluadas, un cierre total del defecto cortical, identificándose en la cuarta muestra de izquierda a derecha la persistencia de un defecto de 1 mm de diámetro en el sitio de lesión, en uno solo de los cortes. En el resto de los cortes, se observó una completa restauración del hueso en las zonas implantadas. Las muestras se sometieron a procesamiento histológico de rutina, previo a su descalcificación con solución morse modificada. Los cortes seriados (5 $\mu$ ) se colorearon con H&E y se analizaron con microscopio óptico. Los resultados obtenidos demuestran áreas gruesas de hueso pagetoide neoformado, rica en canales vasculares, alrededor de restos del material implantado. Entre los restos de ELRs se observaron áreas granulares mineralizadas, que adoptaban formas variadas, tapizadas de células similares a osteoblastos. Alejadas del contorno óseo, alrededor de ELRs, en médula hematopoyética, se observaron escasas trabéculas óseas, recubiertas de varias capas de osteoblastos y con presencia de osteocitos prominentes. Este trabajo muestra resultados inéditos de regeneración tisular *in vivo*, mediante el empleo de matriz biodegradable obtenida por técnicas de ADN recombinante, potenciada probablemente por la acción *in situ* de BMP-2.

#### **CL46. Estudio comparativo de la absorción neta de calcio con dos formulaciones farmacológicas diferentes de carbonato en mujeres posmenopáusicas.**

**Mastaglia SR<sup>1</sup>, Watson D<sup>1</sup>, Somoza J<sup>1</sup>, Gainotti R<sup>2</sup>, Brito G<sup>1</sup>, Oliveri B<sup>1,2</sup>.**

1. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). CONICET-UBA. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina. 2. Mautalen, Salud e Investigación.

La suplementación de calcio administrado solo o asociado a medicación específica para el tratamiento de la osteoporosis es fundamental para reducir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la tasa de adherencia a los suplementos de calcio es baja, principalmente debido a la baja tolerancia. Son necesarias nuevas formulaciones con similar efecto pero con mayor tolerancia. Objetivo: comparar la tasa de absorción neta de calcio (Ca), entre dos diferentes formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio (FFCa) en mujeres posmenopáusicas. Materiales y métodos. Población: 11 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio ( $X \pm DS$ ) de 58,9 $\pm$ 3 años y un índice de masa corporal (IMC) 25,1 $\pm$ 2 kg/m<sup>2</sup>. Criterios de inclusión: edad: 55-65 años, menopausia >5 años y ausencia de osteoporosis (definida por un *T-score*  $\leq$ -2,5 en columna lumbar y/o fémur total o antecedentes de fracturas por fragilidad ósea). Criterios de exclusión: cualquier condición médica o medicación que afecte el metabolismo mineral. Diseño: estudio piloto comparativo, randomizado, abierto, cruzado, prospectivo, de calcio en emulsión vs. comprimidos. Intervención: las participantes realizaron un laboratorio basal para descartar alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Posteriormente fueron randomizadas en dos grupos para recibir en dos periodos diferentes FFCa (500 mg): comprimido vs. emulsión con una suplementación previa de vitamina D<sub>3</sub> y un período de adaptación para cada formulación (4 semanas). Se estudiaron la prueba de inhibición de parathormona (PTH) y el área bajo la curva (ABC) de calcio. Las muestras de sangre fueron basal (después de 12 h de ayuno) y 1, 2 y 3 horas después de la administración del FFCa asignado. Las muestras de orina (2 h) fueron tomadas basal, 2 horas y 4 horas después de la administración de FFCa. Determinaciones bioquímicas: suero: calcio (absorción atómica), fósforo (colorimétrico), albúmina (colorimétrico), 25-hidroxivitamina D (RIA) y PTHi (ECLIA). En orina: calciuria/creatininuria (absorción atómica). Se evaluaron tolerancia y preferencias a través de un cuestionario. Análisis estadístico: se realizó con un procesador SPSS 19.0 (Inc, Chicago, IL, USA). Se aplicó el método de los trapecios para calcular el ABC de la concentración de calcio (R Development CoreTeam [2008].<http://www.R-project.org>). Se utilizó un Anova con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. Resultados: la mayor inhibición de PTH se observó

2 horas después de la administración FFCa (comprimidos 38,2% vs. emulsión 36,7%;  $p=ns$ ). El análisis de ABC0-3 h fue similar en ambos grupos [ABC0-3 h (Log): comprimidos 3,35; IC95%: 3,32; 3,37 vs. emulsión 3,36; IC95%: 3,33; 3,38] con IC90% 97,6; 101,4%. En cuanto a preferencias 6/11 participantes prefirieron el FFCa en emulsión y 5/11 en comprimidos. En cuanto se preguntó sobre la tolerancia 5/11 dijeron haber tolerado mejor el FFCa en comprimidos que emulsión, 4/11 la emulsión que el comprimido y 2/11 refirieron presentar buena tolerancia con ambos FFCa. Conclusiones: en esta muestra poblacional, la tasa de absorción neta intestinal, preferencias y tolerancia fueron similares con ambas formulaciones. Estos datos serían útiles en la práctica clínica si favorecieran utilizar cualquier de las dos formulaciones según la preferencia y tolerancia individual de cada paciente permitiendo una mayor adherencia a la suplementación de calcio con mayor eficacia terapéutica.

**CL47. El ácido ursodeoxicólico bloquea la inhibición de la captación de calcio producida por deoxicolato de sodio en enterocitos maduros.**

**Marchionatti AM, Rodríguez VA, Rivoira MA, Pérez AV, Tolosa de Talamoni NG.**

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

Los ácidos biliares (AB) primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y transportados al intestino donde, por acción enzimática de la flora intestinal, se transforman en secundarios. El ácido deoxicólico o su sal sódica, el deoxicolato de sodio (NaDOC), es el principal AB secundario en los seres humanos. En el colon, también por acción bacteriana, se forma el ácido ursodeoxicólico (UDCA), considerado AB terciario. En trabajos previos de nuestro laboratorio se demostró que el NaDOC inhibe la absorción intestinal de  $Ca^{+2}$  mediante estrés oxidativo y desencadenamiento de la vía intrínseca de la apoptosis (Rivoira y cols., Comp. Biochem. Physiol, 2012), mientras que el UDCA favorece la absorción intestinal de  $Ca^{+2}$  (Rodríguez y cols., Archives of Biochem. Biophys, 2013). El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de NaDOC y UDCA, individual y conjunto, sobre la captación de  $Ca^{+2}$  en enterocitos con distinto grado de diferenciación y los posibles mecanismos involucrados. Además, se analizó el efecto de dichos AB sobre la expresión génica, proteica y la actividad de moléculas de la vía extrínseca de la apoptosis y la participación del estrés nitrosativo. Se utilizaron ratas Wistar machos adultas ( $n=6$  por grupo): 1) controles, 2) tratadas con NaDOC (10 mM), 3) tratadas con UDCA (60  $\mu$ g/100g de peso corporal) y 4) tratadas con NaDOC+UDCA, por vía luminal durante 30 minutos. Los enterocitos con distinto grado de maduración se obtuvieron por estimulación mecánica y la captación de  $Ca^{+2}$  se realizó mediante el uso de  $Ca^{45}$ . La expresión génica de FAS y FASL se cuantificó por PCR en tiempo real. La expresión proteica de FAS, FASL, procaspasa-8, caspasa-8 y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se analizó por Western blot. La actividad de caspasa 3 y el contenido de óxido nítrico (NO) se midieron por espectrofotometría. Los resultados obtenidos se analizaron mediante ANOVA y el test de Bonferroni como prueba *post-hoc*. Los resultados indican que la captación de  $Ca^{+2}$  fue menor en los enterocitos maduros tratados con NaDOC y mayor en los enterocitos maduros tratados con UDCA en comparación con los controles. Los enterocitos maduros tratados con ambos AB presentaron valores similares a los de los controles. Los diferentes tratamientos no produjeron diferencias en la captación de  $Ca^{+2}$  en enterocitos inmaduros. La expresión proteica de Fas, FasL y caspasa-8 aumentó con NaDOC, mientras que la procaspasa-8 disminuyó con dicho tratamiento y la expresión génica de FAS y FASL no fue afectada. El tratamiento con NaDOC aparentemente produce estrés nitrosativo ya que hay incremento en la expresión proteica de iNOS y en el contenido de NO. En conclusión, NaDOC disminuye la absorción del catión porque inhibe la captación de  $Ca^{+2}$  en enterocitos maduros debido, al menos en parte, a que estimula la vía extrínseca de la apoptosis y el estrés nitrosativo. Por el contrario, UDCA bloquea la apoptosis en enterocitos maduros y previene los efectos adversos del NaDOC impidiéndose así la inhibición de la absorción intestinal del catión.

**CL48. Relaciones entre las masas ósea, magra y grasa (DXA) en lactantes adolescentes, y efectos de la suplementación cálcica.****Mansur JL, Noccioolino L, Cointry GR, Ferretti JL, Capozza RF.***Centro de Endocrinología y Osteoporosis de La Plata y Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), UNR/CONICET, Rosario.*

La lactancia reduce el contenido mineral óseo (CMO) y la masa grasa (MG), pero no cambia la masa magra (MM) del cuerpo entero. El hipoestrogenismo concomitante alteraría la relación CMO/MM por bajar el umbral de deformación tisular para el disparo de la remodelación perdedora de masa ósea por el mecanostato, con resultado incierto sobre la proporción CMO/MM. Para describir mejor esa situación, poco analizada en primíparas jóvenes, este estudio analiza las relaciones entre CMO, MM y MG en lactantes adolescentes, con dieta libre por 1 año posparto (n=24, Grupo 1, G1) o reforzada con tortas que contenían lácteos por 6 meses (n=19, G2), o tratadas con suplemento de citrato de Ca (1 g/d) que aseguraba más de 1500 mg/d de aporte (n=18, G3) por 6 meses. En G1 se midieron CMO, MM y MG y DMO de columna lumbar (CL), cuello femoral y cadera total, al parto y a los 3, 6 y 12 meses de lactancia. Los G2 y G3 se midieron solo al parto y a los 6 meses. Para todas se calcularon los Z-scores de la relación CMO/MM según cartas de referencia (*OP Int*, 2005). En G1 la edad fue de 15,1±0,7 años. En G2+G3 fue de 16,5±1,4 años, y pesaban en promedio 4,8 kg menos que las de G2+G3. En G1, en todo el año, la DMO cayó en cadera pero mejoró en columna (ANOVA, p<0,001) y los Z-scores de CMO/MM cayeron en forma continua a alrededor de -0,7 (ANOVA, p<0,05) a los 6 y 12 meses. En G2 los Z-scores de CMO/MM también cayeron a ese valor a los 6 meses (p<0,05); pero no en G3, que los mantuvo en el valor de referencia (p n.s. vs. Z-score cero). Solo G3 mostró correlaciones significativas entre las diferencias en las masas medidas a los 6 meses en relación con el parto: negativa para  $\Delta$ MG (y) vs.  $\Delta$ MM (x; p<0,05) y para  $\Delta$ CMO (y) vs.  $\Delta$ MM (x); p<0,01) y positiva para  $\Delta$ CMO (y) vs.  $\Delta$ MG (x; p<0,05). Esto sugiere que, en estas mujeres, si no se garantiza el aporte cálcico necesario para neutralizar el balance, la proporción antropométrica entre CMO y MM se reduce significativamente, y las relaciones entre masas desaparecen. La explicación de este hallazgo puede ser compleja. Los resultados sugieren que la lactancia reduce MG y CMO (no MM) y la proporción CMO/MM, y deteriora las relaciones naturales entre CMO, MM y MG, quizá por efectos primarios independientes sobre huesos, grasa y músculos, en forma sensible a la suplementación cálcica. El uso muscular consumiría MG, sin relación con el estado estrogénico, pero la masa ósea dejaría de depender de la muscular por la perturbación del mecanostato por el hipoestrogenismo. La masa ósea pasaría a depender del peso para portar (MG) y del uso (no de la masa) de la musculatura para moverlo. Quizá por eso (o por diferencias de proporción cortical/trabecular), la DMO cae en cadera (relevada del peso del feto) y mejora en columna (sobrecargada al portar al niño sentada), pero estos cambios regionales no serían evidentes en el CMO del cuerpo entero. Es difícil explicar por qué el suplemento cálcico evita la pérdida de MG y resulta "permisivo" sobre la asociación positiva entre MG y MM y la relación negativa entre CMO y MM (que dependería del peso), conservando la relación CMO/MM "pura". De todos modos, el estudio sugiere, con argumentos originales, que 1) el suplemento cálcico bien reglado parece beneficioso en estos casos y 2) conocer la proporción CMO/MM permitiría estimar cuánto aproxima el estado general de la lactante a la situación ideal en la que se manifiestan todas las relaciones naturales analizadas aquí.

**CL49. Efecto de fitoestrógenos en la proliferación y migración de células normales y tumorales. Vías de señalización involucradas.****Lezcano V, Morelli S.***Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR). Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.*

Existe una tendencia global al uso de compuestos bioactivos naturales, como los fitoestrógenos, presentes en gran variedad de alimentos que poseen numerosos efectos saludables, entre los que se destacan

efectos anticancerígenos, antioxidantes y cardiovasculares. Las isoflavonas como la genisteína (GEN) y los flavonoles como la quercetina (QUE) son polifenoles con una gran similitud estructural a los estrógenos humanos. En el presente trabajo se estudian los efectos de los fitoestrógenos GEN y QUE en células receptor de estrógeno positivas: preosteoblásticas normales de calvaria de ratón (MC3T3) y células tumorales de cáncer mamario humano (MCF-7). La migración celular es un proceso importante en la cicatrización, colocación de implantes, reparación de fracturas, respuesta inmunitaria, entre otros. Los errores durante este proceso tienen consecuencias patológicas, entre ellas la formación de tumores y metástasis. Para estudiar el efecto de QUE y GEN en la migración de MCF-7 y MC3T3 se utilizó el ensayo de reparación de la herida. Los resultados muestran que, en células preosteoblásticas normales, GEN estimula la reparación de la herida en forma dosis-dependiente con un porcentaje de cierre a las 24 horas de tratamiento del  $40,98 \pm 4,39\%$ ;  $59,86 \pm 1,85\%$  ( $p < 0,01$ ) y  $78,95 \pm 4,82\%$  ( $p < 0,01$ ) para control,  $0,01 \mu\text{M}$  y  $1 \mu\text{M}$ , respectivamente. Además, QUE induce el cierre y la reparación de la herida, sin diferencias significativas entre las dosis estudiadas, siendo  $69,84 \pm 3,69\%$  ( $p < 0,01$ ) para  $1 \mu\text{M}$  y  $67,13 \pm 3,99\%$  ( $p < 0,01$ ) para  $10 \mu\text{M}$ . La proliferación celular se evaluó mediante el ensayo de exclusión del colorante azul de tripan. Luego de 48 horas de tratamiento se contaron las células que excluyen el colorante (vivas). GEN y QUE  $1 \mu\text{M}$  aumentan el número de preosteoblastos normales en  $145,66 \pm 5,76\%$  y  $150,16 \pm 5,58\%$  ( $p < 0,05$ ), respectivamente, y no modifican la proliferación de células tumorales. Una dosis mayor de QUE ( $100 \mu\text{M}$ ) produce un efecto inhibitorio de la proliferación en ambas líneas celulares, siendo máxima la inhibición en células tumorales. Dado que numerosos trabajos demuestran el poder antioxidante de los polifenoles, fue de interés evaluar la acción de GEN y QUE en la apoptosis inducida por  $\text{H}_2\text{O}_2$  en preosteoblastos. El pretratamiento (48 h) con los fitoestrógenos previno la muerte celular por estrés oxidativo y resultó más eficaz la dosis mayor de GEN ( $1 \mu\text{M}$ ) (Ctrl. vs. GEN,  $26,8 \pm 4,21$  vs.  $7,6 \pm 1,8$ ,  $p < 0,05$ ). Las vías de señalización involucradas se estudiaron por Western blot midiendo los niveles de fosforilación de las proteínas Erk1/2, Akt y Bad; luego del tratamiento con QUE a 5, 15, 30 y 60 min. QUE aumenta pErk1/2 en forma dosis-dependiente, siendo máximo a 15 min. Además, QUE  $100 \mu\text{M}$  disminuye pAkt en todos los tiempos probados y esto conduce a la disminución de la fosforilación de la proteína proapoptótica Bad. La inhibición de la vía de supervivencia de Akt y Bad estaría involucrada en la muerte celular por QUE. En conjunto, los resultados indicarían que dietas ricas en polifenoles serían útiles como terapia alternativa en enfermedades óseas y tumorales, por sus efectos opuestos pero beneficiosos para ambos eventos.

#### **CL50. Prevalencia de causas secundarias en una población de mujeres premenopáusicas con baja masa ósea.**

**Farías VS, Zanchetta MB.**

*Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM).*

La baja masa ósea en la premenopausia es un motivo de consulta relativamente frecuente y el objetivo principal de la evaluación es identificar alguna causa secundaria y, de ser posible, instituir un tratamiento específico para ella. A menudo esto se puede lograr por una historia clínica detallada y el examen físico; otras veces puede ser necesaria una evaluación bioquímica exhaustiva. La prevalencia de causas secundarias es variable en la literatura científica y se ha descrito entre un 50 y un 90%, según las series. Objetivo: evaluar la prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en un grupo de mujeres premenopáusicas que consultaron entre junio de 2013 y enero de 2015 en una Institución especializada en osteología. Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, analizando las historias clínicas electrónicas de todas las mujeres menores de 50 años que consultaron por baja masa ósea entre el 01/06/13 y el 29/01/15. La baja masa ósea premenopáusica fue definida según lo establecido en las guías de ISCD (*The International Society for Clinical Densitometry*): pacientes con Z-score menor o igual a -2 en columna lumbar o cadera. Los datos que se obtuvieron de las historias clínicas fueron: edad, peso, talla, hábitos, antecedentes personales, ginecológicos o de medicaciones que pudieran afectar la masa ósea, antecedentes familiares de fractura de cadera u osteoporosis, historia de fracturas previas, valores de DXA, radiografías de columna dorsal y lumbar, laboratorio especializado, tratamiento realizado y tomo-



grafía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme®). Resultados preliminares: la edad media fue 38 años (rango 20 a 50 años). Once presentaban antecedentes familiares de fractura y/u osteoporosis y 15 pacientes tenían antecedentes personales de fracturas, pero solo 6 eran fracturas por fragilidad (12%) (4 vertebrales y 2 de muñeca). La media de los valores de DXA fueron: columna lumbar: 0,912 g/cm<sup>2</sup>, cadera total: 0,754 g/cm<sup>2</sup> y cuello femoral: 0,762 g/cm<sup>2</sup>. De las 50 mujeres evaluadas, 32 (64%) presentaban una causa considerada secundaria. Las principales causas secundarias encontradas fueron: uso de corticoides en altas dosis 10% (5 pacientes), oligomenorrea 10% (5 pacientes), bajo peso 12% (6 pacientes), hipercalcemia 12% (6 pacientes) y tabaquismo 14% (7 pacientes). Solo el 22% de las mujeres presentaron una causa única; el resto presentaba causas múltiples y el 36% (18 pacientes) tenían baja masa ósea idiopática. En cuanto al tratamiento, solo 6 pacientes recibieron tratamiento osteoactivo, 5 fueron tratadas con bifosfonatos (una estaba recibiendo corticoides, otra anastrozol y el resto se hallaba en perimenopausia) y 1 requirió tratamiento con teriparatide por fractura vertebral. El resto de las pacientes solo recibió aporte de calcio y vitamina D y corrección de causas secundarias. Conclusiones: más de la mitad (64%) de las mujeres premenopáusicas evaluadas presentaba al menos una causa secundaria de baja masa ósea y el 12% tenía antecedentes de fracturas por fragilidad. Los principales factores de riesgo encontrados fueron uso de corticoides, hipoestrogenismo, bajo peso e hipercalcemia. Consideramos esencial evaluar profundamente a las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea para descartar causas secundarias y poder tomar las medidas preventivas necesarias para mejorar la calidad ósea reduciendo el riesgo futuro de fracturas osteoporóticas.

**CL51. Las células de rhabdomiosarcoma responden al tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> induciendo la activación de MAPK y la expresión del VDR.**

**Irazoqui AP, Boland RL (en su memoria), Buitrago CG.**

*INBIOSUR (UNS-CONICET) Bahía Blanca, Argentina.*

Nuestro laboratorio ha estudiado durante varios años el rol de la hormona esteroide 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> [1,25D] en células de músculo esquelético de ave y mamífero, focalizándolo principalmente en la intervención del receptor de la vitamina D (VDR) y en las cascadas de transducción de señales disparadas por la hormona. Recientemente hemos reportado que el VDR y p38 MAPK participan en la proliferación y diferenciación celular inducida por la hormona en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. Hasta el momento no existe información sobre las acciones del 1,25D en células de rhabdomiosarcoma (RMS). El rhabdomiosarcoma es un tipo de cáncer de tejido blando que afecta el músculo esquelético, predominantemente en niños y ancianos. En este trabajo, utilizando la línea celular RD de rhabdomiosarcoma embrional, evidenciamos que la hormona promueve efectos rápidos intracelulares. Nuestros datos indican que 1 nM de 1,25D induce la activación rápida de ERK1/2, p38 MAPK y a las quinasas activadoras de p38 MAPK que están inmediatamente antes (MKK3/6). Esto revela que la hormona regula vías de transducción de señales independientes de la acción génica en estas células. Además, hemos observado que la tirosina quinasa no receptora Src también fue activada por el 1,25D en células RD. Cuando inhibimos la actividad de ERK1/2 con el compuesto PD98059, la activación de Src y también la de MKK3/6 en presencia de la hormona fueron suprimidas. De relevancia, hemos determinado que el 1,25D aumenta la expresión del VDR en forma dependiente de p38 MAPK en estas células tumorales. Nuestros resultados indican que el 1,25D induce acciones rápidas en células de rhabdomiosarcoma y esto nos abre las puertas para investigar en profundidad la modulación de diferentes cascadas de señalización en estas células de cáncer ejercida por el 1,25D.

**CL52. Mejoría de la microarquitectura ósea luego de un año de dieta libre de gluten. Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres premenopáusicas con enfermedad celíaca.****Zanchetta MB, Longobardi V, Costa AF, Mazure R, Longarini G, Vázquez H, Niveloni S, Smecul E, Moreno ML, Hwang HJ, Sugai E, Temprano MP, González A, Mauriño E, Zanchetta JR, Bai JC.***IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas; Sección Intestino Delgado, Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo; Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador.*

Introducción: mediante la tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) hemos demostrado recientemente un significativo deterioro de la microarquitectura ósea trabecular y cortical en un grupo de mujeres premenopáusicas con diagnóstico reciente de enfermedad celíaca (EC). En la actualidad se desconoce si dicha alteración se modifica por la implementación del tratamiento con dieta libre de gluten (DLG). Objetivo: explorar los cambios en la microarquitectura ósea luego de un año de tratamiento con DLG en una cohorte prospectiva de mujeres adultas premenopáusicas con diagnóstico reciente de EC. De manera secundaria se compararon los resultados con un grupo control de mujeres sanas de similar edad e IMC. Materiales y métodos: incluimos consecutivamente 26 mujeres con diagnóstico reciente de EC. Luego de un año de tratamiento se revaluó la densidad mineral ósea en columna, cadera y radio distal (DXA: Lunar Prodigy Advance-Soft 13.6. GE Healthcare, USA), la microarquitectura ósea a nivel del radio y tibia distales (XtremeCT; Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suiza) y los parámetros específicos de laboratorio fosfocálcico (vitamina D, *crosslap* séricos, calcio y PTH). En la entrevista médica y nutricional (basal y cada seis meses) se recomendó a todas las pacientes una ingesta de 1000 a 1500 mg de calcio diarios con la alimentación. Todas recibieron suplementación con vitamina D para alcanzar valores objetivo cercanos a 30 ng/ml con distintos esquemas de dosis según los valores basales. Se ajustó la dosis luego de un segundo control bioquímico a los 3 meses. Los parámetros densitométricos y microarquitectónicos de las pacientes fueron comparados con 22 mujeres adultas sanas de similar edad e índice de masa corporal para comprobar si las pacientes celíacas continuaban teniendo diferencias con sus coetáneas. Estadística: los datos fueron analizados usando MedCalc® versión 11.2.1.0. (MedCalc Software bvba; Mariakerke, Bélgica). Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando T test o test Mann-Whitney, según la distribución de los datos. Resultados: la edad media de las pacientes fue 32 años y el IMC 24 (valor previo 23;  $p=0,0002$ ). Los parámetros de laboratorio cambiaron significativamente en el control del año comparado con el basal (calcio 8,7 a 9,7  $p=0,01$ ; PTH 57 a 46  $p=0,01$ , vitamina D 19 a 28  $p=0,003$  y *crosslap* 545 a 345  $p=0,02$ ). Los valores absolutos de DXA se incrementaron significativamente en las 3 regiones evaluadas. La microestructura del compartimento trabecular en el radio distal y la tibia se incrementó significativamente al año del diagnóstico (radio: densidad trabecular 120 a 132 mg HA/cm<sup>3</sup>,  $p=0,0001$ ; BV/TV 9,98 a 10,91%  $p=0,0001$ ; grosor trabecular: 0,057 a 0,06 mg HA/cm<sup>3</sup>:  $p<0,0002$ , y tibia: densidad trabecular 130 a 140,5 mg HA/cm<sup>3</sup>,  $p=0,0001$ ; BV/TV 10,8 a 11,7%  $p=0,0001$ ; grosor trabecular: 0,069 a 0,075 132 mg HA/cm<sup>3</sup>:  $p<0,0002$ ). El número de trabéculas se mantuvo estable. El grosor cortical disminuyó significativamente en ambos compartimentos (radio 0,693 a 0,668 mm  $p=0,03$ ; tibia: 1,072 a 1,063 mm  $p=0,046$ ). La densidad cortical aumentó significativamente solo en la tibia (903 a 916,5 mg HA/cm<sup>3</sup>  $p=0,0004$ ). La mayoría de los parámetros descriptos continuaron siendo significativamente diferentes e inferiores a los del grupo control sano. Conclusión: este estudio exploratorio evaluó el efecto de la DLG sobre los parámetros de microarquitectura ósea medidos por HR-pQCT. Los resultados demostraron que los parámetros alterados al momento del diagnóstico mejoraron significativamente con la DLG en el compartimento trabecular pero sin alcanzar aún los valores de los controles sanos. Hipotetizamos que el compartimento cortical necesita mayor tiempo para demostrar cambios positivos. El seguimiento prospectivo de esta cohorte en el tiempo nos permitirá evaluar si la microarquitectura ósea se recupera totalmente.





**CL53. Mecanismos moleculares involucrados en el efecto protector del 17 $\beta$ -estradiol y la testosterona frente a la apoptosis en células de músculo esquelético.**

**Pronsato L, La Colla AB, Vasconsuelo AA, Milanese LM.**

*INBIOSUR, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.*

La pérdida de masa y fuerza muscular es una condición frecuente durante la vejez, conocida como sarcopenia. Aunque el mecanismo molecular subyacente en esta patología no está totalmente esclarecido, existen evidencias que asocian la pérdida de miocitos en la adultez con la apoptosis. De interés para nuestro trabajo, la sarcopenia ha sido relacionada con el déficit de hormonas sexuales observado en adultos mayores. Varios estudios de nuestro grupo han demostrado que tanto la testosterona (T) como el 17 $\beta$ -estradiol (E2) protegen a nivel morfológico, fisiológico, bioquímico y molecular de la apoptosis inducida con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en la línea celular de músculo esquelético murino C2C12. Se ha establecido que estas células expuestas a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> representan un fenotipo similar al músculo envejecido, constituyendo una herramienta útil para el estudio de la sarcopenia. El objetivo de este trabajo es profundizar el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la inducción de la apoptosis por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y en la acción antiapoptótica de ambos esteroides en células musculares. Hemos observado que el tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induce la apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTm), la activación de p53 e incrementa los niveles de ARNm de p66shc, su fosforilación y translocación a mitocondria donde ejerce su papel apoptótico. Paralelamente, dicho tratamiento también induce la activación/fosforilación de JNK, PKD, PKC $\theta$ , PKC $\delta$  y PKC $\beta$  actuando algunos de estos componentes *upstream* de la vía de p66Shc en la cascada apoptótica, pero no se observó la inducción de PKC $\alpha$ / $\beta$ 2. El tratamiento con T o E2 previo a la inducción de apoptosis reduce la apertura del PPTm y los niveles de expresión y/o fosforilación de las proteínas evaluadas. Estos resultados concuerdan con el efecto que ambos esteroides ejercen sobre el músculo y aportan conocimiento sobre los mecanismos moleculares responsables de la sarcopenia asociada al envejecimiento, dándole un potencial rol a cada hormona en futuras estrategias terapéuticas.

**CL54. Estimación del contenido mineral óseo a partir de estudios de rutina de TC de abdomen: correlación con datos densitométricos obtenidos por DXA.**

**Claus Hermberg H<sup>1</sup>, De Luca S<sup>2</sup>, Troncoso F<sup>2</sup>, Lozano M P<sup>1</sup>, Rey M1, Boffa S<sup>3</sup>, Pozzo MJ<sup>1</sup>.**

*1. Servicio de Endocrinología, 2. Servicio de diagnóstico por imágenes. 3. Densitometría ósea Hospital Alemán de Buenos Aires.*

La región media del cuerpo de las vértebras lumbares es la más estrecha, con menor cantidad de material óseo y, de acuerdo con la teoría de la resistencia de columnas sujetas a compresión axial, la menos resistente a esta. La TC cuantitativa (QCT) mide con exactitud el contenido mineral óseo (CMO) de los cortes axiales vertebrales con la ayuda de un fantoma de calibración y programas de computación *ad hoc*. La TC de abdomen mide en unidades Hounsfield (UH) el promedio de la densidad física de una región de interés (ROI) que abarque el cuerpo vertebral; este valor multiplicado por su área arroja una magnitud directamente proporcional a su contenido mineral, representándolo con pequeños errores de exactitud por variaciones de la proporcionalidad que son corregidos por las mediciones del fantoma en la QCT. Con la técnica DXA, el CMO de una vértebra proyectado sobre el área de un ROI de 10 mm de altura de su región central es una representación de esta magnitud en un corte axial de 10 mm por TC de la misma vértebra. Sin embargo, no es un equivalente de ella, pues la DXA incluye los procesos posteriores. En atención a estas similitudes teóricas y diferencias entre ambas técnicas, el presente estudio se propuso cuantificar el grado de correlación entre ambas y al mismo tiempo validar la adquisición de información adicional referida a la fortaleza vertebral a partir de estudios de TC de abdomen con un mínimo de esfuerzo del operador y utilizando las aplicaciones básicas del equipo. Métodos: se incluyeron 28 pacientes a los que se les había solicitado una TC de abdomen y que habían realizado una DMO en un término no mayor de 6 meses. En un corte axial de 10 mm de espesor pasando por el centro de L3 se delineó un ROI (manual) que incluyera el cuerpo sin los pedículos.

Se midieron: densidad (UH), área (cm<sup>2</sup>) y diámetros transversales máximos y se multiplicó la densidad por el área. En 13 pacientes se creó un ROI no operador dependiente que incluyera solamente los píxeles con una densidad  $\geq 70$  UH en el cual se repitieron las mismas mediciones. Se correlacionaron todos los parámetros densitométricos obtenidos por TC con los correspondientes a L3 total y con un ROI de 10 mm de altura del centro de L3 obtenidos por DXA. Además se correlacionaron los parámetros obtenidos con el ROI manual con los correspondientes al ROI  $\geq 70$  UH. Para el análisis de los datos se utilizaron relación lineal y correlación de Pearson. Resultados: todos los parámetros densitométricos de ambas técnicas correlacionaron significativamente; los más representativos y significativos fueron: UH x área (ROI manual) vs. CMO central (DXA):  $r = 0,75$ ,  $p = 0,003$ ; UH x área (TC)/ancho (subrogado de DMO por DXA) vs. DMO central (DXA):  $r = 0,76$ ,  $p = 0,028$ ; UH x área (píxeles  $\geq 70$  UH) vs. CMO central (DXA):  $r = 0,74$ ,  $p = 0,003$ ; UH x área manual vs. UH x área  $\geq 70$  UH:  $r = 0,91$ ,  $p > 0,0001$ . Conclusiones: 1) la densidad (UH) x área (manual y  $\geq 70$  UH), un subrogado del CMO del centro del cuerpo vertebral, correlacionaron en forma significativa y lineal con el CMO del centro de la vértebra por DXA; 2) es posible obtener datos fiables vinculados a la resistencia de una vértebra a partir de estudios clínicos de TC de abdomen utilizando las aplicaciones básicas del equipo sin posibles errores de operador dada la significativamente alta correlación entre los parámetros obtenidos con el ROI delineado manualmente y el delimitado por el área con píxeles  $\geq 70$  UH.



## ÍNDICE DE AUTORES



## Ordenado por número de Comunicación Libre (CL)

Abdala R	14,21,28	Christodoulou J	30
Agolti M	15	Claus Hermberg H	13,54
Aimone M	45	Cointry GR	27,30,35,38,40,48
Alarcón Beretta M	25	Coletta DJ	45
Albiero E	41	Corball LR	36
Alonso M	45	Cortizo AM	16,22
Amavet C	45	Costa AF	52
Bachman H	34	Costanzo P	19,44
Bagur A	23	Cross G	1
Bai JC	5,52	Cutini P	4, 37
Barbosa C	17	D'Elía NL	6,26
Belletti M	41	Dappen L	17
Benozzi S	7	Davison MR	31
Berbotto G	42	De Genaro P	34
Berbotto L	42	De Luca S	54
Besada LN	22	Díaz AG	1
Boffa S	54	Díaz DH	43
Bogado C	5	Diehl M	9,10,11
Bohl L	24	Elizondo MC	10
Boland RL	34,51	Escudero ND	43
Bomarito MJ	13	Etchenique MP	10
Borquez J	17	Farías VS	19,44,50
Bozzini C	43	Feldman S	45
Brance ML	12,17,19,42,44	Fernandez Escudero V	3
Brito G	46	Fernández JM	16
Brun LR	17,18,19,32,42,44	Ferretti JL	27,30,35,38,40,48
Buitrago CG	51	Figari M	9
Bumaguin GE	45	Flejas FJ	3
Busamia B	41	Fontana S	41
Calvo NC	2	Fontanetti P	33
Campelo A	4,37	Gainotti R	46
Capozza RF	27,30,35,38,40,48	Galich AM	10,44
Carriere PM	2	Gallarà R	33
Centeno V	33,41	Garbino F	45
Cepeda S	4,37	Gentili CR	2

Gianetti G	23	Mandalunis PM	43
Gili V	34	Mansur JL	48
Gobbi C	41	Mantese L	1
Gonzalez A	52	Marchionatti AM	47
González D	23	Mariani M	41
González Pernas M	1	Marotte C	39
González-Segura I	33	Marquechiani S	41
Graf C	15	Martín MJ	2
Gravina AN	6,26	Martinez MP	13
Guelman R	11	Massari F	28
Guizzardi S	24	Massheimer V	4,37
Hall N	35	Mastaglia SR	23,46
Helge EW	38	Mateodas M	15
Hoemann CD	26	Mathieu C	26
Hwang HJ	52	Mauriño E	52
Ibañez Fonseca A	45	Mautalen C	23
Interlandi V	33	Mazure R	52
Irazoqui AP	51	McCarthy AD	16
Ireland A	38,40	Mesch V	1
Jager V	9	Messina PV	6,26
Jammal MV	45	Middleton A	30
Karlsbrum S	19,44	Miechi L	28
Kitaigrodsky AV	9,10,11	Milanesi LM	53
La Colla AB	53	Millán JL	18,32
Laiuppa JA	20	Missana LR	45
Larroudé MS	19,44	Moggia MS	44
Lescano D	32	Molinuevo MS	16
Lezcano V	49	Morelli S	49
Lino AB	16	Moreno ML	52
Loachami FO	21	Morgunovsky I	10
Longarini G	52	Munns C	30
Longobardi V	5,28,52	Muñoz MG	7
Lozano Bullrich MP	13,54	Musso C	1
Lucas S	1	Niveloni S	52
Lugones C	29	Nocciolino L	27,30,35,38,40,48
Lyardet L	31	Oliveri B	1,23,46
Maffei L	19,44	Ortuño MV	9
Maghi K	6	Palatnik M	42



Pavlove MM	19,44	Serra MM	10
Paz Wasiuchnik V	14	Sigal D	23
Pellegrini GG	31	Silva R	3
Perazzi B	1	Silveira F	5,28
Perez AV	47	Smecuol E	52
Picotto G	24	Smith D	9
Pita Martin de Portela ML	39	Sola MO	7
Plantalech L	9,10,11	Somoza J	39,46
Ponce R	33	Spivacow FR	21,28
Pozzo MJ	13,54	Sugai E	52
Preliasco M	31	Temprano MP	52
Premrou V	19,44	Terjes M	18
Pronsato L	53	Tolosa de Talamoni NG	24,47
Rauschemberger MB	4,37	Tonietti M	29
Retamozo C	18	Torres P	31
Rey AP	21	Trifone L	29
Rey M	13,54	Troncoso F	54
Rey P	15,19,28,44	Umaña F	11
Rigalli A	18,32	Vaca Cardozo J	3
Rittweger J	27,35,38,40	Vaca Gonzales Y	3
Rivoira MA	36,47	Vasconsuelo AA	53
Rodas JA	43	Vazquez H	52
Rodríguez VA	24,36,47	Vega E	44
Rodríguez-Cabello JC	45	Vidan V	23
Roma S	32	Vitelli EJ	45
Rueda DI	7	Watson D	46
Russo de Boland A	34	Weisstaub A	39
Salerni H	19,44	Yaful G	31
Sanchez A	19,25,42,44	Yahia L	6
Sandoval MJ	4,37	Yorio M	41
Santillán GE	20	Zabalza F	45
Sarli MA	19,44	Zanchetta JR	5,8,28,52
Sartuqui J	6,26	Zanchetta MB	5,8,14,19,28,44,50,52
Schianchi A	23	Zeni SN	1,29,31,39
Scioscia MF	8		