

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 17, Nº 2 - mayo / agosto 2021

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



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

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

Proteja los huesos de sus pacientes *con* Prolia®



Prolia® está indicado para:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas
y en hombres con riesgo elevado de fracturas ¹

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

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



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

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

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

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



Oravil®

VITAMINA D3



LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

Oravil®

VITAMINA D3



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

Oravil® CB

VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS
100.000 UI



Presentación:
Envases
conteniendo
1 y 2 cápsulas
blandas.

Oravil®

GOTAS

VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco gotero
por 6 ml.

Osteofortil[®]
Teriparatida

Reconstruimos mucho más
que los huesos.

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

**TERIPARATIDA,
ÚNICO AGENTE
OSTEOANABÓLICO**



Osteofortil[®]
Teriparatida

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

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

Osteofortil[®] reduce significativamente el riesgo de fracturas.¹

84%

Reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales.²

53%

Reducción de riesgo de fractura no vertebral.²

94%

Reducción del riesgo de múltiples fracturas vertebrales.²

62%

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

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

Bio
es **Vida**[®]

Programa de Servicio al Paciente

☎ 0800-666-2527

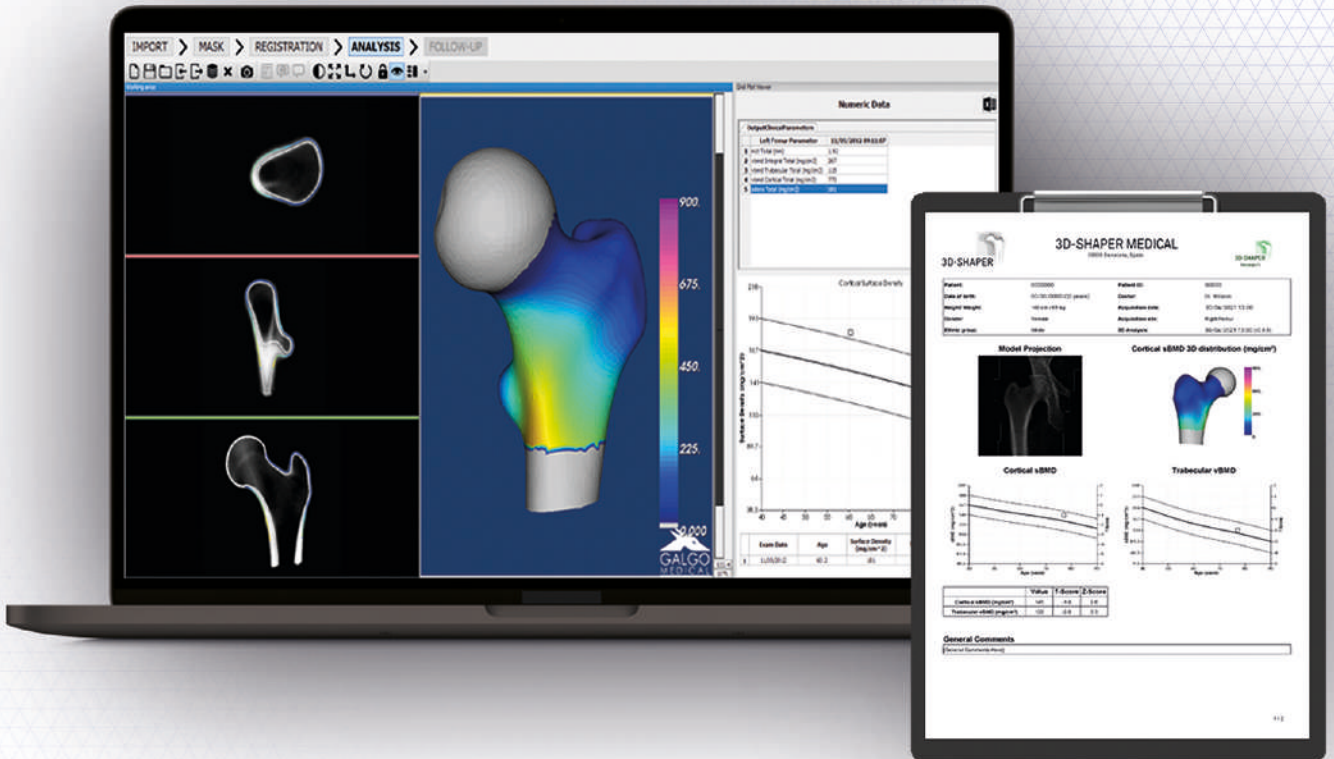
📞 (011) 3893-3040

www.bioesvida.com.ar

3D-SHAPER



Analiza el hueso trabecular y cortical a partir de la DEXA



VISUALICE

la forma y la densidad femoral en 3D



MIDA

la densidad trabecular y cortical



MONITORICE

la respuesta al tratamiento



REALCE

sus estudios clínicos con análisis de datos avanzados



OBTENGA

nuevos resultados a partir de datos retrospectivos



TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

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

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

PRIMER BLOQUE

Dra. Alicia Bagur

TEMA:

**Usos clásicos
de la vitamina D**

SEGUNDO BLOQUE

Dra. Lorena Brance

TEMA:

**Últimas publicaciones
de Vitamina D y Diabetes**

TERCER BLOQUE

Dr. Walter Manucha

TEMA:

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

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



INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

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

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





LUNAR[®]

enCORE

Nueva Versión 18



3D-SHAPER

3 en 1
TBS **iNsight**[®]
Easy access to bone microarchitecture



0810-333-6978

WhatsApp: +54 9 11-4164-4482

Web: www.osteomedical.com.ar

Mail: ventas@osteomedical.com.ar

 **osteomedical**
Densitometría Ósea

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



11 de noviembre de 1918. El equipo del Hospital Argentino en París celebra el armisticio que da fin a la Primera Guerra Mundial.



Los argentinos del Hospital: 1) Ernesto de la Cárcova, administrador del hospital, 4) Dr. Lorenzo Moss, 5) Dr. Enrique Finochietto, 6) Dr. Rafael Cisneros, 7) Dr. Enrique Beretervide, 9) Dr. Rodolfo Quesada Pacheco.

VOL. 17, Nº 2

mayo / agosto 2021

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

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

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



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 17, Nº 2

mayo / agosto 2021

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

www.osteologia.org.ar

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:

Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

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

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

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

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

Scope

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

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

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

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

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

Fernando Saravi

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

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

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

Gabriela Picotto

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

Lilian I. Plotkin

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

María Josefina Pozzo

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

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

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

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

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

Teresita Bellido

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

Lucas R. M. Brun

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

David Burr

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

Marilia Buzalaf

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

Jorge B. Cannata Andía

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

Haraldo Claus Hermberg

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

Gustavo Duque

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

Adriana Dusso

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

Pedro Esbrit

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

José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEM-FoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.



Ana María Galich

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

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

Arancha R. Gortázar

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

Patricia Jaurez Camacho

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

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

Luisa Carmen Plantalech

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

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche

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

Alfredo Rigalli

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

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

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

Nori Tolosa de Talamoni

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

José R. Zanchetta

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

Susana Zeni

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

AUTORIDADES DE AAOMM COMISIÓN DIRECTIVA 2019-2020

Presidente

Dr. Lucas Brun

Vicepresidente

Dra. Gabriela Picotto

Secretaria

Dra. Lorena Brance

Tesorera

Dra. Paula Rey

Vocales

Dra. María Belen Zanchetta

Dra. Graciela Mabel Brito

Dra. Diana González

Dra. María Diehl

Dra. Elisa Cambiazio

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dr. Jorge Jacobo

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 17, Nº 2, mayo / agosto 2021

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

**Sarcopenia asociada con la edad:
el desafío de alcanzar un consenso en su definición**
*Sarcopenia associated with age:
the challenger of reaching consensus on its definition*
Silvina Mastaglia

76

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

**Estimación de la ingesta de calcio y fosfato
a partir de bebidas analcohólicas**
*Calcium and phosphate intake
from analcoholic beverages*
**María E. Chulibert, Maela Lupo, Brenda L. Fina, María C. Olguin,
Fabiana García, Marta Posadas, Alfredo Rigalli, Mercedes Lombarte**

79

ACTUALIZACIONES / Review

El peroné: mal alumno, pero buen profesor
(¿Qué tiene prioridad biológica: la integridad, o la supervivencia?)
Fibula: a bad pupil but a good professor
(What comes first, integrity or survival?)
**José Luis Ferretti, Leandro Pisani, Nicolás Pilot, Sergio Lüscher,
Laura Nocciolino, Leandro Mackler, Gustavo Coinry, Ricardo Capozza**

88

REPORTE DE CASOS / Case Report

**Hiperparatiroidismo primario por carcinoma paratiroideo.
Caso problema y revisión**
*Primary Hyperparathyroidism by Parathyroid Cancer.
Case Report and Review*
**Soledad Belingeri, Mónica Lopardi, Marta Renoulin, Adrián Amer,
Gabriela Tachdjian, Enrique Cazado**

102

**Rol de la densitometría ósea como herramienta diagnóstica
y de control en el síndrome de dolor regional complejo: reporte de un caso**
*Role of bone densitometry as a diagnostic
and monitoring tool in complex regional pain syndrome: report of a case*
**Paula Noemí Garibaldi, Andrea Morejón Barragán, Pedro Dávila Terreros Pedro,
Marcela Esparza Ramírez, María Belén Zanchetta**

114

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines

122



EDITORIAL / *Editorial*

SARCOPENIA ASOCIADA CON LA EDAD: EL DESAFÍO DE ALCANZAR UN CONSENSO EN SU DEFINICIÓN

Silvina Mastaglia*

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

El término definir proviene del latín *definire*, cuyo concepto etimológico es limitar o poner fin a algo para concretarlo o delimitarlo. Partiendo de su etimología, la palabra *definir* refiere a la acción de expresar de manera precisa y exacta el significado de un término sirviéndose de los atributos característicos del objeto, ser o sujeto de que se trate. Existen diversas categorías de definiciones, entre las cuales se encuentra la *definición operacional*, que incluye en su construcción la descripción del conjunto de procedimientos, operaciones o actividades que deben realizarse para medir una variable, pero es necesario diferenciarla de la *definición operativa*, que es la que describe los elementos concretos (indicadores) que permiten observar y medir el fenómeno que se estudia.

Etimológicamente, la palabra sarcopenia significa “escasez de músculo”. Si se realiza una cronología de su definición, fue Rosenberg, en 1988, el primero en acuñar el término sarcopenia para precisar la progresiva disminución de la masa muscular que acompaña al aumento de la edad.¹ Simultáneamente, Baumgartner propuso una definición operacional de sarcopenia empleando como criterio la cantidad de masa muscular estimada por la medición de la masa muscular apendicular (MMA) ajustada por talla (expresada en kg/cm²); se considera sarcopenia, entonces, cuando la MMA se encuentra 2 desvíos estándar por debajo del promedio del valor correspondiente a un sujeto joven.² En 2010, el *European Working Group on Sarcopenia for Older People* (EWGSOP1) recomendó una definición operativa proponiendo como criterios la baja masa muscular y la función muscular.³ Finalmente, en 2019, se realizó el segundo EWGSOP2 con el fin de actualizar la definición original, de tal forma que esta reflejara las nuevas evidencias científicas y clínicas que surgieron en la última década en este campo de la medicina.⁴ En esta última definición, la fuerza muscular es el principal parámetro para definir la sarcopenia asociada a la edad.

Desde el punto de vista fisiológico, Sayer y col. establecieron una asociación entre el peso del nacimiento y la fuerza muscular en los adultos mayores ($p=0,01$), proponiendo que la tasa de envejecimiento de, al menos algunos sistemas, podría estar condicionada por eventos acontecidos en etapas tempranas de la vida.⁵ A partir de los 50 años se inicia un proceso de pérdida

* E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com

de la masa muscular del orden del 1 al 2% anual, al igual que de la fuerza muscular, esta última mucho más rápida, estimándose del orden del 1 al 5% anual.⁶

En los adultos mayores, la pérdida de la fuerza muscular tiene consecuencias serias en términos de salud tales como una mayor tasa de caídas, fracturas, incapacidad funcional y muerte. El EWGSOP2 propone estrategias de cribado y diagnóstico sencillas de aplicar en la práctica clínica para la identificación de aquellos pacientes con probabilidad de presentar sarcopenia y su confirmación. Para la identificación de pacientes con sarcopenia se propone el cuestionario SARC-F, que evalúa cinco dominios (fuerza, asistencia para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y caída) a los cuales se les asigna un puntaje según la categoría de respuesta (ninguna=0; alguna=1; mucha o incapaz=2).⁷ Un puntaje igual a 4 o mayor sugiere una alta probabilidad de sarcopenia, cuyo diagnóstico se realiza con la medición de fuerza muscular a través de un dinamómetro de puño, eventualmente, a través de uno de miembros inferiores para aquellos pacientes con deformaciones, disfuncionalidad o incapacidad funcional de la mano dominante. Un registro de fuerza de puño en hombres en valores inferiores a 27 kg y en mujeres menores de 16 kg es diagnóstico de sarcopenia; finalmente, su confirmación diagnóstica se realiza por la medición de la MMA (menor de 7 kg/cm² en el hombre y de 5,5 kg/cm² en la mujer), mientras que la severidad se determinaría por medio de la evaluación de la función muscular.^{4,8}

Parte del proceso del desarrollo de una definición operativa u operacional incluye demostrar que los sujetos que cumplan con la definición exhiban un mayor riesgo para presentar las consecuencias clínicas más importantes asociadas con dicha enfermedad. Por lo tanto, la definición debe demostrar ser predictiva de uno o más de los criterios de valoración clínica. La aplicación de una definición operativa u operacional de sarcopenia, que reúna los requisitos antes descritos, permitiría establecer una prevalencia que podría resultar lo suficientemente alta para que el número de individuos identificados tempranamente se pudieran beneficiar con intervenciones médicas específicas.⁹ Desde la investigación clínica, contar con una definición operacional u operativa predictiva permite comparar la prevalencia de la enfermedad de interés a través de las naciones, seleccionar pacientes para estudios de investigación clínica, epidemiológica y/o farmacéutica, otorgando calidad al diseño del estudio y, por ende, a sus resultados.

La estimación de la prevalencia de sarcopenia está condicionada por la definición utilizada para su evaluación (existen más de 6 definiciones de sarcopenia a la fecha). Ejemplo de ello es que, si se utiliza EWGSOP1, la prevalencia estimada es de 12,9% [IC 95% 9,9-15,5] pero, si se utilizan otras definiciones que incluyen solo la medición de la masa muscular, esta cifra alcanzaría valores del 40,4% [IC 95% 19,5-61,2].¹⁰ Las numerosas definiciones de sarcopenia disponible en la actualidad asociadas a una baja correlación entre ellas, dificulta aún más la estimación de su prevalencia. Ejemplo de ello son los resultados comunicados recientemente por Westbury y col. que analizaron la correlación (por medio del coeficiente kappa [κ] de Cohen) entre dos definiciones de sarcopenia [EWGSOP2 y Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC)] en cuatro cohortes de adultos mayores (~75 años), siendo esta inferior a 0,2 dentro de cada una de ellas.¹¹

No menos importante es el momento en que se realiza el diagnóstico de sarcopenia ya que existen factores que podrían influir cuando se evalúa al paciente. Ejemplo de ello es que algunos estudios han estimado la prevalencia en pacientes casi inmediatamente al evento de fractura de cadera, durante el período de rehabilitación, en donde los tiempos de reposo en cama previo y posterior al tratamiento quirúrgico ortopédico podrían haber influido en los resultados de la evaluación de sarcopenia realizada.¹²



A la fecha, no existe un consenso global en cuanto a una definición operativa u operacional predictiva de sarcopenia asociada con criterios diagnósticos claros. Sin embargo, existe un amplio reconocimiento por parte de la comunidad médica de su necesidad, no solo para el diseño de estudios de investigación de calidad, sino también en la práctica clínica para realizar un correcto diagnóstico, proponer estrategias terapéuticas eficaces y seguras así como también realizar una adecuada evaluación de los resultados alcanzados bajo tratamiento en aquellos pacientes con diagnóstico de sarcopenia asociada a la edad.

Parte del contenido de este editorial ha sido publicada en la revista de difusión médica *Osteoporosis y Enfermedades Óseas*.

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

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: noviembre 2021

Referencias

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(Suppl): 990S-991S.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
5. Sayer AA, Cooper C, Evans JR, et al. Are rates of ageing determined in utero? *Age Ageing* 1998;27:579-83.
6. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393:2636-46.
7. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:531-32.
8. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis, and management. *J Nutr Health Aging* 2018;22:1148-61.
9. Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H. Considerations concerning the definition of sarcopenia. *Osteoporos Int* 2016;27:3139-44.
10. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, and exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2019;48:48-56.
11. Westbury LD, Sydall HE, Cauley JA, et al. Prevalence and agreement between recent sarcopenia definitions: Findings from four population-based cohorts. [Abstract]. World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal disease (IOF-ESCEO) 2021;48 (OC5)
12. Churilov I, Churilov L, MacIsaac RJ, Ekinci EI. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post-acute inpatient rehabilitation. *Osteoporosis Int* 2018;29:805-12.

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE CALCIO Y FOSFATO A PARTIR DE BEBIDAS ANALCOHÓLICAS

María E. Chulibert^{1,2}, Maela Lupo², Brenda L. Fina^{1,2}, María C. Olguin³, Fabiana García^{1,4}, Marta Posadas⁵, Alfredo Rigalli^{1,2}, Mercedes Lombarte^{1,2}

1. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. 3. Área Bromatología y Nutrición. Facultad de Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional de Rosario. 4. Laboratorio de Fisiología Metabólica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. 5. Cátedra de Biología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe, Argentina.

Resumen

El calcio (Ca) es un nutriente crítico para la salud, especialmente en los períodos de crecimiento. Sin embargo, la mayoría de los individuos argentinos no alcanzan la ingesta diaria recomendada. Por su parte, el fósforo (P) es un nutriente cuya ingesta suele estar por encima de la recomendada. Este tipo de desequilibrio en la ingesta de ambos nutrientes conlleva a una pérdida de masa ósea. El consumo de bebidas analcohólicas (BA) se ha incrementado en los últimos años, sobre todo en la población infantil, desplazando el consumo de agua y lácteos. El objetivo de este trabajo fue estimar el aporte de Ca y P a partir de BA diferentes de agua. Se evaluaron 59 muestras, cuya mediana y rango de Ca fue de 7,74 [0,00 a 111,29] mg/l y de P 55,17 [0,16 a 957,00] mg/l. Los jugos en polvo son los que mayor contenido de Ca presentaron y las bebidas deportivas aquellas donde se halló el mayor contenido de P. Considerando un consumo de 500 ml/día de BA se estarían incorporando 3,87 mg Ca y 27,59 mg P. El creciente consumo de BA, su bajo contenido de Ca y la concomitante reducción del consumo de lácteos contribuyen a una inadecuada ingesta de Ca.

Palabras clave: bebidas analcohólicas, población infantil, calcio, fósforo.

Abstract

CALCIUM AND PHOSPHATE INTAKE FROM ANALCOHOLIC BEVERAGES

Calcium (Ca) is a critical nutrient, especially during periods of growth. However, the majority of Argentine individuals do not reach the recommended daily intake. On the other hand, phosphorus (P) is a nutrient with an intake usually above the recommended values. This type of imbalance between the intake of the nutrients leads to loss of bone mass. Soft drinks consumption (BA) has increased in recent years, especially in children, displacing the consumption of water and dairy products. The aim of this work was to estimate the Ca and P content in BA other than water. 59 samples were evaluated, with a median and range of Ca of 7.74 [0.00 to 111.29] mg/l and of P of 55.17 [0.16 to 957.00] mg/l. Powdered juices are the ones with the highest Ca content, and sports drinks are the beverages in which the highest P content was found. Based on a BA consumption of 500 ml/day, 3.87 mg Ca and 27.59 mg P would be incorporated. Therefore, the increased consumption of BA, their low Ca content, and the concomitant reduction in dairy consumption contribute to an inadequate intake of Ca.

Key words: soft drinks, child population, calcium, phosphorus.



Introducción

El calcio (Ca) es un micronutriente que participa en diversos procesos biológicos largamente conocidos: conducción nerviosa, contracción muscular, estructura ósea, transducción de señales, secreción hormonal. Una adecuada ingesta de Ca es fundamental para alcanzar y mantener la estructura ósea, especialmente en las primeras etapas de la vida, momento en el cual se alcanza el pico de masa ósea; en el embarazo ya que los requerimientos aumentan; en la edad adulta para mantener un tejido óseo sano y en la tercera edad para mantener la masa ósea alcanzada y prevenir de esta manera la osteoporosis.¹ Además, una ingesta adecuada de Ca en la dieta se ha asociado con la reducción de la hipertensión,² la prevención de la preeclampsia,³ disminución de cálculos renales y del índice de masa corporal, menor resistencia a la insulina y disminución del cáncer colorrectal en la población en general.⁴

Las fuentes más importantes de Ca son los productos lácteos que constituyen más del 60% de la ingesta diaria.⁵ Otras fuentes pueden generar un aporte de aproximadamente 250 mg Ca/día. Esto se debe a que la biodisponibilidad del Ca varía según la fuente alimentaria. Muchos alimentos de origen vegetal contienen alto contenido de Ca pero la coexistencia con otros compuestos, especialmente el ácido oxálico y en menor medida el ácido fítico y la fibra dietaria, le confieren baja biodisponibilidad debido a la formación de compuestos insolubles. Contrariamente, los lácteos contienen Ca en alta proporción y su biodisponibilidad es elevada, favorecida por la presencia de carbohidratos, proteínas de la leche y péptidos generados en la digestión.⁶ Por estas razones, se recomienda el consumo diario de 3 porciones lácteas para una adecuada ingesta de Ca.⁷ Además de los alimentos, se encuentran disponibles suplementos de Ca para compensar la deficiencia en la ingesta de este micronutriente.⁸ En la Tabla 1 se muestra el contenido de Ca de algunos alimentos.

La ingesta diaria recomendada (IDR) de Ca es de 1000 mg para niños y adultos, 1300 mg/día para adolescentes y 700 mg/día para niños menores de 3 años.⁹ En general, este requerimiento es alcanzado por un bajo número de individuos.¹⁰ En la Argentina la ingesta

Tabla 1. Contenido de Ca en alimentos

Alimento	mg Ca/100 g
<i>Lácteos</i>	
Leche entera	105 algunos
Yogur entero natural	135
Queso pasta blanda	500
Queso pasta semidura	700
Queso pasta dura	1100
<i>Vegetales</i>	
Acelga	51
Berro	120
Brócoli	47
Brotos de soja	67
Espinaca	94
Hojas de remolacha	117
Kale	150
Repollito de Bruselas	42
Repollo	40
Rúcula	160
<i>Cereales y legumbres</i>	
Garbanzos	150
Lentejas	46
Pan de salvado de trigo	68
Porotos	144
Salvado de trigo	119
Soja	226
<i>Frutas secas</i>	
Almendra	268
Maní	92
Nuez	98
<i>Pescados</i>	
Arenque	101
Pejerrey	105
Sardinias	409

Adaptada de las Guías Alimentarias para la Población Argentina y ArgenFood.

de Ca es insuficiente. La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud del año 2005 (ENNyS) evidenció una mediana de ingesta de 482 mg/día y un rango de 459 a 505 mg/día para niñas entre 10 y 19 años.¹¹

Por otra parte, en los países occidentales, la ingesta de fósforo está por encima de la recomendación que es de 700, 1250 y 500 mg/día para adultos, adolescentes y niños, respectivamente.^{9,12} Esto se debe principalmente al mayor consumo de alimentos preparados, tratados con aditivos de fosfato (P), que van desde productos horneados hasta bebidas cola. La presencia de cantidades elevadas de fósforo en la alimentación disminuye la absorción de Ca al formar compuestos insolubles y, además, tiene efectos negativos sobre el metabolismo mineral óseo.¹³

El metabolismo del fósforo y el Ca están estrechamente relacionados ya que comparten factores de regulación como la vitamina D y la paratohormona, y ambos minerales representan los principales componentes de la masa ósea (hidroxiapatita). De hecho, un desequilibrio crónico de la ingesta dietética de Ca y fósforo conduce a la pérdida ósea.¹⁴

Entre los hábitos alimentarios que en los últimos años se han instalado es destacable el consumo regular de bebidas analcohólicas (BA), en numerosos casos como sustituto del agua de bebida. El espectro de las BA incluye las gaseosas, bebidas a base de jugos de fruta, aguas saborizadas, bebidas "deportivas" y bebidas estimulantes.

Las BA contienen una elevada concentración de azúcares rápidamente absorbibles. Esta alta ingesta de calorías en medio líquido se caracteriza por generar escasa saciedad y una incompleta reducción compensatoria en la ingesta calórica de las comidas subsiguientes, dando lugar a un sobreconsumo energético total diario.¹⁵ Uno de los efectos negativos sobre la salud derivado de la excesiva ingesta energética por la incorporación de azúcares es el riesgo de disminuir la ingesta de nutrientes esenciales o importantes como consecuencia

de la sensación de saciedad derivada de las calorías aportadas por estos productos. En este aspecto, se ha reportado también que el consumo de bebidas gaseosas conduce a la disminución del consumo de leche en niños con sus posibles consecuencias sobre la masa ósea.¹⁶

Si bien la cantidad de líquidos, así como el patrón de bebidas consumidas, tiene profundas implicancias en la salud, en la Argentina la información epidemiológica al respecto es escasa. Entre los pocos estudios llevados a cabo se destaca el estudio HidratAR,¹⁶ el cual halló que el consumo promedio de líquidos en la población argentina fue de 2050 ml/día. En los niños preescolares (< 5 años) fue 1099 ± 917 ml/d, en los escolares (6-12 años) 1399 ± 888 ml/d y en los adolescentes (13-17 años) 1719 ± 1059 ml/d; la ingesta media estuvo compuesta por 21% de agua, 29% de bebidas con sabor sin calorías y 50% de bebidas azucaradas. De acuerdo con un estudio sobre la ingesta de agua y otras bebidas en adultos en 13 países,¹⁷ en México, Brasil y la Argentina, el consumo de jugos y BA representa un 28-41% de la ingesta de líquidos, lo que implica una incorporación de 565-694 kcal/día solamente provenientes de líquidos. Otro estudio importante llevado a cabo en la provincia de Salta (Argentina) sobre 659 adolescentes mostró que el 73,7% de ellos mantienen una elevada frecuencia (3 o más veces por semana) de consumo de BA,¹⁸ mientras que varios estudios realizados en Córdoba, Merlo y Santa Fe en niños escolares (5-12 años) concluyen que entre el 40 y el 97% de los niños consumen diariamente BA, con un promedio de ingesta de 539,26 ml/día.¹⁹⁻²¹ Por otro lado, un reciente informe de la consultora Euromonitor International, indica que la Argentina consume 131 litros de gaseosa/persona/año y lideró en 2012 el consumo mundial de este tipo de bebidas. Según la ENNyS realizada en el año 2018, el 36,7% de la población refirió haber consumido bebidas artificiales con azúcar al menos una vez al día, tomando como referencia



los últimos tres meses. Entre los niños y adolescentes se observó un porcentaje de consumo mayor (46%) que entre los adultos (32,9%). Entre los lácteos recomendados, 4 de cada 10 individuos refirieron haber consumido leche, yogur y/o queso al menos una vez al día, tomando como referencia los últimos tres meses. Entre los niños de 2 a 12 años el consumo de leche, yogur y/o queso al menos una vez al día alcanzó a 6 de cada 10, mientras que entre adolescentes y adultos fue de 4 de cada 10.¹¹

Este trabajo se propone estimar el aporte de Ca y P en la dieta por parte de algunas BA diferentes de agua.

Materiales y métodos

Bebidas seleccionadas

Se adquirieron bebidas en los distintos puntos de venta a los que la población tiene acceso. Dentro de las BA se incluyeron las analcohólicas carbonatadas o no, bebidas a base de jugos de fruta; aguas saborizadas; bebidas “deportivas” y jugos en polvo.

Determinación de calcio

La concentración de Ca se midió por espectrometría de absorción atómica (Arolab MK II®, Buenos Aires, Argentina). Las muestras fueron diluidas con cloruro de estroncio al 2% para eliminar interferencias. Las muestras (2 ml) se volatilizaron en llama de oxígenoacetileno y la absorbancia fue medida con lámpara de Ca a 422 nm. Simultáneamente se procesaron del mismo modo soluciones estándar de 1 a 50 mg/l. La técnica presenta un rango de linealidad de 1-50 mg/l y límite de cuantificación de 0,5 mg/l.

Determinación de fosfato

El contenido de P fue medido por la reacción con molibdato en medio ácido formándose el complejo fosfomolibdico que es reducido a azul de molibdeno con cloruro estaníoso. Simultáneamente se procesaron soluciones patrones que contenían: 0,1, 0,5, 1

y 5 mg/l de P. Se determinó la absorbancia a 690 nm, la cual es proporcional a la concentración de P en la muestra, usando un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 11®. La técnica presenta un rango de linealidad de 0,5-5 mg/l y un límite de cuantificación de 0,1 mg/l.

Control de calidad

Todas las determinaciones estuvieron sujetas a control de calidad. Se procesaron las muestras junto a controles (blanco, solución control de calidad y estándares) y se midieron por duplicado. Se obtuvo la media de las mediciones. Con los valores obtenidos se calculó el coeficiente de variación; si este fue superior a 10%, se repitió la determinación. Con los datos de la solución control de calidad se calcularon las unidades de desvío estándar. Se repitió todo el lote de determinaciones si las unidades de desvío estándar estuvieron fuera del intervalo [-2,2].

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de probabilidad de las variables con la prueba de Shapiro Wilk, hallando que no presentan distribución normal ($p < 0,05$), por lo cual los datos se expresaron como mediana (rango). Las comparaciones entre más de 2 grupos se realizaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y las comparaciones múltiples con *pairwise t-test*. Para todos los análisis se utilizó el *software R 3.2.3*®.²²

Resultados

Análisis composición bebidas

Se analizaron 59 muestras que se clasificaron como: Aguas Saborizadas (n=10), Bebidas Cola (n=12), Deportivas (n=6), Jugos Líquidos (n=5), Jugos en Polvo (n=11) y Otras Bebidas Carbonatadas (bebidas carbonatadas otros sabores distintos de cola como lima-limón, naranja, etc., n=15).

Las bebidas presentaron una mediana de Ca de 7,74 mg/l con un rango de 0,00 a 111,29 mg/l y una mediana de P de 55,17 mg/l

en un rango de 0,16 a 957,00 mg/l cuando se analizaron todas las bebidas sin clasificar por tipo (n=59).

Análisis del calcio

En la Tabla 2 se muestran las medianas y el rango del Ca medido en las diferentes bebidas clasificadas de acuerdo con el tipo. En cada grupo se incluyeron las versiones normales y bajas calorías. Además, se estimó el porcentaje de la IDR (1000 mg/día) para el Ca que se cubre con una ingesta promedio de BA de 500 ml/día. Los jugos en polvo presentaron el mayor contenido de Ca de todas las bebidas evaluadas (75,48 mg Ca/l), con lo cual un consumo de 500 ml diarios de BA permitiría incorporar solo 37,74 mg Ca/día, lo que representa un 3,77% de la IDR. Este aporte de Ca es

menor aun si calculamos el aporte de Ca con la mediana de la concentración de todas las bebidas, siendo 3,87 mg Ca/día el Ca aportado, lo que representa un 0,39% de la IDR.

Análisis del fósforo

En la Tabla 3 se muestran las medianas y el rango del P medido en las diferentes bebidas clasificadas de acuerdo con el tipo. En cada grupo se incluyeron las versiones normales y bajas calorías. Además, se estimó el porcentaje de la IDR (700 mg/día) para el P que se cubre con una ingesta promedio de BA de 500 ml/día. La ingesta de P fue estimada con la mediana de todas las bebidas (55, 17 mg P/l), ya que no hubo diferencia significativa entre estas, aportando 27,59 mg P/día (lo que representa un 5,5% de la IDR).

Tabla 2. Concentración de Ca de las BA y rango del % de IDR que aportan 500 ml

Tipo de bebida	Calcio (mg/l)	% IDR
Bebidas cola	0 (0-5,46) ^b	0-0,27
Aguas saborizadas	8,72 (4,01-16,41) ^b	0,20-0,82
Jugos en polvo	75,48 (48,40-111,29) ^a	2,42-5,56
Otras bebidas carbonatadas	8,51 (1,32-22,69) ^b	0,07-1,13
Jugos líquidos	5,3 (1,53-28,06) ^b	0,08-1,40
Bebidas deportivas	3,65 (1,33-19,10) ^b	0,07-0,96

Se halló diferencia estadísticamente significativa en la concentración de Ca entre grupos, prueba de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Letras diferentes entre dos filas indican diferencias entre ellas, letras iguales indican que no hay diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3. Concentración de P de las BA y rango del % de IDR que aportan 500 ml

Tipo de bebida	Fosfato (mg/l)	% IDR
Bebidas cola	83,94 (2,54-957,00)	0,25-95,7
Aguas saborizadas	52,38 (0,26-282,00)	0,03-28,2
Jugos en polvo	47,35 (36,71-645,00)	3,67-64,5
Otras bebidas carbonatadas	27,97 (0,27-443,00)	0,03-44,3
Jugos líquidos	261,0 (242-496)	24,2-49,6
Bebidas deportivas	320,7 (0,16-648,00)	0,02-64,8

No se halló diferencia estadísticamente significativa en la concentración de P entre grupos, prueba de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$).



Discusión

El Ca es un nutriente esencial y crítico en períodos de crecimiento. El alto consumo de BA por parte de niños y adolescentes ha desplazado el consumo de alimentos nutritivos como los lácteos.

Si bien el fósforo es necesario en los períodos de rápido crecimiento óseo, debe encontrarse en proporciones balanceadas con el Ca para que no actúe con función “antiosificante”.⁴ Particularmente, las BA presentan bajo contenido de Ca y alto de P. Si comparamos el aporte de Ca proveniente de BA con el proveniente del agua, incluso se estaría aportando mucha menos cantidad con las BA. El agua potable contiene en promedio 13,1 mg/l de Ca con un rango de 0,0-43,923 y el agua mineral en promedio 40 mg Ca/l y un rango de 15-70.²⁴

Según el estudio HidratAR 2, a medida que aumenta la edad se incrementa la ingesta de BA en el desayuno y merienda, a expensas de una disminución del consumo de lácteos.²⁵ Mientras un vaso de leche aporta 268 mg Ca y una porción de yogur 226 mg Ca,²⁶ un vaso de BA en el mejor de los casos aporta 22,26 mg Ca generando una reducción importante en la ingesta de Ca.

Por otro lado, una revisión sistemática evaluó la relación entre la ingesta de productos lácteos y el crecimiento lineal y el contenido mineral óseo en la infancia y adolescencia. Este estudio halló que complementar la dieta habitual con productos lácteos aumenta significativamente el contenido mineral óseo, aunque no es concluyente en la relación entre la ingesta de lácteos y el crecimiento lineal.²⁷

Otro estudio evaluó el consumo de BA y la aparición de fracturas en 17.383 adultos de 20 a 75 años de China. Se halló que el consumo de BA está directamente asociado con el riesgo de fractura.²⁸ Además, es conocido que las BA contienen una elevada concentración de azúcares rápidamente absorbibles. Existe sustancial evidencia científica producida tanto a partir de estudios epidemiológicos como ensayos clínicos aleatorizados que relacionan la creciente frecuente ingesta de BA –el concomitante exceso de ingesta energética– y un aumento del riesgo de sobrepeso,²⁹⁻³¹ el desarrollo de sobrepeso u obesidad,³²⁻³⁵ el desarrollo de síndrome metabólico,^{30,36-38} diabetes tipo 2 y otros problemas de salud.^{30,40-43} También se han evaluado los efectos de la eliminación de su consumo.^{32,44} Estos datos demuestran la importancia de generar estrategias que permitan reducir el consumo de BA a nivel individual y poblacional para mantener tanto la salud ósea como la salud integral del individuo.⁶

Agradecimientos: los autores agradecen a la fundación Alberto J. Roemmers por los subsidios que permitieron la realización de este trabajo y a Gabriel Balmaceda y Agustín Martini por su colaboración.

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

Recibido: mayo 2021

Aceptado: julio 2021

Referencias

1. Li K, Wang X-F, Li D_Y, et al. The Good, the Bad, and the Ugly of Calcium Supplementation: A Review of Calcium Intake on Human Health. *Clin Interv Aging* 2018;13:2443-52.
2. Belizán JM, Villar J, Pineda O, et al. Reduction of Blood Pressure with Calcium Supplementation in Young Adults. *JAMA* 1983;249(9):1161-5.
3. Belizán JM, Villar J, Repke J. The Relationship between Calcium Intake and Pregnancy-Induced Hypertension: Up-to-Date Evidence. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(4):898-902.
4. Waldman T, Sarbaziha R, Noel Bairey Merz C, Shufelt C. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *Am J Lifestyle Med* 2015;9(4):298-307.
5. Gonnelli S, Rossi S, Montomoli M, et al. Accuracy of Different Reduced Versions of Validated Food-Frequency Questionnaire in Italian Men and Women. *Calcif Tissue Int* 2009;85(3):221-7.
6. Torresani EM. Enfoque nutricional en la prevención de la osteoporosis. *Act Osteol* 2007;3(2):76-80.
7. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CM. Lactose intolerance and bone health: The challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients* 2019;11(718):1-17.
8. Heaney RP. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19(2):83S-99S.
9. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): *National Academies Press* (US); 2011.
10. Greer FR, Krebs NF, and Committee on Nutrition. Optimizing Bone Health and Calcium Intakes of Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006;117(2):578-85.
11. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación de la República Argentina. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud; 2019.
12. Trautvetter U, Ditscheid B, Jahreis G, Gleis M. Habitual Intakes, Food Sources and Excretions of Phosphorus and Calcium in Three German Study Collectives. *Nutrients* 2018;10(2):171.
13. Calvo MS, Uribarri J. Contributions to Total Phosphorus Intake: All Sources Considered. *Semin Dial* 2013;26(1):54-61.
14. Vorland CJ, Stremke ER, Moorthi RN, Hill Gallant KM. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15(5):473-82.
15. Di Meglio DP, Mattes RD. Liquid versus Solid Carbohydrate: Effects on Food Intake and Body Weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(6):794-800.
16. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. HidratAR. Patrones de ingesta de líquidos de la población argentina; 2013.
17. Guelinckx I, Ferreira-Pêgo C, Moreno LA, et al. Intake of Water and Different Beverages in Adults across 13 Countries. *Eur J Nutr* 2015;54(S2): 45-55.
18. Gotthelf S, Tempestti C, Alfaro S, Cappelen L. Consumo de Bebidas Azucaradas en Adolescentes Escolarizados de la Provincia de Salta. Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales, 2014. *Actual en Nutr* 2015;16:23-30.
19. Romero Asís M, Grande M del C, Román M. Consumo de Bebidas Azucaradas en la Alimentación de Escolares de la Ciudad de Córdoba, 2016-2017. *Rev Argentina Salud Pública* 2019;10(39):7-12.
20. Roda LG, Salvador L, Silvina C, et al. Resultados de la Encuesta de Hábitos Alimentarios y Antecedentes Familiares en Centros de Desarrollo Infantil del Municipio de Merlo [Poll Results of Dietary Habits and Family History in Child Development Centers, Municipality of Merlo]; 2016;34(155):41-7.
21. Carrera L, Cova V, Benintendi V, et al. Evaluation of Food Intake among Students from Two Public Schools with and without a School Dining Room in Santa Fe, Argentina. *Rev Chil Nutr* 2019;46(3): 328-35.



22. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
23. Cormick G, Lombarte M, Minckas N, et al. Contribution of Calcium in Drinking Water from a South American Country to Dietary Calcium Intake. *BMC Res Notes* 2020;13(465):1-7.
24. Vademecun Nutrinfo (2021, Marzo 10) <https://www.nutrinfo.com/vademecum>
25. Carmuega E (ed.). Hidratación saludable en la infancia. Buenos Aires: Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell; 2014.
26. Brun LR, Brance ML, Lupo M, Rigalli A. Relevamiento del Contenido de Calcio en Lácteos de Uso Masivo. *Actual Osteol* 2012; 8(3):158-63.
27. De Lamas C, De Castro MJ, Gil-Campos M, Gil Á, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr* 2019;10(2):S88-96.
28. Chen L, Liu R, Zhao Y, Shi Z. High Consumption of Soft Drinks Is Associated with an Increased Risk of Fracture: A 7-Year Follow-up Study. *Nutrients* 2020;12(530):111.
29. Trumbo PR, Rivers CR. Systematic Review of the Evidence for an Association between Sugar-Sweetened Beverage Consumption and Risk of Obesity. *Nutr Rev* 2014;72(9):566-74.
30. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Journal Clin Nutr* 2013;98(4):1084-102.
31. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of Soft Drink Consumption on Nutrition and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health* 2007;97(4): 67-75.
32. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, et al. Replacing Caloric Beverages with Water or Diet Beverages for Weight Loss in Adults: Main Results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(3):555-63.
33. Peters JC, Wyatt HR, Foster GD, et al. The Effects of Water and Non-Nutritive Sweetened Beverages on Weight Loss during a 12-Week Weight Loss Treatment Program. *Obesity* 2014;22(6):1415-21.
34. Dennis EA, Dengo AL, Comber DL, et al. Water Consumption Increases Weight Loss during a Hypocaloric Diet Intervention in Middle-Aged and Older Adults. *Obesity* 2010;18(2):300-7.
35. Pan A, Malik VS, Hao T, Willett WC, Mozaffarian D, Hu FB. Changes in Water and Beverage Intake and Long-Term Weight Changes: Results from Three Prospective Cohort Studies. *Int J Obes* 2013;37(10): 1378-85.
36. Barrio-López MT, Martínez-González MA, Fernández-Montero A, Beunza JJ, Zazpe I, Bes-Rastrollo M. Prospective Study of Changes in Sugar-Sweetened Beverage Consumption and the Incidence of the Metabolic Syndrome and Its Components: The SUN Cohort. *Br J Nutr* 2013;110(09):1722-31.
37. Denova-Gutiérrez E, Talavera JO, Huitrón-Bravo G, Méndez-Hernández P, Salmerón J. Sweetened Beverage Consumption and Increased Risk of Metabolic Syndrome in Mexican Adults. *Public Health Nutr* 2010;13(06):835-42.
38. Yoo S, Nicklas T, Baranowski T, et al. Comparison of Dietary Intakes Associated with Metabolic Syndrome Risk Factors in Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):841-8.
39. Romaguera D, Norat T, Wark PA, et al. Consumption of Sweet Beverages and Type 2 Diabetes Incidence in European Adults: Results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013;56(7):1520-30.
40. Malik AH, Akram Y, Shetty S, Malik SS,

- Yanchou Njike V. Impact of Sugar-Sweetened Beverages on Blood Pressure. *Am J Cardiol* 2014;113(9):1574-80.
41. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A Dose-Response Study of Consuming High- Fructose Corn Syrup-Sweetened Beverages on Lipid/Lipoprotein Risk Factors for Cardiovascular Disease in Young Adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101(6):1144-54.
42. Kant AK, Graubard BI, Mattes RD. Association of Food Form with Self-Reported 24-h Energy Intake and Meal Patterns in US Adults: NHANES 2003-2008. *Am J Clin Nutr* 2012;96(6):1369-78.
43. Panahi S, El Khoury D, Luhovyy BL, Goff HD, Anderson GH. Caloric Beverages Consumed Freely at Meal-Time Add Calories to an Ad Libitum Meal. *Appetite* 2013;65:75-82.
44. Chen L, Appel LJ, Loria C, et al. Reduction in Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Is Associated with Weight Loss: The PREMIER Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1299-306.
-



ACTUALIZACIONES / Reviews

EL PERONÉ: MAL ALUMNO, PERO BUEN PROFESOR (¿Qué tiene prioridad biológica: la integridad, o la supervivencia?)

José Luis Ferretti¹, Leandro Pisani², Nicolás Pilot², Sergio Lüscher¹, Laura Nociolino¹, Leandro Mackler¹, Gustavo Cointry¹, Ricardo Capozza¹

¹Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC); Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario. ²Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM), Centro de Atención, Docencia e Investigación (CUADI), Universidad del Gran Rosario, Rosario.

Resumen

La concepción original del mecanostato como un regulador de la rigidez estructural ósea orientado a mantener un determinado 'factor de seguridad' en todos los esqueletos parece no corresponder por igual a cualquier hueso y para cualquier tipo de estímulo. Hemos descubierto que la estructura cortical diafisaria del peroné humano manifiesta un comportamiento ambiguo del sistema, referido al uso del pie. La diáfisis peronea, además de ser insensible al desuso, se rigidiza, como sería de esperar, por entrenamientos en disciplinas deportivas que rotan o revierten el pie (hockey, fútbol, rugby); pero, llamativamente, se flexibiliza en su mitad proximal por entrenamiento en carrera larga, que optimiza el rendimiento del salto que acompaña a cada paso. La referida rigidización robustecería la región peronea de inserción de los músculos que rotan o revierten el pie, favoreciendo la locomoción sobre terrenos irregulares o 'gambeteando', propia de especies predatoras como los leopardos. La 'inesperada' flexibilización proximal, pese a reducir la resistencia a la fractura por flexión

lateral (poco frecuente en el hombre), favorecería la absorción elástica de la energía contráctil de la musculatura inserta, optimizando el rendimiento del salto al correr, condición vital para especies presas como las gacelas. La falta de analogía de estas respuestas de la estructura peronea a distintos entrenamientos, incompatible con el mantenimiento de un factor de seguridad, sugiere su vinculación preferencial con la optimización de aptitudes esqueléticas con valor selectivo. Esto ampliaría el espectro regulatorio del mecanostato a propiedades esqueléticas 'vitales', más allá del control de la integridad ósea. Su manifestación en el hombre, ajena a connotaciones selectivas (quizá resultante del mantenimiento de genes ancestrales), permitiría proponer la indicación de ejercicios orientados en direcciones preferenciales a este respecto, especialmente cuando estas coincidieran con las de las fuerzas que podrían fracturar al hueso. **Palabras clave:** estructura ósea, biomecánica ósea, tomografía ósea, filogenia esquelética, mecanostato óseo, actividad física, osteoporosis, peroné.

Abstract

FIBULA: A BAD PUPIL BUT A GOOD PROFESSOR

(What comes first, integrity or survival?)

The original notion of the mechanostat as a regulator of bone structural rigidity oriented to maintain a certain 'safety factor' in all skeletons does not seem to correspond equally to every bone and for any type of stimulus. We have discovered that the diaphyseal cortical structure of the human fibula shows an ambiguous behavior of the system, with reference to the use of the foot. The peroneal shaft, in addition to being insensitive to disuse, becomes stiffened, as might be expected, by training in sport disciplines that involve rotating or reversing the foot (hockey, soccer, rugby); but, remarkably, it becomes more flexible in its proximal half by long-distance running training, which optimizes the performance of the jump that accompanies each step. The stiffening would strengthen the peroneal region of insertion of the muscles that rotate or reverse the foot, favoring locomotion on uneven terrain or 'dribbling', typical of predatory species such as leopards. The 'unexpected'

proximal flexibilization, despite reducing the resistance to lateral flexion fracture (rare in human), would favor the elastic absorption of contractile energy from the inserted muscles, optimizing jumping performance when running, a vital condition for prey species such as gazelles. The lack of analogy of these responses of the peroneal structure to different training, incompatible with the maintenance of a safety factor, suggests its preferential link with the optimization of skeletal aptitudes with selective value. This would expand the regulatory spectrum of the mechanostat to 'vital' skeletal properties, beyond the control of bone integrity. Its manifestation in humans, oblivious to selective connotations (perhaps resulting from the maintenance of ancestral genes), would make it possible to propose the indication of exercises oriented in preferential directions, especially when they coincide with the direction of the forces that could fracture the bone.

Key words: Bone structure; bone biomechanics; bone tomography; skeletal phylogeny; bone mechanostat; physical activity; osteoporosis; fibula.

I - La concepción 'clásica' del mecanostato

Frost concibió originalmente al mecanostato como un servosistema regulador de la rigidez, e indirectamente la resistencia, de las estructuras trabeculares y corticales, en función de las minideformaciones provocadas por el uso mecánico cotidiano de los huesos en cada uno de sus puntos.¹ Esta regulación biomecánica comprende modulaciones de la modelación (siempre) y eventualmente de la remodelación óseas, y tiende a respetar las *direcciones* de las cargas actuantes.^{2,3} Así orientado por el entorno mecánico del hueso, el proceso se integraría a nivel de complejidad

estructural de 'órgano' ('hueso entero', para el caso). Por encima de la natural determinación morfogénica de la estructura de cada hueso en especies e individuos, esos efectos tendrían un alto impacto sobre la disposición espacial de las tramas trabeculares y las cortezas, con una fuerte *especificidad regional* en cada esqueleto.

En principio, el mecanostato está propuesto^{4,5} para prácticamente cualquier hueso móvil de cualquier vertebrado. De las primeras observaciones efectuadas para demostrarlo sugirieron dos conceptos fundamentales:⁶

1. Que el 'objetivo' del mecanostato sería



procurarles a los huesos un 'factor de seguridad' de entre 6 y 10 ('Paradigma de Utah'); es decir, mantenerlos 6 a 10 veces más resistentes a la fractura que lo necesario para soportar los esfuerzos fisiológicos máximos propios de la especie y *realmente efectuados* por cada individuo ('*Los huesos son lo que los músculos regionales quieren que sean, siempre que las hormonas lo permitan*').

2. Que el sistema también se encargaría de eliminar todo tejido óseo que, por cualquier razón, *no sufriera* deformaciones relevantes ('*Hueso que no trabaja, se orina*').

En consecuencia, se le atribuyó primariamente al mecanostato el control biomecánico de la resistencia de los huesos, como *única 'función'*, con la conocida participación de osteocitos, blastos y clastos en su operatoria direccional.¹ Esta concepción quedó demostrada no solo en condiciones naturales de vida, sino también en individuos sometidos a intensidades muy variables de actividad física, desde pacientes cuadripléjicos hasta atletas de élite.⁷

II - Las excepciones enigmáticas

Sin embargo, se han descrito algunos comportamientos de la estructura ósea que *no responden estrictamente* a esas características. Hasta han llegado a observarse refuerzos estructurales producidos en sentidos 'cruzados', a veces hasta en ángulo recto respecto de la dirección del estímulo mecánico aplicado.⁸⁻¹² Estas observaciones sugirieron la participación de terceros elementos en el sistema, y que la definición de las propiedades regulatorias del mecanostato hasta el momento era, en el mejor de los casos, incompleta. Los cambios estructurales óseos inducidos por el sistema podrían no ser explicables por la teoría de la elasticidad, o hasta resultar asimétricos, desafiando la antigua Ley de Wolff, que asociaba *grosso modo* las funciones mecánicas de cada hueso con su estructura.^{13,14}

En este sentido, el peroné parece un hueso muy particular, cuyo comportamiento

biomecánico contrasta frontalmente con las clásicas respuestas 'canónicas' de su vecina, la tibia.^{3,15-19} En efecto, las respuestas de la estructura peronea cortical al entorno mecánico pueden variar en magnitud, tipo, dirección y signo, frente a estimulaciones similares y opuestas producidas a lo largo del hueso, con una alta especificidad de sitio, en forma no siempre previsible.^{13,14}

Esta variabilidad de las respuestas peroneas se asocia, en algunas especies, a distintas formas de vinculación estructural con la tibia. En algunos vertebrados euterios, el peroné está fusionado totalmente con la tibia; en otros, es solo independiente de ella en su mitad proximal; y en otros, como en nosotros, es un hueso totalmente independiente y de dimensiones relativas variables respecto de su ladera.²⁰ Curiosamente, estas características no tienen nada que ver con la variación natural de la estructura ósea de cada especie respecto de sus vecinas filogenéticas: especies similares pueden tener peronés diferentes, como se observa entre nuestros homínidos parientes cercanos.^{20, 21} Con lo que sí parece tener que ver todo eso es con el *uso del pie*.²²

En consonancia con estudios menos específicos de otros autores, nosotros hemos observado, combinando determinaciones seriadas del hueso entero efectuadas por pQCT con datos dinamométricos de la musculatura asociada, algunos comportamientos del peroné humano que nos llamaron la atención. La interpretación de esos estudios según nuestro propio criterio biomecánico²³ es la siguiente:

1. La estructura cortical del peroné reconoce no menos de 5 regiones diferentes respecto de su resistencia a la flexión anteroposterior y lateral y a la torsión.¹⁸ Esto sugiere que cada una de esas regiones estaría estructuralmente '*dispuesta*' de *distinta forma* para responder al entorno mecánico global del hueso.¹³

2. El peroné *no pierde* masa cortical en pacientes cuadripléjicos, aun luego de más de 10 años de paralizados,^{24,25} ni decae con

las pérdidas etarias de masa muscular en hombres sanos.²⁶ Esto sugiere que el peroné, naturalmente, *no constituiría un hueso predominantemente portante*,^{27,28} pese a lo que pudiera parecer intuitivamente, o a su comportamiento ‘mecánicamente sustitutivo’ observado luego de la extirpación de la tibia adyacente.²⁹

3. En mujeres posmenopáusicas, el peroné no responde a ejercicios de vibración del cuerpo entero de hasta 9 meses de duración,³⁰ y en las premenopáusicas, solo los ejercicios con cargas de alto impacto refuerzan su estructura respecto de la resistencia a la torsión.¹⁵

4. En individuos jóvenes corredores de larga distancia, que entrenan crónicamente la flexión dorsal y plantar del pie, sin mayores esfuerzos de rotación o eversión, las tibiae se refuerzan engrosándose, es decir, *rigidizándose*, en todos los sentidos, como corresponde a una historia de esfuerzos en compresión axial.³ Pero en los peronés, la sección transversal de la mitad proximal (no la distal) tiende a adquirir un diseño ‘en losange’, con un eje lateral *relativamente menos desarrollado* respecto del anteroposterior, que se mantiene sin cambios, en comparación con individuos no entrenados¹⁹ (Figura 1, izquierda, y Figura 2). Esto sugiere que el entorno mecánico del peroné, al menos en este caso, no parece afectar al hueso en la forma ‘canónica’ (predecible a partir de la concepción clásica referida para el mecanostato) a todo lo largo, como sí parece ocurrir en casi todos los otros huesos móviles. En casos como este, el peroné respondería al entrenamiento *flexibilizándose* (en forma relativa) *en un sentido determinado*, en vez de *rigidizarse*, o engrosarse en forma absoluta en *todos los sentidos*.³¹ Además, esto parece ocurrir con una cierta *especificidad regional*: la respuesta flexibilizante solo se manifiesta en la mitad proximal del hueso. Circunstanacialmente, esa es la zona de inserción de los músculos peroneos laterales que producen la rotación externa y la eversión del pie.

5. En jugadores de hockey,²² fútbol³² y rugby (no publicado), que solicitan exageradamente la rotación y la eversión del pie, con amplia participación de los músculos peroneos laterales, la sección transversal del peroné se ensancha proporcionalmente más en el sentido lateral que en el anteroposterior, exactamente al revés de lo que ocurre en los corredores (Figura 1, derecha, y Figura 2). Y esos efectos están estrechamente correlacionados con la fuerza dinamométrica de la musculatura que rota externamente y revierte el pie.³² Esto indica que, en tal caso, el uso mecánico del hueso sí lo *rigidiza*, al menos en un sentido predominante, *sin flexibilizarlo* en ningún otro.

III - Replanteo del papel regulatorio del mecanostato

Según estas evidencias, las respuestas de algunos huesos móviles a determinados estímulos mecánicos no conllevarían obligadamente un refuerzo por mayor actividad, ni un debilitamiento por escaso requerimiento mecánico, como sería de esperar.³¹ La pregunta surge, entonces: ¿Qué papel desempeñaría el mecanostato en esos huesos?³³ Curiosamente, para responderla sin cometer delitos de lesa Biología, debemos recurrir a un par de argumentos, tanto biomecánicos como filogenéticos, apoyándonos en lo que creemos conocer sobre el peroné:

a. En algunos cuadrúpedos ‘presas’, como las gacelas, que caminan sobre terrenos llanos, y/o corren en línea recta o saltando (como lo hacen nuestros corredores entrenados), el peroné está fusionado distalmente con la tibia, pero no así en su mitad proximal, que es siempre un hueso libre, muy delgado y flexible, y el desarrollo del pie es pobre.^{20,22} Por un lado, esta disposición predispondría al peroné a la fractura (¡que, curiosamente, es muy poco frecuente en esa región!³⁴), pero, por otro, también *facilita el almacenamiento de energía muscular en forma elástica* por el hueso lateralmente flexibilizado, para devolverla inmediatamente después, en el

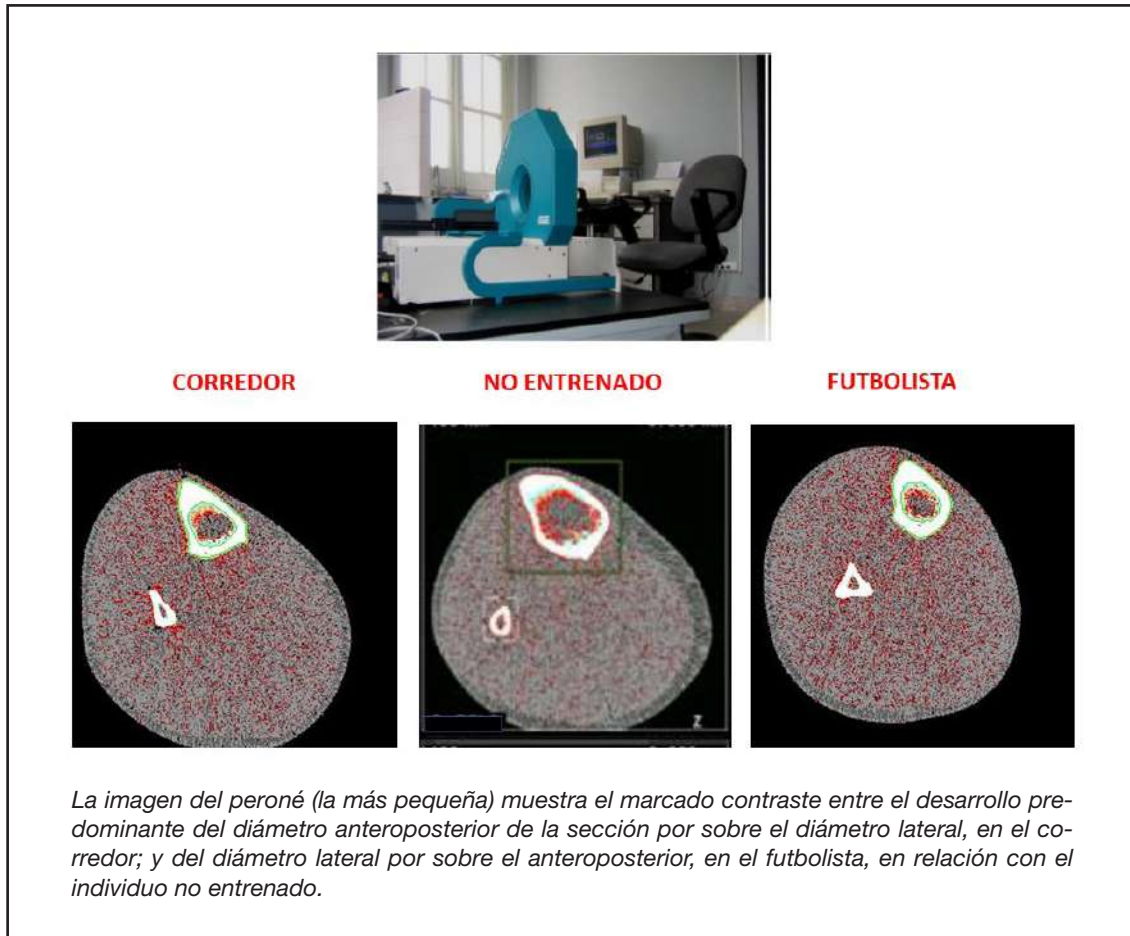


Figura 1. Aparato clásico de tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT; arriba), e imágenes de cortes efectuados empleando esa metodología (abajo) para el análisis de secciones de los miembros humanos, a un 75% de altura tibial desde la articulación del tobillo. Se muestran ejemplos obtenidos de un deportista crónicamente entrenado en carrera de larga distancia (izquierda); de otro crónicamente entrenado en fútbol (derecha) y de un individuo no entrenado (centro), de edades, tallas y pesos comparables, las tres impresas con el mismo grado de amplificación.

momento de producirse el salto, optimizando la velocidad de la carrera en línea recta.³⁵⁻³⁷ La cuestión aquí sería determinar *cuánta* deformabilidad peronea podría o debería permitirse obrando de este modo, para optimizar esa *performance* del hueso sin aumentar *demasiado* su riesgo de fractura.

b. En algunos cuadrúpedos ‘predadores’, como los leopardos, y hasta en los monos

antropoides que caminan sobre terrenos escabrosos, y/o corren ‘gambeteando’ (como lo hacen los jugadores de hockey, fútbol o rugby), o llevan una vida arbórea, el peroné es un hueso totalmente libre, con su mitad proximal relativamente robusta, y el desarrollo del pie es generoso.²⁰⁻²² Esta disposición protege al hueso contra la fractura en esa región (igualmente, muy poco frecuente...) y también

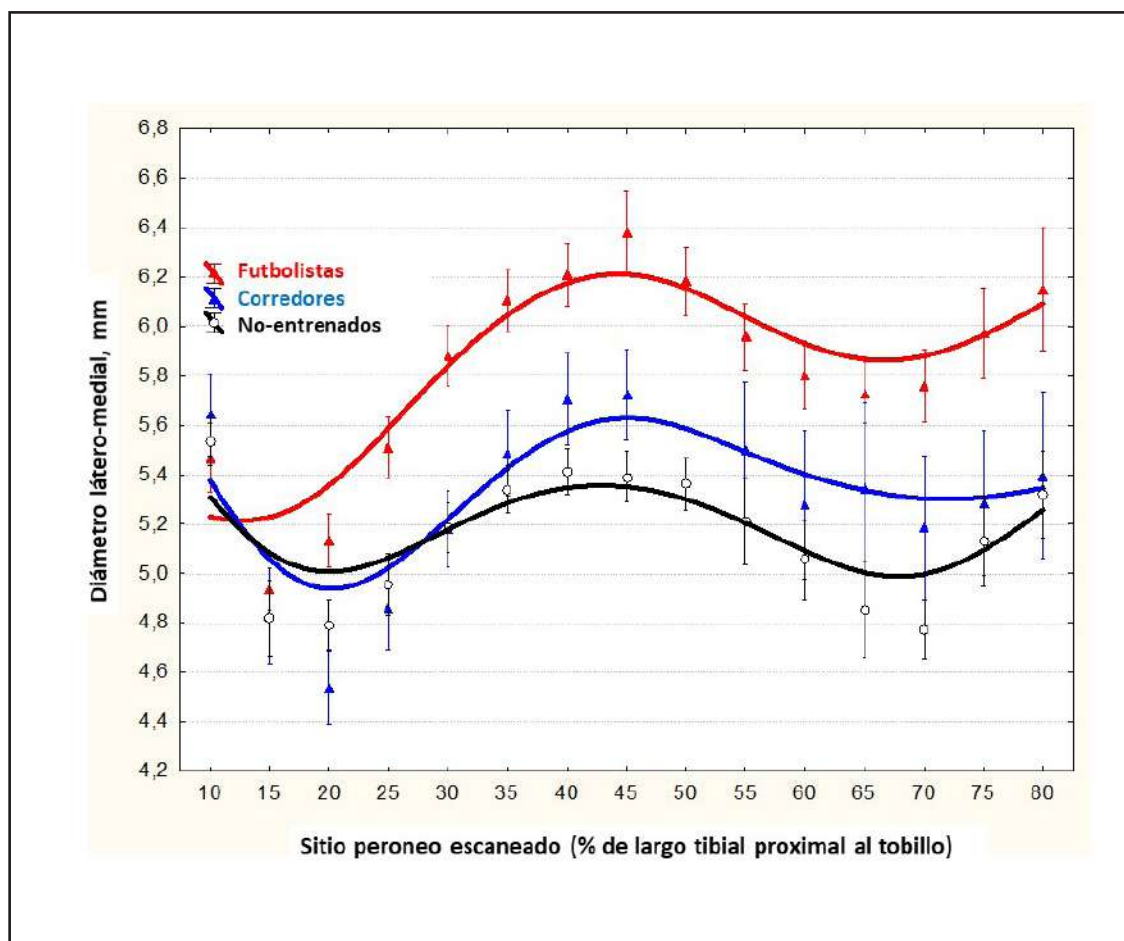


Figura 2. Evolución del diámetro períostico látero-medial de la sección tomográfica peronea a lo largo de todo el hueso (sitios escaneados a cada 5% de su longitud), en individuos sedentarios no entrenados (n=13), o entrenados por más de 4 años en carrera larga (n=13) o en fútbol (n=17), según estudios propios. Las diferencias intergrupales a lo largo de la mitad proximal del hueso fueron altamente significativas (ANOVA factorial, siempre $p < 0,001$).

proporciona una inserción rígida para los músculos peroneos laterales que gobiernan la rotación externa y la eversión del pie, optimizando la capacidad de gambetear.

¿Con qué tienen que ver, entonces, estos comportamientos heterogéneos del peroné? ¿Con la resistencia a la fractura, en congruencia con la concepción ‘canónica’ del mecanostato, o con la supervivencia de la especie,

por encima del accionar clásico del sistema? O bien, más directamente: ¿Qué resulta prioritario, entre las aptitudes para optimizar por efecto de la Selección Natural: resistir fracturas... o seguir vivo?

Obsérvese que esta propuesta original supondría una ‘expansión de funciones’ del mecanostato, que, lejos de ‘descolocarlo’ como sistema regulatorio, ampliaría el espectro



de aptitudes relevantes para la supervivencia que el sistema sería capaz de controlar a nivel de individuo, *más allá* de procurarle al esqueleto móvil un necesario 'factor de seguridad'. Así lo hemos expuesto en forma original a la opinión internacional.³¹

Esta concepción no entra en conflicto con los mecanismos de acción del mecanostato a nivel celular, que asocian el signo de su respuesta a la direccionalidad de las cargas aplicadas en diferentes modalidades de estimulación. De hecho, esa *orientación espacial* del funcionamiento del sistema se basa en la existencia de procesos de transducción direccional de la información biofísica a respuestas bioquímicas³⁸. Los mecanismos involucrados vincularían *direccionamente* el esfuerzo (estrés) mecánico provocado por deformaciones de las membranas celulares osteocíticas producto del uso del esqueleto, con la actividad de sus reguladores epigenéticos nucleares. La direccionalidad del proceso estaría asegurada por la participación de sistemas de microtúbulos, integrinas y otros factores menos conocidos.³⁹⁻⁴¹ Lo que sí restaría explicar es la producción preferencial de efectos en direcciones especiales en algunos casos, como se acaba de plantear. Se ha invocado una mayor sensibilidad a las deformaciones inducidas por cargas del lado endóstico que del perióstico de las cortezas,⁴² posiblemente por efecto de factores sistémicos, en conexión con un propuesto '*antimecanostato*' asociado a los estrógenos.⁴³ También se ha aludido a variaciones de la capacidad de respuesta de las células mesenquimales medulares, que son independientes de la intensidad de los picos de deformación del tejido.⁴⁴ Pero estas concepciones necesitan un mayor soporte experimental.

IV - Especulación epigenética

Se puede especular que, en el genoma humano, podrían permanecer genes ancestrales (como los presentes en los referidos cuadrúpedos predadores o presas), pasibles

de activarse o reprimirse según el tipo y la *dirección* del estímulo mecánico producido sobre los huesos. Complementariamente, la eficacia del sistema para trabajar de esta manera podría aumentar cuando los estímulos producidos y las respuestas evocadas promovieran el desarrollo de resistencia estructural ósea en sentidos *relevantes respecto de la supervivencia* del individuo ancestral. En el caso especial del peroné, esta situación permitiría equiparar un entrenamiento en carrera larga al referido caso de una 'presa', y el entrenamiento en deportes como el hockey, el fútbol o el rugby al de un 'predador' (Figura 3).

Las dos 'preguntas del millón' (curiosamente, nada nuevas) serían, aquí,

1. ¿Cuál es el arreglo combinatorio *óptimo* entre la estructura, la forma y el tamaño de nuestros huesos respecto de sus propiedades mecánicas para la especie? y

2. ¿Está nuestro genoma *predeterminado* para expresar esa combinación óptima, o solo contiene los genes alternativos para ser seleccionados oportunamente, según las circunstancias?⁴⁵

En caso de verificarse la posibilidad de interacción epigenética, esta condición permitiría acceder a una modulación diferencial de la *modelación* ósea (único mecanismo conocido que permite ganar masa ósea *de novo*). La direccionalidad de esa modulación estaría mediatizada por estimulaciones mecánicas efectuadas siguiendo direcciones *poco usuales pero clínicamente relevantes*, con perspectivas de éxito por encima de lo esperable. En general, el caso óptimo tendría lugar cuando las direcciones de los estímulos que resulten relevantes, tanto para esa supervivencia como para la resistencia a los traumatismos que podrían fracturar el hueso humano, resulten *coincidentes*.

V - Perspectivas de aplicación clínica

Tal vez estas cuestiones darían lugar a propuestas de valor más práctico, si las

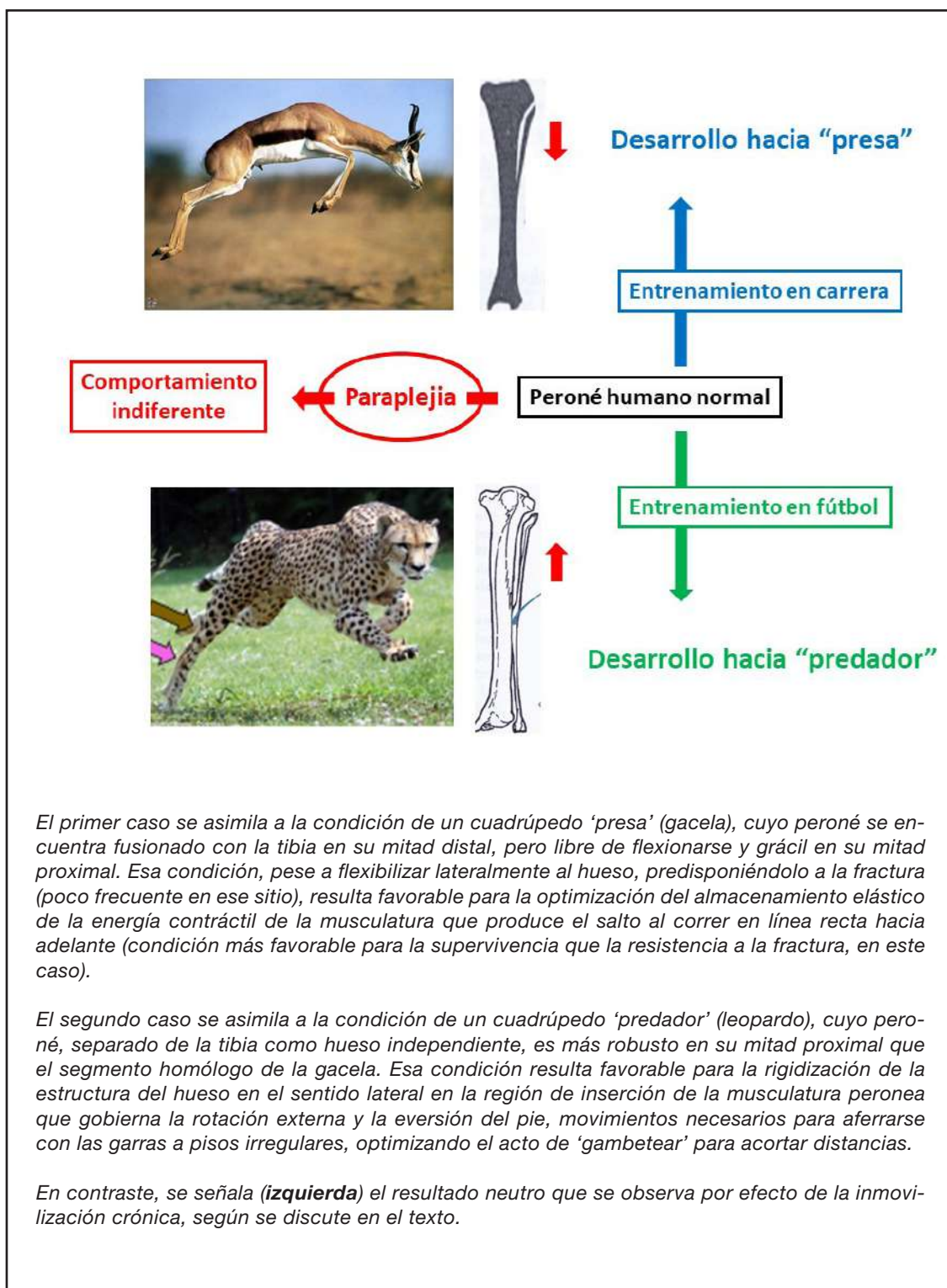


Figura 3. Diagrama que representa, comparativamente, el impacto de un entrenamiento en carrera larga (arriba) y de uno en fútbol (abajo) sobre la geometría de la sección transversal peronea que muestran las Figuras 1 y 2, en relación con la estructura diafisaria del hueso entero.



refiriéramos a huesos más propensos a la fractura que el peroné. A modo de ejemplo, se podría considerar el *radio distal*, apoyándose en los siguientes argumentos.

Filogenéticamente hablando, corresponde considerar que los primates, sucesores de ancestros que sobrellevaron 350 millones de años manifestando solamente traslación cuadrúpeda, pasamos todos a la bipedestación hace 'solo' poco más de 4-5 millones de años. Razonablemente, ese tiempo no habría bastado para eliminar completamente los genes que inducen o posibilitan el desarrollo de radios estructurados para resistir $\frac{1}{4}$ del peso corporal en *compresión*, algo totalmente opuesto al entorno mecánico de nuestras muñecas. De hecho, esta situación contrasta frontalmente con nuestro hábito de vivir casi todo el tiempo desafiando nuestros radios a la *tracción* por la carga de la mano colgante. No nos extrañe, entonces, que, por un lado, la estructura 'original' del radio distal humano sea relativamente resistente a la *compresión*, como la de los ancestros, pero que, por otro lado, la falta de la 'esperada' estimulación mecánica natural en *compresión* durante nuestra vida determine que esa situación se vaya revertiendo progresivamente con la edad. En las mujeres, la menopausia agravaría esa situación por la consiguiente perturbación humoral sistémica, *no direccional*, del control *direccional* de la estructura ósea por el mecanostato.

Se puede proponer, entonces, que la *direccionalidad 'inadecuada' de la estimulación mecánica habitual* del radio durante nuestra vida (tracción en lugar de *compresión*) puede constituir un condicionante importante de pérdida de masa mineralizada mecánicamente relevante para resistir a la *compresión*, o a una combinación de *compresión* y flexión dorsal. Esto contribuiría a explicar por qué la consecuente 'propensión osteoporótica a la fractura' del radio distal se manifiesta respecto de la *compresión/flexión dorsal* (el 'esfuerzo ancestral desatendido') antes que de la *tracción* (el 'esfuerzo humanoide reiterado').

El mismo argumento explica por qué, con la edad, aumenta el riesgo de fractura de Colles *por soporte incidental del cuerpo en la caída*, antes que por un esfuerzo habitual excesivo.

Lo antedicho sugiere la siguiente especulación, en dos pasos:

1. Supongamos que los genes responsables de la *direccionalidad prioritaria* de la respuesta ósea al estímulo en *compresión* (natural para el cuadrúpedo) permanecieran en nuestro genoma; entonces,

2. ¿qué pasaría si pudiéramos estimular la estructura de nuestro radio distal a la *compresión*, o, mejor aún, a la *compresión/flexión dorsal*, en forma artificial, como utilizando la conocida 'prensa de pectorales' común en casi todos los gimnasios, o simplemente las flexiones de brazos que pueden efectuarse en domicilio, que presionan con las palmas contra una carga frontal, desafiando a las muñecas a través de distintas cadenas cinéticas?

Cabría proponer que esos esfuerzos u otros similares, *poco comunes en nuestra vida diaria, pero habituales en los predadores*, podrían contribuir significativamente a reforzar en forma prioritaria la resistencia a la fractura de Colles, que es producida por una carga similar en *nuestros* radios. Una observación pertinente sería que la magnitud del efecto anabólico direccional del entorno mecánico sobre la estructura ósea depende mucho de la velocidad con que se produce la deformación del tejido (grado de 'impacto', *strain rate*),⁴⁶ un factor que tendría escasa relevancia en esta clase de ejercicios.

Obviamente, para cada uno de nuestros huesos podría plantearse una situación similar, cuya razonabilidad variaría en proporción con la naturaleza y la intensidad de los cambios filogenéticos más recientes que en cada caso pudieran haber tenido lugar a lo largo de la Evolución. Un caso particularmente interesante, dada la analogía de sus funciones relativas a la rotación del extremo distal del

miembro respecto del peroné, podría quizá plantearse respecto del cúbito,^{14,47} un hueso prácticamente inexplorado en ese sentido. Algunos estudios específicamente diseñados podrían validar esta u otras formas de aplicación de ejercicios potencialmente preventivos de fracturas osteoporóticas. Varias evidencias recientemente publicadas por nosotros sugieren que estos efectos podrían optimizarse en casos de individuos jóvenes, con tasas adecuadas de modelación ósea.⁴⁸

En síntesis, esta concepción ofrece la interesante perspectiva de una posible *potenciación de los efectos de la estimulación mecánica* del esqueleto, cuando la *direccionalidad* de las cargas aplicadas sea asimilable a la de esfuerzos naturales del individuo que resulten *relevantes para su supervivencia*, o para la de especies ancestrales cercanas. Esta situación podría resultar aún más evidente cuando la dirección en la cual el refuerzo podría resultar potenciado por la estimulación externa *coincida* con la de las cargas que podrían fracturar el hueso en la región analizada (que *no tienen por qué corresponderse* con las provocadas por el uso cotidiano).

Todo parece indicar que, como venimos sosteniendo últimamente, en consonancia con otros autores:^{33,36,48}

*La estructura ósea puede estar diseñada,
al menos en algunos casos,
para confinar las deformaciones usuales
dentro de los patrones más predecibles,
antes que para tender
estrictamente a minimizarlas.*

Esta concepción es congruente con la bien soportada hipótesis^{48,49} que propone que:

*Antes que reglas matemáticas
de optimización de la arquitectura ósea,
parece existir solamente un proceso biológico
que adapta esa estructura
a las demandas mecánicas
en función de la supervivencia.*

En conexión con esta idea, los resultados de nuestros estudios efectuados en peroné concuerdan con el concepto de que el 'nivel de deformación usual' al cual el tejido óseo parece estar adaptado no sería constante, sino que variaría con el tipo, el gradiente y *la historia* de las deformaciones, con una importante especificidad de sitio.^{14,48,50-54}

Cabe insertar aquí una mala-buena noticia para el lector:

La investigación clínico-fisioterápica en ese terreno está absolutamente virgen.

Así que: Clínicos, a la expectativa...; e investigadores, ¡manos a la obra!

La oportunidad parece óptima: de hecho, luego de todas las elaboraciones precedentes, la hipótesis de trabajo ya está jugada. Por otra parte, lo antedicho también permite reforzar nuestra concepción de las osteoporosis desde el punto de vista clínico-biomecánico (es decir 'práctico' y 'efectivo').

En efecto, las osteoporosis no son meras 'enfermedades de la masa ósea mineralizada'; son 'enfermedades del diseño' de cada hueso, *derivadas* biomecánicamente de osteopenias de intensidad suficiente como para impedir la manifestación plena de un efecto morfogenético *con relevancia direccional* para la integridad de su estructura.

Por eso, si se quiere prevenir una osteoporosis (*fragilidad* ósea osteopénica, según el NIH [National Institutes of Health]⁵⁵), o evitar sus efectos antes del desastre, hay que acordarse:

- *primero*, de la *direccionalidad* (moverse en los sentidos más adecuados al caso);
- *después*, de las *cargas* (hay que 'mover el amperímetro' de los osteocitos);
- *después (después)*, de la masa (que es lo que se mide, pero no lo que importa), y
- *después (después, después)*, de los fármacos (que son solo *perturbadores sistémicos, no direccionales y solo transitorios*, del mecanostato).



Si no se sigue este orden prioritario de razonamiento, aparte de no obtenerse mejoras clínicas concretas mecánicamente hablando, probablemente se deba recurrir a otros fármacos o estrategias, ‘vacaciones’, etc.⁵⁶ Y, por último... ¡a arreglárselas con los resultados! (que podrían involucrar daños iatrogénicos, sujetos a demanda por mala praxis). Para evitar estos desatinos, no hay que olvidar que, conforme lo que acabamos de debatir, los huesos:

1. van a responder mejor al entorno mecánico que afecta naturalmente la organización biológica de su estructura, que a los fármacos que perturban esa organización ancestral, porque lo primero es biomecánicamente genuino (direccional) y lo segundo es farmacológicamente artificial (sistémico); y

2. mejor lo van a hacer cuando las cargas sean direccionadas en sentidos relacionados con... ¡la ‘supervivencia ancestral’! (porque eso tiene a su favor la prueba del Tiempo).

Colofón

Hasta hace poco, el peroné era un hueso relativamente olvidado (se *fractura* poco, y entonces *factura* poco). Para colmo, el peroné también se mostraba como un ‘mal alumno’ del mecanostato.³¹ Hoy se nos está revelando como un formidable ‘profesor de ancestrología’, con sorprendentes implicaciones y perspectivas osteológicas prácticas.

Parece apasionante la nueva visión de la osteomiología que todo esto sugiere, ¿verdad?... Bueno, en parte, ¡porque realmente lo es! Y también resulta importan-

te desde el punto de vista *deontológico*, ya que nuestra profesión impone siempre elegir el mejor camino para ‘mejorar sin dañar’. Un conocido proverbio refiere que

*Cada día, en África, cuando amanece,
se despiertan una gacela y un leopardo.
La gacela sabe que,
si ese día no corre más rápido que el leopardo,
morirá asesinada.
El leopardo sabe que,
si ese día no corre más rápido que la gacela,
morirá de hambre.
No importa si usted vive
como una gacela, o como un leopardo;
en cualquiera de los dos casos,
mañana, cuando salga el sol,
¡comience a correr...!*

Nosotros agregaríamos: ...¡Y fíjese cómo y hacia dónde lo hace...!

La estructura de cada ser orgánico se halla relacionada, del modo más esencial aunque con frecuencia velado, con la de todos los demás seres orgánicos con los que compite por el alimento o por un lugar donde vivir, o de los que tiene que escapar, o a los que depreda.

Charles Darwin

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

Recibido: julio 2021

Aceptado: septiembre 2021

Referencias

1. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cel Evol Biol* 2003; 275:1081-101.
2. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003;124:269-79.
3. Feldman S, Capozza RF, Mortarino PA, et al. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1580-8.
4. Carter DR, Wang M, Orr TE. Musculoskeletal ontogeny, phylogeny, and functional adaptation. *J Biomech* 1991;24(Suppl):3-16.
5. Cristofolini L. In vitro evidence of the structural optimization of the human skeletal bones. *J Biomech* 2015;48:787-96.
6. Frost HM (ed). *The Utah Paradigm of Skeletal Physiology*. Berlin: ISMNI; 2005.
7. Boyde A. The real response of bone to exercise. *J Anat* 2003;203:173-89.
8. Li K-C, Zernicke RF, Barnard RJ, Li F-Y. Differential response of rat limb bones to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1991;70:554-60.
9. Matsuda JJ, Zernicke RF, Vailas AC, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Maynard JA. Structural and mechanical adaptation of immature bone to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1986;60:2028-34.
10. Lieberman DE, Polk JD, Demes B. Predicting long bone loading from cross-sectional geometry. *Am J Phys Anthropol* 2004;123:156-71.
11. Main RP. Ontogenetic relationships between *in vivo* strain environment, bone histomorphometry and growth in the goat radius. *J Anat* 2007;210:272-93.
12. Wallace IJ, Demes B, Mongle C, Pearson OM, Polk JD, Lieberman DE. Exercise-induced bone formation is poorly linked to local strain magnitude in the sheep tibia. *PLoS One* 2014;9; doi: 10.1371/journal.pone.0099108.
13. Cristofolini L, Conti G, Juszczak M, Cremonini S, Van Sint Jan S, Viceconti M. Structural behavior and strain distribution of the long bones of the human lower limbs. *J Biomech* 2010;43:826-35.
14. Ruff CB, Holt B, Trinkaus E. Who's afraid of the Big Bad Wolff? "Wolff's Law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol* 2006;129:484-98.
15. Rantalainen T, Nikander R, Heinonen A, Suominen H, Sievänen H. Direction-specific diaphyseal geometry and mineral mass distribution of tibia and fibula: a pQCT study of female athletes representing different exercise loading types. *Calcif Tissue Int* 2010;86:447-54.
16. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, et al. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010;216:470-81.
17. Capozza RF, Rittweger J, Reina PS, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass and density in the tibia of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2013;13:195-205.
18. Cointry GR, Nocciolino L, Ireland A, et al. Structural differences in cortical shell properties between upper and lower human fibula as described by pQCT serial scans. A biomechanical interpretation. *Bone* 2016;90:185-94;
19. Lüscher SH, Nocciolino LM, Pilot N, et al. Differences in the cortical structure of the whole fibula and tibia between long-distance runners and untrained controls. Toward a wider conception of the biomechanical regulation of cortical bone structure. *Front Endocrinol* 2019;10:833-42.
20. Barnett CH, Napier JR. The rotatory mobility of the fibula in eutherian mammals. *J Anat* 1953;87:11-21.
21. Marchi D. Relative strength of the tibia and fibula and locomotion behavior in hominoids. *J Hum Evol* 2007;53:647-55.
22. Marchi D, Shaw CN. Variation in fibular



- robusticity reflects variation in mobility patterns. *J Hum Evol* 2011;61:609-16.
23. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. De la Osteología a la Osteomiología. Tres décadas de aportes originales continuos al análisis biomecánico osteomuscular. *Actual Osteol* 2018;14(2):125-47.
 24. Ireland A, Capozza RF, Cointry GR, et al. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size or geometry. *Osteoporos Int* 2017;28:633-41.
 25. Dudley-Javoroski S, Shields RK. Regional cortical and trabecular bone loss after spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2012;49:1365-76.
 26. McNeil CJ, Raymer GH, Doherty TJ, Marsh GD, Rice CL. Geometry of a weight-bearing and non-weight bearing bone in the legs of young, old, and very old men. *Calcif Tissue Int* 2009;85:22-30.
 27. Wang Q, Whittle M, Cunningham J, Kenwright J. Fibula and its ligaments in load transmission and ankle joint stability. *Clin Orthop Relat Res* 1996;330:261-70.
 28. Funk JR, Rudd RW, Kerrigan JR, Crandall JR. The line of action in the tibia during axial compression of the leg. *J Biomech* 2007;40:2277-82.
 29. Hu T, Chen W, Li J, Du C, Zhang Y. Reconstruction of bone defect with autograft fibula and retained part of tibia after marginal resection of periosteal osteosarcoma: a case report. *World J Surg Oncol* 2015;13:203. doi: 10.1186/s12957-015-0618-2.
 30. Stolzenberg N, Belavy DL, Beller G, Ambrecht G, Semler J, Felsenberg D. Bone strength and density via pQCT in post-menopausal osteopenic women after 9 months resistive exercise with whole body vibration or proprioceptive exercise. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2013;13:66-76.
 31. Rittweger J, Ireland A, Lüscher SH, et al. Fibula: the forgotten bone - May it provide some insight on a wider scope of bone mechanostat function? *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(6):775-8. doi.org/10.1007/s11914-018-0497-x.
 32. Nocciolino LM, Lüscher SH, Pilot N y col. Evidencia original directa (dinamométrico-tomográfica) de la influencia sitio-específica de la musculatura sobre la estructura ósea. Hacia una concepción más amplia del mecanostato. *Actual Osteol* 2018;14:178-83.
 33. Huiskes R. If bone is the answer, then which is the question? *J Anat* 2000;197:145-56.
 34. Sherbondy PS, Sebastianelli WJ. Stress fractures of the medial malleolus and distal tibia. *Clin Sports Med* 2006;25:129-37.
 35. Ryan TM, Shaw CN. Gracility of the modern *Homo sapiens* skeleton is the result of decreased biomechanical loading. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 2015;112:372-7.
 36. Lieberman DE, Bramble DM. The evolution of marathon running: capabilities in humans. *Sports Med* 2007;37:288-90.
 37. Hudgins B, Scharfenberg J, Triplett NT, McBride JM. Relationship between jumping ability and running performance in events of varying distance. *J Strength Condition Res* 2013;27:563-7.
 38. Capozza RF, Nocciolino LM, Cointry GR, Ferretti JL. Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la 'calidad estructural' ósea (resistencia a la fractura). *Actual Osteol* 2015;11:136-50.
 39. Cho S, Irianto J, Discher DE. Mechanosensing by the nucleus: from pathways to scaling relationships. *J Cell Biol* 2017; 216:305-15.
 40. Ingber DE, Wang N, Stamenovic D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep Prog Phys* 2014;77, doi: 10.1088/0034/77/4/046603.
 41. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Osteocitos mirando hacia arriba (o 'La estructura ósea vista desde abajo'). *Actual Osteol* 2014;10:45-82.
 42. Birkchold AI, Razi H, Duda GN, Weinmaker R, Checa S, Willkie BM. The periosteal bone surface is less mechano-responsive than the endocortical. *Nat Sci Rep* 2016;6:23480.

43. Saxon LK, Turner CH. Estrogen receptor β : the antimechanostat? *Bone* 2005;36:185-92.
44. Wallace IJ, Pagnotti GM, Rubin-Sigler J, Naeher M, Copes LE, Judex S. Focal enhancement of the skeleton to exercise relates with responsivity of bone marrow mesenchymal stem cells rather than peak external forces. *J Exp Biol* 2015;218:3002-09.
45. Huiskes R. Adaptive bone-remodeling analysis. *Chir Organi Mov* 1992;77:129-33.
46. Turner CH, Owan I, Takano Y. Mechanotransduction in bone: role of strain rate. *Am J Physiol* 1995; 269:438-42.
47. Schaffler MB, Burr DB, Jungers WJ, Ruff CB. Structural and mechanical indicators of limb specialization in primates. *Folia Primatol* 1985;45:61-75.
48. Pisani L, Pilot N, Lüscher S , et al. Demostración original de la interferencia de los efectos modeladores corticales expansivos de un entrenamiento sobre los de otro ulterior. *Actual Osteol* 2020;16:26-34.
49. Lanyon LE, Rubin CT. Functional adaptation in skeletal structures. En: Hildebrand M, Bramble DM, Liem KF, Wake DR (eds). *Functional Vertebrate Morphology*. Cambridge (MA): Belknap Press; 1985. pp. 1-25.
50. Bertram JE, Biewener AA. Bone curvature: sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol* 1988;131:75-92.
51. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol* 2004;47:63-9.
52. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 1998;23:399-407.
53. Hsieh IF, Robling AG, Ambrosius WT, Burr DB, Turner CH. Mechanical loading of diaphyseal bone in vivo: the strain threshold for an osteogenic response varies with location. *J Bone Miner Res* 2001; 16:2291-7.
54. Currey JD (ed). *Bones: Structure and Mechanics*. Princeton: Princeton University Press; 2002.
55. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-91.
56. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int* 2019;30:705-20.



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR CARCINOMA PARATIROIDEO. CASO PROBLEMA Y REVISIÓN

Soledad Belingeri¹, Mónica Lopardi¹, Marta Renoulin², Adrián Amer³, Gabriela Tachdjian⁴, Enrique Cazado¹

1. Sección Endocrinología y Metabolismo. 2. Servicio de Cirugía, Sección Cabeza y Cuello. 3. Sección Ecografía, Departamento de Imágenes. 4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El carcinoma paratiroideo (CP) es una neoplasia maligna con una incidencia de 0,015 cada 100.000 habitantes por año. Representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres. La etiología del CP es incierta, ha sido asociada a formas esporádicas o familiares. Está caracterizado por altos niveles séricos de calcio y PTH y el desafío clínico-quirúrgico es el diagnóstico diferencial con otras entidades benignas como el adenoma o la hiperplasia de paratiroides. Aunque el diagnóstico de certeza es anatomopatológico, la sospecha clínica y el uso de métodos de baja complejidad (ecografía) con operadores avezados permite una correcta localización y abordaje pertinente del paciente para dirigir el tratamiento quirúrgico adecuado (resección en bloque) evitando persistencias y recurrencias de enfermedad. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino que ingresa por síndrome de impregnación asociado

a hipercalcemia, su abordaje diagnóstico, tratamiento y manejo interdisciplinario con discusión y revisión bibliográfica.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, cáncer.

Abstract

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM BY PARATHYROID CANCER. CASE REPORT AND REVIEW

Parathyroid carcinoma (CP) is a malignant disease with an incidence of 0.015 per 100,000 inhabitants per year. It accounts for 1% of primary hyperparathyroidism diagnoses and occurs between the 4th and 5th decade of life, with a similar incidence between men and women. The etiology of CP is uncertain and has been associated with sporadic or family forms. CP is characterized by high serum calcium and PTH levels and the clinical-surgical challenge is the differential diagnosis with other benign entities such as parathyroid adenoma or hyperplasia. Although the diagnosis of certainty is achieved by pathological anatomy

examination, the clinical suspicion and the use of low complexity methods (ultrasound) by experienced operators allows a correct localization and a patient-specific approach to direct the appropriate surgical treatment (block resection), avoiding persistence and recurrences of disease. The clinical case of a male patient admitted for severe

hypercalcemia with multiple organ dysfunction, the diagnostic approaches, treatment, and interdisciplinary management, together with review and discussion of the current literature are presented.

Key words: *primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, cancer.*

Introducción

El carcinoma paratiroideo (CP) es una neoplasia maligna con una incidencia de 0,015 cada 100.000 habitantes por año. Representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres. Los objetivos de esta presentación son describir el caso clínico de un paciente masculino que se interna por síndrome de impregnación, con hipercalcemia sintomática donde el diagnóstico de carcinoma paratiroideo fue considerado como posible etiología y confirmado por anatomía patológica, y aportar una revisión bibliográfica y discusión enfatizando la necesidad del abordaje multidisciplinario de dicha entidad.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino, de 57 años, que se interna por síndrome de impregnación de un año de evolución, astenia, adinamia, anorexia y diarrea crónica. Al examen físico se observa nódulo en región anterior de cuello en contexto de hipercalcemia (14 mg/dl), por lo que se solicita interconsulta con el Servicio de Endocrinología. Como antecedentes personales refiere ser tabaquista y enolista grave. Al examen físico índice de masa corporal (IMC) 13, se palpa en región anterior de cuello adyacente a polo inferior de lóbulo

izquierdo, un nódulo de 3 cm de diámetro, duro, adherido a planos profundos, que se proyecta hacia el borde superior de la clavícula. El examen tiroideo es normal (20 g) y no se palpan adenopatías cervicales. Los estudios complementarios de laboratorio confirman calcemia elevada (16 mg/dl) con fostatemia de 3 mg/dl, aumento de marcadores de remodelado óseo, parathormona (PTH) de 1900 pg/dl, 25OHD baja (22 ng/dl), hipercalciuria y deterioro de la función renal (Tabla 1).

Con dichos aportes se confirma diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Se descartaron antecedentes familiares vinculados a las formas hereditarias y, dada la presentación clínica (nódulo palpable) y los niveles de PTH, se sospecha como etiología probable carcinoma paratiroideo y se decide tratamiento quirúrgico.

Se solicitan estudios complementarios para evaluar impacto sistémico y localización. La Rx de cráneo muestra aspecto "sal y pimienta" (Figura 1), tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con similares hallazgos asociado a engrosamiento del diploe. La reconstrucción 3D de la calota permite mostrar aspecto similar de superficie (Figura 2). También se observa, en región cervical anterior, imagen con calcificaciones que se proyecta hacia la clavícula, cuerpos vertebrales con adelgazamiento de la cortical y alteración del hueso trabecular



Figura 1. En la Rx de cráneo se observa pérdida de la cortical por aumento marcado de la resorción con aspecto sal y pimienta.

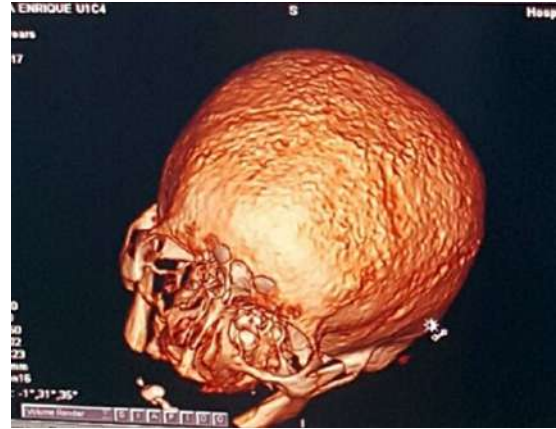


Figura 2. En la TC de cráneo con reconstrucción 3D puede observarse patrón superficial de calota con marcada resorción.

asociado a marcada desmineralización sin fracturas vertebrales (Figura 3). Lito en riñón izquierdo y calcificación de aorta abdominal. Se completa con dosaje de sub β hCG confirmando niveles aumentados (Tabla 1).

Como estudios de localización, la ecografía de cuello informa glándula tiroides homogénea y, en topografía de lóbulo izquierdo, un nódulo de 25 x 23 mm hipoecoico con calcificaciones internas. El centellograma paratiroideo con sestamibi no aporta otros focos de captación. Dada la necesidad de confirmar estirpe celular y contando con equipo interdisciplinario de abordaje, se realiza punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo guía ecográfica confirmando la presencia de células paratiroideas, lavado de aguja con dosaje de PTH > 5000 pg/ml y tiroglobulina < 0,4 ng/dl.

Habiendo confirmado que la tumoración palpable es de origen paratiroideo y la sospecha de carcinoma como etiología, se planifica un abordaje quirúrgico pertinente dirigido a paratiroidectomía con lobectomía tiroidea en bloque. El abordaje quirúrgico fue convencional, constatándose dicha tumoración de bordes irregulares, consistencia

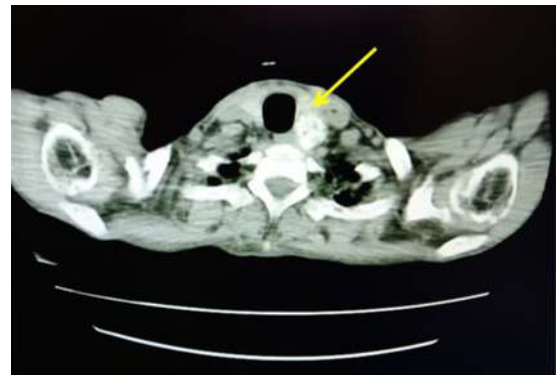


Figura 3. La TC de cuello muestra nódulo heterogéneo de bordes irregulares con calcificaciones internas en topografía paratiroidea izquierda que correlaciona con la palpación cervical.

duropétreo, adherida al esófago y al lóbulo izquierdo de la glándula tiroides. Se procede a la colocación de sonda nasogástrica, identificándose plano de clivaje con el esófago, el cual se libera. No se observa plano de clivaje con el lóbulo izquierdo de la tiroides y se procede a la resección en bloque. Se exploró la región contralateral sin

evidenciarse patología de las paratiroides ni adenopatías.

La anatomía patológica diferida confirma un carcinoma paratiroideo de 3,5 × 3,2 × 2,2 cm que invade glándula tiroides con permeación linfovascular. Se visualiza neoproliferación epitelial atípica dispuesta en grupos y planchas sólidas con tabiques fibrosos interpuestos y extensa necrosis. Las células

exhiben citoplasmas amplios eosinófilos o claros, sectores de pleomorfismo, discreto aumento de la relación núcleo/citoplasmática, núcleos ovoides o irregulares, hiperromáticos o con cromatina granular, ocasionales nucléolos prominentes y más de 5 mitosis cada 50 campos de gran aumento. Los márgenes se describen libres de enfermedad (Figura 4).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos prequirúrgicos y posoperatorios del paciente.

	08/01/17 Pre Qx	16/01/17 Pre Qx	21/02/17 24 h POP	24/02/17 72 h POP	29/05/18 3 meses POP	06/2018 18 meses POP
PTH (pg/ml) (VR: h 72)	1900				84	
Calcemia (mg/dl) (VR: 8,5-10,2)	16,3	14,64	9,4	7,95	8,32	9,52
Fosfatemia (mg/dl) (VR: 2,7-4,5)	3,80	2,90	1,6	2,2	2,7	2,9
Calcio iónico (mg/dl) (VR: 1,1-1,35)	1,82	1,72				
Calcio u (mg/24h) (VR: <200)		644				
Creatinina s (mg/dl) (VR: 0,4-1,4)		1,7	2,1	1,6	1,4	1,35
Fósforo u (mg/24h) (VR:400-1300))		726				
Magnesio s (mg/dl) (VR:1,7-2,75)		1,31		1,81		
FAL (UI/L) (VR: 40-129)	577	580	543		412	253
CTX (ng/ml) (VR: h 0,57)		2,3			2,55	1,37
25OHD (ng/dl)		22		12,9		29,60
SubβhCG (mUI/ml) (VR: <1)	3,2					<0,1
TSH (UI/L) (VR: 0,5-4,2)		2,06			5,94	7,07
ATPO (UI/L) (VR: h 24)		21				

Pre Qx: precirugía, POP: posoperatorio, PTH: paratohormona, FAL: fosfatasa alcalina, CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, SubβhCG: subunidad β de gonadotropina coriónica humana, ATPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea.

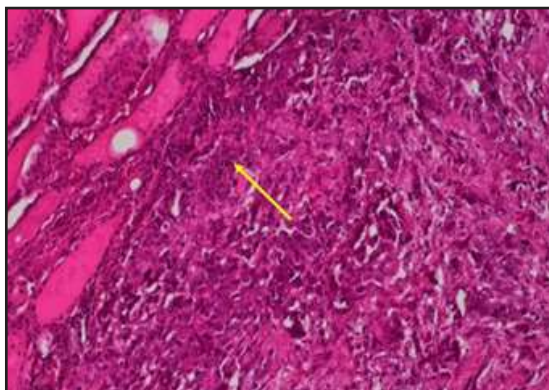


Figura 4. La imagen de microscopía óptica muestra características típicas de carcinoma paratiroideo con tractos fibrosos, infiltración de la cápsula y de la glándula tiroides.

En el posoperatorio inmediato, el paciente evoluciona con marcada astenia y debilidad muscular generalizada, descenso de calcemia a 9 mg/dl (7 mg/dl respecto del basal) e hipofosfatemia. Interpretándose como *hungry bone* (hueso hambriento) comienza con tratamiento inmediato de gluconato de calcio intravenoso (IV), 10 ampollas en 24 horas, durante reiterados días con descenso progresivo y aporte creciente de carbonato de calcio, magnesio y calcitriol vía oral (VO). Luego de 2 semanas de internación se externa con calcemia de 7 mg/dl y fosfatemia de 2,2 mg/dl, pero persiste cierta debilidad generalizada y continúa con aporte VO de calcio, magnesio y calcitriol.

Durante los controles ambulatorios mejora la debilidad muscular, recupera peso (IMC 17) y presenta disfonía confirmándose parálisis recurrential izquierda. Se palpa, en compartimento III izquierdo, adenopatía móvil de 1 cm. Desde el aspecto bioquímico normaliza controles de calcio, fósforo y sub β hCG. La PTH se encuentra próxima a valores normales (84 pg/ml) y, aunque los marcadores de remodelado óseo persisten elevados, se observa un descenso progresivo con respecto a los valores prequirúrgicos (Tabla 1).

Continúa con aportes de calcio y calcitriol que toma de forma irregular y se confirma por ecografía el ganglio palpable en compartimento III de 1,5 cm móvil, sin hilio, que se mantiene estable en los controles ecográficos a 18 meses de la cirugía.

Revisión

Epidemiología, patogénesis y aspectos clínicos

El carcinoma paratiroideo (CP) representa el 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario y se manifiesta entre la 4.^a y 5.^a década de la vida, con una incidencia similar entre hombres y mujeres.^{1,2}

La etiología del CP es incierta, ha sido asociada a formas esporádicas o familiares, tales como la neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 2 (MEN I, MEN II), hiperparatiroidismo familiar aislado (FIHP) e hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula (HPT-JP), existiendo un riesgo incrementado en pacientes con hiperparatiroidismos familiares o con antecedentes de radiaciones.³ Otros autores han reportado en familias con HPT-JT presencia de adenomas atípicos pero no carcinomas.⁴

Mutaciones del gen CDC73 (HRPT2) que codifica para la proteína parafibromina se han asociado a cáncer paratiroideo descriptas en el 50% de HPT-JP y en 20% de los esporádicos. La parafibromina es una proteína intranuclear que funciona como gen supresor de tumores. Mutaciones somáticas o germinales inactivantes de la parafibromina se han asociado a aumento de la proliferación celular y cáncer. Otra proteína asociada a CP es la proteína producto del gen 9.5 (PGP9.5). La PGP9.5 pertenece a la familia de hidroxilasas de ubiquitina cuya sobreexpresión está relacionada con tumores del SNC y células neuroendocrinas aunque también se ha documentado su expresión en carcinomas de mama, próstata, pulmón, páncreas, riñón y colon.⁵⁻⁷

La galectina-3 es una proteína de la familia

de las lectinas que se expresa en los epitelios y células del sistema inmunitario, principalmente macrófagos. Localizada a nivel nuclear, membrana plasmática y extracelular participa modulando el ciclo celular y la apoptosis así como también en el reconocimiento intercelular y la angiogénesis. Se halla sobreexpresada en el 90% de los casos de las series reportadas de CP así como también en carcinomas de mama, intestino y tiroides.⁸

Mutaciones somáticas de la vía PI3K/AKT/mTOR involucradas en la proliferación celular han sido asociadas a carcinomas recurrentes y metastásicos.⁹

En el 90% de los casos de CP comprende una lesión única, hormonalmente funcinante; por lo tanto, se manifiesta con características de hiperparatiroidismo primario sintomático.¹⁰ Dichas características son similares a las halladas en el caso en discusión.

Como consecuencia de la hipercalcemia sostenida suele haber manifestaciones renales (nefrolitiasis, nefrocalcinosis), alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea y úlcera péptica), pancreatitis, fatiga, mialgias y trastornos psiquiátricos, así como también manifestaciones esqueléticas propias del hiperparatiroidismo primario como fracturas patológicas o tumores pardos.¹¹ La fatiga, mialgias y diarrea fueron el motivo de internación del paciente presentado y se interpretaron secundarias a hipercalcemia detectada en el control de laboratorio de ingreso. Los estudios complementarios confirmaron la presencia de litiasis renal y manifestaciones esqueléticas compatibles con hiperparatiroidismo primario.

La presencia de niveles muy elevados de calcemia (>14 mg/dl), PTH (3-10 veces su valor normal) y masa cervical palpable constituyen elementos clínicos y bioquímicos de alta sospecha para esta neoplasia. Los niveles de PTH elevados más de 10 veces su valor constituyen un valor predictivo positivo del 81% para el diagnóstico de CP.¹⁰

El aumento de PTH y la calcemia se asocian a marcadores de remodelado óseo

elevados (fosfatasa alcalina, fosfatasa ósea y beta-crosslaps). También ha sido descripto aumento concomitante de los niveles séricos de subunidades α y β de la hCG. Todos estos hallazgos estaban presentes en el caso en discusión y deben tenerse en cuenta como predictores de hiperparatiroidismo primario por CP para orientar el abordaje diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Ante la sospecha de un CP se debe priorizar su tratamiento quirúrgico para lo cual son de suma importancia los estudios de imágenes que permitan la localización del tumor.³

La ecografía de cuello y el centellograma con sestamibi (TC-99) son estudios de primera línea. Las glándulas paratiroides presentan algunas dificultades para el estudio ecográfico, tanto por su composición, que las hace similares a la grasa que las rodea, como por su tamaño y gran variabilidad en la disposición anatómica habitual que, en conjunto, hace difícil su individualización por este método cuando no presentan patología. Si son patológicas suelen observarse y, por tal motivo, más del 60% de la patología paratiroidea se localiza con operador avezado.

La sensibilidad del método en la localización de patología paratiroidea es de 74 a 89% y disminuye cuando se trata de localizaciones ectópicas, más aún si son mediastinales por ser una topografía de difícil acceso para este método. Los adenomas paratiroides pueden presentarse como imágenes entre 1 y 1,5 cm, ovaladas o en forma de "lágrima", de aspecto sólido por el aumento de la celularidad, e hipoeoicas en relación con el tejido graso. La mayoría son homogéneos y en un 2% se observa degeneración quística. Raramente pueden encontrarse calcificaciones en su interior. Los adenomas menores de 5 mm son difíciles de individualizar por su ecoestructura similar a los tejidos que los rodean. Estos factores hacen que el rendimiento sea variable en diferentes estudios. Los carcinomas paratiroides suelen medir más de 2 cm y, si bien su ecoestructura puede ser heterogénea, de



bordes poco definidos, con calcificaciones o cambios quísticos, no pueden diferenciarse de los adenomas por ecografía. La evidencia de invasión de planos adyacentes es otro dato que sugiere malignidad, pero no es un hallazgo frecuente. En ambos casos pueden tener ubicaciones menos frecuentes como la retrotraqueal/retroesofágica, mediastínica, intratiroidea y de la vaina carotídea.

El uso de la ecografía para la evaluación de la patología paratiroidea es un método no invasivo y económico que aporta datos de localización o posibilidad de biopsia percutánea guiada, pero que requiere la experiencia del examinador y el uso de equipamiento de calidad.^{12,13}

La gammagrafía con sestamibi aumenta la sensibilidad a 87% y la especificidad a 92% en la localización de paratiroides patológicas aportando datos funcionales, lo cual disminuye los falsos negativos, en combinación con ecografía. Dos estudios por imágenes preoperatorios concordantes pueden llevar a una localización exitosa en el 79 al 89% de los casos.

Cuando los métodos de menor complejidad no logran localizar glándulas patológicas, pueden sumarse otros estudios de mayor complejidad, en particular si se sospecha localización no habitual o persistencia de enfermedad. El uso combinado de la ecografía con gammagrafía/SPECT TC o resonancia magnética nuclear (RMN) aumenta el rendimiento de las imágenes para la localización. La PET TC-FDG (tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa) y la 18F-colina PET TC pueden ser utilizadas adicionalmente cuando los estudios de menor complejidad no brindan información suficiente de localización. Además, pueden aportar datos sobre invasión local, detectar lesiones metastásicas o localizaciones ectópicas de tejido paratiroideo.^{14,15}

En relación con la 18F-colina PET TC para el estudio de la patología paratiroidea persistente/recurrente, se ofrecen datos comparativos sobre su rendimiento indicando que

la 18F-colina PET TC detectó un 83,33% de los casos, la ecografía cervical un 25% y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la RMN un 40%.¹⁴ El uso de este método se reserva para casos no concluyentes o no diagnósticos con estudios iniciales por los métodos convencionales de diagnóstico por imágenes en patología paratiroidea.

En nuestro paciente la presentación clínica, bioquímica e imagenológica de la gammagrafía y las características ecográficas fueron altamente sospechosas de CP. No fue necesario recurrir en este caso a estudios de localización más complejos. La presencia de un equipo multidisciplinario y un ecografista avezado permitieron también abordar la lesión por punción aspirativa con aguja fina con precisión, confirmando presencia de células paratiroides y altas concentraciones de PTH en el lavado de aguja.

Aspectos anatomopatológicos

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) no puede distinguir de manera fiable la patología paratiroidea benigna de la maligna, y, debido al riesgo potencial que puede presentarse de siembra y diseminación, algunos expertos consideran que debería evitarse.^{15,16}

Sin embargo, ya que la diseminación puede ser extremadamente baja, si hay dudas sobre la etiología de la lesión, proponen que la PAAF sería de utilidad para la identificación de tejido paratiroideo, mediante la citología y la medición de PTH en el líquido de punción.

En cuanto al aspecto anatomopatológico, los carcinomas paratiroides se originan habitualmente de las células principales. Presentan cierta heterogeneidad en su presentación macroscópica, pero en general tienden a ser tumores grandes y variablemente encapsulados, con un rango de peso de 1,5-50 gramos. En la microscopia son neoplasias lobuladas con tractos de tejido fibroso denso interpuesto que infiltran la cápsula tumoral.¹⁷

La mayoría se componen por células

principales uniformes con leve a moderada atipia y presencia de macronúcleos pudiendo observarse áreas de necrosis. Las características que confirman carcinoma paratiroideo son:

- 1) Invasión a estructuras adyacentes como la tiroides y tejidos blandos cervicales.
- 2) Invasión linfovascular
- 3) Invasión perineural

La inmunohistoquímica (IHQ) para las proteínas parafibromina, PGP9.5 (*Protein Gene 9.5 Product*), galectina-3 y el Ki67 son otros datos que orientan al diagnóstico de no ser concluyente la microscopia.¹⁶⁻¹⁸

La mutación inactivante del gen HRPT2 que codifica la proteína de la parafibromina se traduce en una disminución de la inmunomarcación por IHQ para esta proteína. La sensibilidad y especificidad de la correlación entre malignidad y disminución o ausencia de la expresión nuclear de la parafibromina es del 67% y 100%, respectivamente. Es importante destacar que –si bien la pérdida de expresión es significativamente mayor en el caso de los carcinomas paratiroides– también se observa en menor medida en adenomas paratiroides atípicos, adenomas paratiroides e hiperplasias. Un estudio demostró que la pérdida de su expresión combinada con la presencia de la proteína PGP9.5 aumenta la presunción de malignidad.^{5,7} En relación con la galectina-3, un aumento de expresión se ha relacionado con adenoma, adenoma atípico y carcinoma de paratiroides.^{8,19,20}

Un índice de proliferación celular mayor del 5%, evaluado por el marcador Ki67, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad maligna y recurrencia.

Todos los marcadores mencionados anteriormente, si bien no son patognómicos, pueden resultar de utilidad para el diagnóstico de adenoma vs. carcinoma, en presencia de hallazgos histológicos no concluyentes. En el caso presentado, los hallazgos anatómopatológicos (invasión linfovascular y de glándula tiroides) no mostraron controversia

para el diagnóstico de carcinoma paratiroideo y confirmaron la sospecha clínico/bioquímica prequirúrgica. Si bien los signos clínicos y bioquímicos orientan la decisión y conducta quirúrgica, el diagnóstico de certeza es anatómopatológico. Aun así, existen casos en los que el diagnóstico definitivo fue establecido por enfermedad recurrente o metastásica.

Aspectos quirúrgicos

Aunque el CP está caracterizado por altos niveles séricos de calcio iónico y PTH, el desafío clínico-quirúrgico consiste en distinguir el cáncer de otras entidades más comunes como el adenoma o la hiperplasia de paratiroides, ya que estos no tienen características clínicas, bioquímicas ni radiológicas específicas. De hecho, el diagnóstico de malignidad es posoperatorio y, en ocasiones, posterior a la recurrencia.³

La resección quirúrgica completa es el único tratamiento curativo conocido para el CP. La mejor oportunidad se alcanza con una resección completa y con márgenes libres en la primera cirugía. Con la intención de evitar las recurrencias locales, el procedimiento de referencia (“gold standard”) es remover la lesión en bloque del lóbulo tiroideo homolateral y las estructuras adyacentes que estuvieran involucradas, con cuidado de no diseminar células tumorales en el campo quirúrgico.^{5,17,19}

El abordaje quirúrgico adecuado depende de la sospecha previa de CP. Si no se sospecha esta patología, el gesto quirúrgico habitualmente empleado es la resección local simple con riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad. Si el diagnóstico de CP no fue sospechado previamente, pero el cirujano encuentra en el acto operatorio signos que le hacen sospechar esta patología, debe realizar una resección en bloque de los tejidos involucrados, tratando de evitar la rotura de la cápsula tumoral.

Cerca de un tercio de los CP no presentan adherencias, por lo cual el diagnóstico oncológico no puede conocerse hasta después



de la cirugía. Para estos pacientes, a los cuales no se les realizó una resección en bloque, una segunda cirugía podría ofrecerles una chance de curación. Sin embargo, el beneficio de esta cirugía adicional está poco claro en los pacientes con una resección completa inicial.

En lo que respecta al manejo de los ganglios linfáticos, si hay evidencia de compromiso ganglionar, deben ser removidos, pero no hay consenso con respecto a los vaciamientos ganglionares profilácticos. La incidencia de compromiso ganglionar locorregional en el diagnóstico temprano varía ampliamente, con un rango entre 6,5 y 32%. Algunos autores aconsejan la disección rutinaria del compartimento central (Nivel VI) como cirugía habitual del CP, pero no hay evidencias de que la disección profiláctica del nivel VI mejore la tasa de supervivencia. Otros autores sugieren que el vaciamiento central debería realizarse únicamente ante la evidencia de compromiso ganglionar, para evitar morbilidades innecesarias.^{5,6}

Manejo posquirúrgico inmediato (*hungry bone*)

En los pacientes operados, la resorción ósea inducida por la PTH disminuye luego de la paratiroidectomía, mientras que la actividad osteoblástica persiste.^{21,22} El desequilibrio entre la formación y la resorción luego del descenso brusco de la PTH produce un aumento de la captación ósea de calcio, fósforo y magnesio que determina el síndrome del hueso hambriento (SHH) o *hungry bone*.²³

El SHH se caracteriza por presentar descenso de la calcemia (<7,5-8,5 mg/dl) con respecto al valor basal, la presencia de síntomas y la necesidad de altos requerimientos de calcio intravenoso y/o por vía oral. También pueden producirse hipofosfatemia e hipomagnese-mia. El descenso de la calcemia en el SHH es rápido y puede asociarse a manifestaciones clínicas como parestesias, signos de Schvostek o Trousseau, o bien a complicaciones graves como tetania y convulsiones.^{24,25}

Los factores predictores del SHH tienen relación con la magnitud del hiperparatiroidismo y la gravedad del compromiso óseo. Algunos trabajos consideran también factores predictores como la edad de 45 años o menor, los niveles elevados de PTH y fosfatasa alcalina prequirúrgicos, la presencia de resorción subperióstica y el mayor tamaño glandular. En cuanto a los valores de calcemia preoperatoria es un dato controvertido.²⁵ En el caso presentado, los niveles prequirúrgicos de PTH y el descenso brusco de 7 puntos de la calcemia en el POP inmediato fueron predictores para el inicio del tratamiento pertinente con aporte de gluconato de calcio intravenoso concomitante a carbonato de calcio, magnesio y calcitriol vía oral previos a la aparición de síntomas.

Pronóstico

Entre el 40 y 60% de los pacientes con diagnóstico de carcinoma recurre en un lapso de 2 a 5 años después de la cirugía. La localización más común de recurrencia es locorregional, ya sea en los tejidos del cuello o los ganglios linfáticos cervicales. Un 25% puede presentar metástasis a distancia; los órganos más frecuentes son pulmón, hígado y hueso. Se estima una sobrevida a los 5 años del 85,5% que desciende al 50% a los 10 años.¹

Cuando el tumor ya no es susceptible de intervención quirúrgica, el tratamiento se centra en el control de la hipercalcemia con tratamiento médico para el cual los fármacos de elección son bifosfonatos (contraindicados en leucopenia y $Cl\ Cr < 40\text{ ml/min}$), denosumab o agentes calcimiméticos como el cinacalcet.¹¹

La radioterapia pareciera tener un rol en el tratamiento adyuvante de pacientes que tienen ausencia de márgenes libres de enfermedad en la pieza quirúrgica luego de la resección en bloque o presencia de compromiso ganglionar.^{20,26}

La radioterapia externa tradicionalmente no ha demostrado ser eficaz en la sobrevida del paciente. Sin embargo, en pacientes en

quienes –luego de repetidas resecciones quirúrgicas– persisten los CP localmente invasivos, lesiones residuales o después de múltiples recurrencias, tendría un rol como terapia paliativa.^{26,27}

En cuanto a la quimioterapia, no se demostró que fuera eficaz.^{20,27,28} Sin embargo, el uso del inhibidor de multiquinasa sorafenif resultó eficaz en cuanto a la normalización de la calcemia y PTH, disminución del tamaño de las metástasis y detención de la progresión de la enfermedad.²⁰

Conclusiones

El CP es una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo primario que debe sospecharse ante la presencia de tumor cervical palpable en concomitancia con altos niveles de calcemia y PTH. En el caso de nuestro paciente, es evidente la presencia de valores francamente elevados de calcemia y PTH, los cuales se encuentran asociados, pero no son predictores absolutos de CP como lo establece la literatura.^{8,16,20}

La hipercalcemia es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes, lo cual se ve reflejado en este caso al analizar los principales sitios de impacto. A nivel renal se observa la presencia de un lito en riñón izquierdo, hipercalciuria y el deterioro de la función renal; mientras que a nivel óseo se pone de manifiesto en la Rx y TC de cráneo, el aspecto en sal y pimienta asociado a engrosamiento del díploe, y en los cuerpos vertebrales se evidencia el adelgazamiento de la cortical y la alteración del hueso trabecular.^{8,16,20}

Según datos reflejados en la literatura y observados en nuestro caso, los dosajes de sub β hCG se encontraban elevados antes del tratamiento quirúrgico, pero luego de él dichos niveles han disminuido, lo cual podría deberse a que el tejido paratiroideo podría ser productor de sub α y β hCG; estos valores más altos son los observados en el CP respecto de la patología paratiroidea benigna.²⁸

Otro punto para tener en cuenta es el tamaño tumoral mayor de 3 cm informado en la AP diferida. Si bien hay trabajos que indican que una medida mayor de 3 cm es predictora de carcinoma, hay otras publicaciones que no encuentran diferencias significativas en cuanto a malignidad o benignidad cuando el tamaño es mayor o menor de 3 cm.^{1,20}

Por lo tanto, concluimos que, a pesar de que los valores de calcemia y PTH elevados, los dosajes de sub β hCG y el tamaño de masa cervical son orientativos del diagnóstico de carcinoma, el resultado definitivo será provisto luego de la cirugía con el resultado de la anatomía patológica.^{8,16,20}

Es de suma importancia –de ser posible– el abordaje interdisciplinario del paciente que permitirá tomar decisiones en tiempo y forma desde el diagnóstico, localización, tratamiento, manejo posoperatorio inmediato y seguimiento a largo plazo.

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

Recibido: mayo 2021
Aceptado: septiembre 2021



Referencias

1. Del Bosque-Méndez J, Soto-Becerril O, Hernández-Abarca E, et al. Cáncer de Paratiroides. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(3):168-72
2. Wei C, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(1):11-23
3. Stanka Kirigin Bilos L, Pavlovic D, Kellar F. Parathyroid Carcinoma: a diagnostic and treatment challenge. Association for Endocrine Oncology and Metabolism. September 15th 2016.
4. Le Collen L, Barraud S, Braconnier A, et al. A large extended family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome due to deletion of the third exon of CDC73: clinical and molecular features. *Endocrine* 2021;73:693-701.
5. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surgery* 2009;33(11):2343-54.
6. Rosai J. Parathyroid glands. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby. 2004. pp.595-619.
7. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Brunce MD, Smoller BR, Folpe A. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) Is Not a Specific Marker of Neural and Nerve Sheath Tumors: An Immunohistochemical Study of 95 Mesenchymal Neoplasms. *Modern Pathology* 2003; 16: 963-9.
8. Turan P, Johnson S, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, Galectin-3, PGP9.5, Ki67, and Cyclin D1: Using an Immunohistochemical Panel to Aid in the Diagnosis of Parathyroid Cancer. *World J Surg* 2014; 38:2845-54.
9. Panya C, Uzilov AV, Bellizi J, et al. Genomic Profiling Reveals Mutational Landscape in Parathyroid Carcinomas. *JCI Insight* 2017;2:e92061 1-14.
10. Valenzuela M.J, Encalada C, Gerasch T, Brenet R, Acuña S. Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge. *Rev Chil End Diab* 2019;12(4): 205-7
11. Lumachi F, Basso S, Basso U. Parathyroid Cancer: Etiology, Clinical Presentation and Treatment. *Anticancer Res* 2006;26:4803-8.
12. Rumack CM, Charboneau JW, Levine D. Diagnóstico en ecografía. 4-ª ed. Madrid: Marbán; 2014. Capítulo 19, pp. 671-89.
13. Mohebbati A, Shaha AR, DeLellis RA. Tumors of the Parathyroid Gland. Localizing studies. Armed Forces Institute of Pathology. 1993. Atlas of Tumor Pathology. 3rd series, fascicle 6.
14. Collaud C y col. Uso de la 18F-colina PET TC en hiperparatiroidismo primario persistente/recurrente. *Actual Osteol* 2019;15(1):11-9.
15. Hirokawa M, Suzuki A, Higuchi M, et al. Histological alterations following fine-needle aspiration for parathyroid adenoma: Incidence and diagnostic problems. *Pathol Int* 2021;71:400-5
16. Ferraro V, Sgaramella L, Di Meo G, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single centre experience. *BMC Endocr Disord* 2019;19(Suppl 1):46.
17. Seethala R. R, Virji MA, Ogilvie JB. Pathology of the parathyroid glands. In: Barnes L (ed). Surgical Pathology of the Head and Neck. Vol III. New York: Informa Health Care. 2009. Pp.1429-72.
18. Carlson D. Parathyroid Pathology: Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134 (11):1639-44.
19. Machado M, Wilhelm S. Parathyroid Cancer: A review. *Cancers* 2019; 11:1676. doi 10.3390.
20. Drnovsek M, Ercolano M, Rubin Z y col. Carcinoma y adenoma atípico de paratiroides: Datos nacionales. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2020;57:12-9.
21. Bhattacharyya A, Buckler HM, New JP. Hungry Bone Syndrome-Revisited. *J R Coll Physicians Edinb* 2002;32:83-6.
22. Angeli A, Dovic A. The hungry bone:

- expected and unexpected. *Ann Ital Med Int* 2004;19:4-6.
23. Ghilardi G, De Pasquale L. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperthyroidism. *Surgery Curr Res* 2014; 4:2.
 24. Witteveen JE, Van Thiel S, Romijn JA, Hamdy N. Hungry Bone Syndrome: still a challenge in the post – operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168: R45-R53.
 25. Crucelegue S, Rosa Diez G, Serra D, Ortiz M, Diehl M. Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica. *Actual Osteol* 2014;10(1):11-9.
 26. Apaydin T, Yavuz D. Seven cases of parathyroid carcinoma and review of the literature. Teaching case presentations. *Hellenic Endocrine Society* 2020.
 27. Limberg J, Stefanova D, Ullmann T, et al. The Use and Benefit of Adjuvant radiotherapy in Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28:502-11.
 28. Stock JL, Weintraub BD, Rosen SW, Aurbach GC, Spiegel AM, Marx SJ. Human Chorionic Gonadotropin Subunit Measurement in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 57.
-



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

ROL DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y DE CONTROL EN EL SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO: REPORTE DE UN CASO

Paula Noemí Garibaldi^{1,2}, Andrea Morejón Barragán^{2,3}, Pedro Dávila Terreros^{2,4}, Marcela Esparza Ramírez^{2,3}, María Belén Zanchetta^{1,2}

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 2. Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral (Universidad del Salvador – IDIM). 3. Maffei Centro Médico. 4. Fresenius Medical Care Argentina. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es una patología poco frecuente, caracterizada por dolor crónico y cambios locales del sitio afectado. Ocurre en forma posterior a un traumatismo, o, menos frecuentemente, sin desencadenante claro. El diagnóstico se realiza de forma clínica, evaluando la presencia de hallazgos típicos detallados en los criterios de Budapest, como el dolor continuo y desproporcionado, y síntomas y signos típicos, como edema, asimetría térmica y disminución del rango de movilidad. Los estudios por imágenes, así como la radiografía, la resonancia magnética o el centellograma óseo de 3 fases, también brindan información valiosa, sobre todo en los casos que se presentan con más dudas, y para realizar diagnóstico diferencial de otras patologías. En este sentido, la medición de la densidad mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) se presenta también como herramienta de utilidad, no solo en la fase diagnóstica, al evidenciar la mayor desmineralización del miembro afectado, sino también en la evaluación de la respuesta

terapéutica a bifosfonatos. Presentamos el caso de una paciente con SDRC del miembro inferior, donde la densitometría ósea resultó de gran utilidad en su manejo clínico.

Palabras clave: síndrome doloroso regional complejo, síndrome de Sudeck, densitometría.

Abstract

ROLE OF BONE DENSITOMETRY AS A DIAGNOSTIC AND MONITORING TOOL IN COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME: REPORT OF A CASE

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a rare pathology, characterized by chronic pain and local changes of the affected site. It occurs after trauma or, less frequently, without a clear trigger. The diagnosis is made clinically, evaluating the presence of typical findings detailed in the Budapest criteria, such as continuous and disproportionate pain, and typical signs and symptoms, like edema, thermal asymmetry, and decreased range of motion. Imaging studies, such as radiography, magnetic resonance imaging, or 3-phase bone

scintigraphy also provide valuable information, especially in cases that present with more doubts, and to make a differential diagnosis with other pathologies. In this regard, the measurement of bone mineral density by dual X-ray absorptiometry (DXA) is also a useful tool, not only in the diagnostic phase, by showing the greater demineralization of the

affected limb, but also in the evaluation of the therapeutic response to bisphosphonates. We present the case of a patient with CRPS of the lower limb, where bone densitometry was very useful in her clinical management.

Key words: complex regional pain syndrome, Sudeck syndrome, densitometry.

Introducción

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC), más conocido como síndrome de Sudeck, se caracteriza por la presencia de dolor desproporcionado, muchas veces espontáneo, con alodinia o hiperalgesia o ambas, y cambios tróficos y vasomotores en la región afectada. Puede presentarse en forma posterior a un traumatismo (golpe, fractura) o cirugía, o más infrecuentemente sin desencadenante claro.¹

Se clasifica en SDRC tipo 1 y tipo 2. Ambos subtipos no presentan diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, y lo único que los distingue es que, en el tipo 2, puede identificarse claramente una lesión nerviosa.²

El diagnóstico se realiza clínicamente mediante los criterios de Budapest (Tabla 1).^{3,4} Afecta más frecuentemente a las mujeres entre la quinta y la séptima década de la vida, con una relación mujer: varón de 3,5:1;⁵ manos y pies son los sitios de afectación más frecuentes. Si bien el diagnóstico es fundamentalmente clínico, los estudios por imágenes como la radiografía simple, la resonancia magnética, el centellograma óseo de 3 fases y la densitometría ósea, adicionan valor diagnóstico en los casos dudosos.

Los tratamientos disponibles para mejorar los síntomas clínicos son múltiples, entre ellos se mencionan: fármacos antiinflamatorios, analgésicos opioides, antidepresivos y/o bifosfonatos, asociados a terapia de rehabilitación,

psicoterapia y, en casos severos, incluso simpatetomía quirúrgica.⁶ El curso de la enfermedad es impredecible, con un porcentaje variable de pacientes que consiguen la resolución completa del cuadro.

Se describe a continuación el caso de una paciente con SDRC tipo 1, en quien la densitometría ósea de la región afectada objetivó el cambio óseo favorable coincidente con una excelente respuesta clínica al tratamiento con ácido zoledrónico.

Caso clínico

Mujer de 64 años de edad que consultó para evaluación por dolor crónico (4 años de evolución), localizado en pie izquierdo, que comenzó posterior a un traumatismo doméstico. Había sido valorada previamente por otro especialista en contexto de persistencia del dolor. Con el diagnóstico de espolón calcáneo, recibió tratamiento médico con glucocorticoides (prednisona 5-10 mg/día) por 2 años. Al momento de la consulta la paciente requería dispositivo ortopédico para la deambulación acompañado de bota Walker. Remarcaba la necesidad de estos para aliviar los síntomas nocturnos que se exacerbaban durante la caminata. Al examen físico evidenciaba edema en dorso del pie izquierdo, acompañado de hiperalgesia y alodinia.

Se le había realizado resonancia magnética (RMN) de pie izquierdo, que informaba edema óseo a nivel tibioperoneo, huesos del tarso, particularmente astrágalo y calcáneo, y



Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de dolor regional complejo (SDRC) – Criterios de Budapest^{3,4}

1. Dolor continuo , desproporcionado para el evento que lo pudo provocar
2. Síntomas (debe cumplir al menos 1 síntoma en 3 de las 4 categorías): <ul style="list-style-type: none">• <i>Sensorial</i>: hiperalgesia o alodinia o ambas• <i>Vasomotor</i>: asimetría de la temperatura cutánea y/o asimetría del color cutáneo y/o cambios en el color cutáneo• <i>Sudomotor</i>: edema y/o cambios de sudoración y/o sudoración asimétrica• <i>Motor</i>: disminución del rango de movilidad y/o disfunción motora (temblor, distonía, debilidad) y/ cambios tróficos (piel, vello, uñas)
3. Signos (debe cumplir al menos 1 signo en 2 o más de las 4 categorías): <ul style="list-style-type: none">• <i>Sensorial</i>: evidencia de hiperalgesia (a la punción) y/o alodinia (al tacto/térmica /presión profunda/movimiento articular)• <i>Vasomotor</i>: evidencia de asimetría de la temperatura cutánea > 1° y/o asimetría del color cutáneo y/o cambios de color cutáneo• <i>Sudomotor</i>: evidencia de edema y/o cambios de sudoración y/o sudoración asimétrica• <i>Motor</i>: evidencia de disminución del rango de movilidad y/o disfunción motora (temblor, distonía, debilidad) y/o cambios tróficos (piel, vello, uñas)
4. Descartar otras patologías que puedan explicar los síntomas y signos previos

sector proximal de metatarsianos, así como también edema de partes blandas circundando la región del tobillo con extensión al dorso del antepié. Además, el centellograma de 3 fases informaba aumento de la vascularización e hiperemia en tobillo y región media del pie izquierdo, lo cual coincidía con la clínica de síndrome de Sudeck. Cabe mencionar que la paciente no contaba con radiografía simple de ambos pies al momento de ser derivada. No presentaba datos positivos clínicamente significativos en los análisis de laboratorio.

La paciente había recibido en el último año tratamiento con ibandronato 3 mg en infusiones intravenosas mensuales por 3 meses consecutivos, con leve mejoría clínica del dolor. Mantenía niveles óptimos de vitamina D y un adecuado aporte de calcio con la dieta.

Para completar su evaluación se realizó una densitometría de ambos pies, con foco en 2 regiones óseas de interés (ROI): una ubicada

en calcáneo y otra en metatarso (Lunar Prodigy Advance®). La diferencia observada en la densidad mineral ósea (DMO) entre ambos pies en la región del metatarso fue de un 30,3%, siendo menor la del pie izquierdo. Asimismo, al evaluar la región del calcáneo, se encontró una diferencia de 16,5%, con menor mineralización del pie afectado (Figura 1).

En acuerdo con la paciente se decidió indicar tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso por única vez. En controles posteriores se objetivó una franca mejoría clínica, con desaparición del dolor y del edema del pie a los 6 meses de la infusión. Se realizó una nueva densitometría para determinar los cambios posteriores a la infusión. En ella se evidenció un incremento significativo de la DMO a nivel del metatarso izquierdo, objetivándose una diferencia del 9,5% con respecto al metatarso contralateral, sin observarse cambios a nivel del calcáneo (Figura 2).

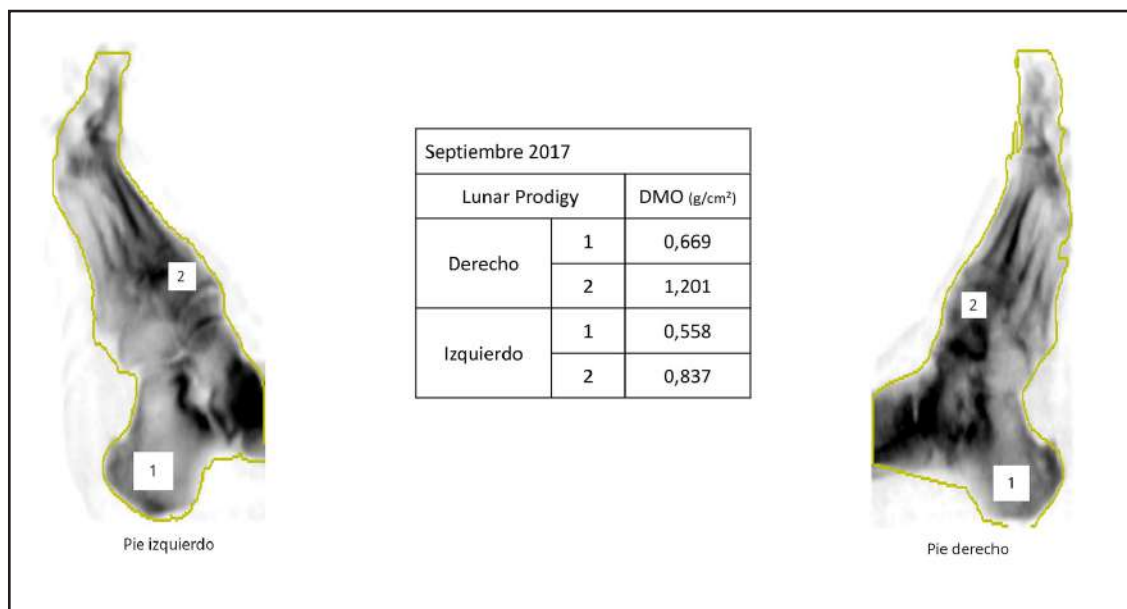


Figura 1. Densitometría ósea de ambos pies realizada al momento de la evaluación inicial de la paciente. Se observa la diferencia medida a nivel del ROI 2 (antepie) con una menor densidad mineral ósea del pie izquierdo a dicho nivel.

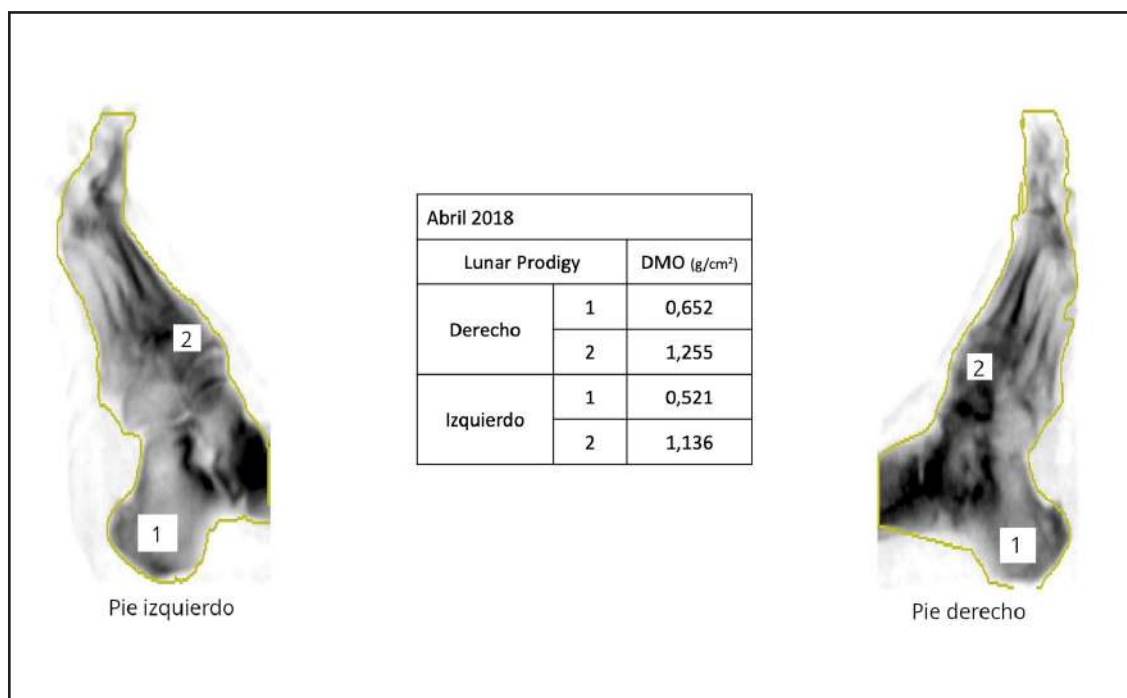


Figura 2. Densitometría de ambos pies realizada 6 meses luego de la infusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico. Se observa el aumento significativo de la densidad mineral ósea medida a nivel del ROI 2 del pie izquierdo.



Discusión

El SDRC constituye una entidad cuya prevalencia e incidencia no están bien establecidas. La implementación de los criterios de Budapest resulta útil como herramienta diagnóstica ante la sospecha en la presentación clínica: se reporta una sensibilidad y especificidad del 99% y 69%, respectivamente.^{3,4}

En el caso expuesto, la paciente presentaba, a nivel de pie izquierdo, dolor continuo de 4 años de evolución posterior a sufrir un traumatismo físico de bajo impacto en dicha región, con síntomas y signos sensoriales (hiperalgesia, alodinia), sudomotores (edema) y motores (disfunción motora), que apoyan el diagnóstico de SDRC acorde con los criterios de Budapest. Estas manifestaciones clínicas serían, fisiopatológicamente, consecuencia de una respuesta aberrante ante una noxa que desencadena la inhibición crónica de las neuronas simpáticas vasoconstrictoras. Esto promueve una redistribución del flujo, fomentando así la hipoxemia y acidosis, y que a su vez se asocian a inflamación, estrés oxidativo y a una respuesta simpática alterada con aumento concomitante de los nociceptores adrenérgicos de la piel. No obstante, además de estas teorías que intentan explicar la fisiopatología de este complejo síndrome, se ha postulado una alteración a nivel central que se podría relacionar con cambios en la neuroplasticidad de la corteza motora, entre otras.⁷

Debido a la naturaleza dinámica en la presentación del cuadro, el diagnóstico del SDRC resulta desafiante, por lo que es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial con entidades tales como: trombosis venosa profunda, tromboflebitis, linfedema, neuropatía periférica, infecciones (herpes zóster, enfermedad de Lyme, celulitis), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, artritis reactiva) y enfermedad de Dupuytren,⁷ entre otras. Una historia clínica detallada puede aportar datos para considerar estas patologías, como en el caso de nuestra paciente, en quien el

tiempo de evolución, la presentación clínica, comorbilidades y los resultados de estudios complementarios permitieron descartar otras entidades más frecuentes.

Aunque no se dispone de herramientas objetivas definitivas para el diagnóstico del SDRC, se ha propuesto el empleo de diferentes estudios por imágenes que podrían resultar útiles. Entre estos, el centellograma óseo en 3 fases se ha reportado como un método prometedor especialmente en la fase aguda del cuadro, por la capacidad de reflejar los cambios que ocurren a nivel de los vasos sanguíneos de la región comprometida,⁸ alcanzando una sensibilidad del 80% y especificidad del 85%^{9,10} en el diagnóstico del síndrome. En el presente caso, el estudio demuestra una mayor captación a nivel de la articulación de tobillo y región media de pie izquierdo, concordante con el aumento de la vascularización e hiperemia evidenciables clínicamente.

La RMN puede ser considerada una herramienta útil en el diagnóstico del SDRC.¹¹ Si bien este es un método que permitiría evaluar cambios a nivel de los tejidos blandos, su mayor utilidad probablemente corresponda a permitir descartar otras posibles etiologías que expliquen los síntomas. En el caso clínico presentado, el estudio no mostró evidencia de algún daño orgánico que oriente hacia otra posible etiología.

En el caso del SRDC, radiográficamente se ha descrito el compromiso del hueso (desmineralización) de tipo parcheado a nivel periarticular de las regiones comprometidas en combinación con signos de resorción ósea subperióstica.¹¹ Estos cambios podrían ser más evidentes en fases más tardías de la enfermedad, derivados posiblemente por la alteración de la función de osteoblastos y osteoclastos⁷ mediada indirectamente a través de la disfunción o hiperactividad simpática que conllevarían procesos de inflamación y estrés oxidativo, pero que además comprometerían la adecuada vascularización de la región.^{8,12,14}

Comparativamente, al evaluar la precisión de estos métodos de imagen para el diagnóstico de SDRC, todos revelaron una baja sensibilidad en la detección de pacientes postraumáticos, mientras que la especificidad de la gammagrafía ósea, RMN y radiografía permaneció alta durante el período de observación. Por este motivo, se recomienda su realización en pacientes con alta sospecha clínica para establecer diagnósticos diferenciales, al iniciar un tratamiento médico o para su seguimiento.¹⁵ Un metanálisis publicado en el año 2012, que incluyó estos 3 estudios por imágenes, concluyó que la gammagrafía ósea es una técnica más sensible y con un valor predictivo negativo más alto que la RMN y la radiografía simple.¹⁶ Sin embargo, el cuadro clínico característico sigue siendo el criterio más importante para establecer el diagnóstico.

La absorciometría dual de rayos X (DXA) o densitometría es el método más usado en la evaluación de la DMO, pues arroja datos cuantitativos por área de hueso. Se ha demostrado su utilidad diagnóstica para entidades que reducen la DMO, como la osteoporosis y osteopenia,¹⁷ y podría suponer una herramienta complementaria en la evaluación de otras entidades que también afectan la DMO.

Con respecto a la evaluación por DXA de las extremidades en personas sanas, nuestro grupo presentó un trabajo en el año 2019,¹⁸ que analizaba la DMO de manos y pies. Se encontraron diferencias significativas considerando la lateralidad en el caso de las manos, con mayores niveles de DMO en la mano dominante, pero no se encontró diferencia en el caso de los pies. Teniendo en cuenta esto, podría descartarse la presencia de una diferencia lateral fisiológica en los pies en aquellos sujetos que no presenten una patología predisponente a la desmineralización local.

Se ha evaluado en casos de SDRC que la densitometría ósea en la extremidad afectada muestra una disminución de la DMO y cambios en el contenido mineral óseo.¹⁹ En un estudio publicado por Kumar y cols. en el año 2001,²⁰

se analizaron 20 pacientes con SDRC tipo 1 mediante DMO del antebrazo afectado y del sano por DXA. Se realizó un análisis comparativo con un grupo control de personas sanas de la misma franja etaria. Los resultados demostraron una disminución de la densidad mineral ósea en el grupo con la patología vs. el grupo control, así como una correlación de una baja DMO con la duración de la enfermedad. Otro estudio, publicado por Siminoski y cols. en el año 2000,²¹ resalta la utilidad de la densitometría ósea en la medición de la eficacia terapéutica, observando un aumento máximo de la DMO de hasta un 18,9%, luego de un intervalo de tratamiento de 6 meses con pamidronato intravenoso en una paciente con SDRC en período de lactancia.

Debido al compromiso óseo, el uso de la DXA de la región afectada en comparación con la contralateral sana, podría aportar datos objetivos que reflejen este grado de compromiso. Se observa que la afectación puede variar según las etapas de evolución del síndrome dependiendo, en una fase más temprana, de los efectos de los mecanismos inflamatorios subyacentes, y, en etapas más tardías, de las consecuencias derivadas por la limitación funcional implícita. En el caso presentado, luego de 4 años de evolución, mediante la DXA se estimó el compromiso óseo con disminución de la mineralización del miembro afectado de un 30% en relación con el contralateral.

Asimismo, la DXA podría orientar la eficacia de la instauración de tratamientos que permitan contrarrestar distintas vías patológicas implicadas en el desarrollo del SRDC, de manera especial aquellos con impacto en el hueso, como los bifosfonatos.⁶ A la luz de la evidencia disponible, el uso de esta familia de fármacos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento integral del SDRC, y, en el caso expuesto previamente, además de guardar una relación con la mejoría clínica, con la aplicación de ácido zoledrónico, se evidenció una ganancia de 0,299 g/cm² de la densidad mineral ósea de la región del metatarso, llevando la diferencia con el miembro contralateral a un



9,5%. Por otro lado, no se observó diferencia en la región de ambos calcáneos, lo cual es llamativo dado que se trata de hueso predominantemente trabecular. Si bien es cierto que la paciente no había presentado mejoría clínica con la administración previa de ibandronato, podría hipotetizarse que la mayor potencia del ácido zoledrónico fue lo que llevó al éxito terapéutico en última instancia.

En relación con la fisiopatología, algunos métodos de mayor resolución como la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) evidenciaron una afección significativa del área cortical en la tibia de mujeres con Sudeck, sin alteración del número o grosor trabecular.²² Sin embargo, en un caso más grave y de mayor evolución, sí se evidenció un importante deterioro a nivel trabecular con este método.²³ Esta evidencia plantea la posibilidad de daños irreversibles y se necesitan más estudios para analizar la recuperación total del tejido óseo a largo plazo.

Por todo lo descripto, vemos que el SDRC es una patología desafiante, tanto en su diagnóstico como tratamiento. Si bien el diagnóstico de esta entidad es esencialmente clínico, existen numerosos estudios por imágenes de los cuales los profesionales pueden valerse como herramientas complementarias. Hemos descripto el caso de una paciente que, aunque contaba con un cuadro clínico e imágenes compatibles con SDRC, la densitometría ósea avaló a su vez este diagnóstico

y evidenció cambios significativos luego de la administración del tratamiento con ácido zoledrónico. Si bien, en este caso particular, el estudio en sí mismo no cambia la conducta, aporta datos para su posible utilización en situaciones de diagnóstico más dudoso, o cuando el acceso a otros métodos por imágenes sea más dificultoso. La densitometría ósea, entonces, a nuestro criterio, debería considerarse parte de este arsenal de estudios. Sin embargo, cabe destacar que, a la fecha, aún se carece de estudios de corte prospectivo que permitan arrojar datos más robustos como para hacer una recomendación formal de su utilidad, tanto diagnóstica como de seguimiento. Consideramos finalmente que será de mucha importancia contar en el futuro con estudios con el diseño adecuado para aportar evidencia científica concreta en esta área.

Agradecimientos

Dra. Vanesa Longobardi y Dr. Rubén Abdala, por su lectura crítica y aportes al trabajo. Sr. Martín Garibaldi, por su asesoramiento técnico en la confección de las imágenes adjuntas.

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

Recibido: mayo 2021

Aceptado: octubre 2021

Referencias

1. Rand SE, Basu S, Khalid S. Complex Regional Pain Syndrome: Current Diagnostic and Treatment Considerations. *Curr Sports Med Rep* 2019;18(9):325-9. doi:10.1249/JSR.0000000000000633
2. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):242-65. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.006
3. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150(2):268-74. doi:10.1016/j.pain.2010.04.030
4. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8(4):326-31. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00169.x

5. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007;129(1-2):12-20. doi:10.1016/j.pain.2006.09.008
6. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines. 4th edition. *Pain Med*.2013;14(2):180-229. doi:10.1111/pme.12033
7. Castillo-Guzmán S, Nava-Obregón TA, Palacios-Ríos D, et al. Complex regional pain syndrome (CRPs), a review. *Med Univ* 2015;17(67):114-31. doi:10.1177/1753193412471021
8. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome - diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 2003;41:61-75. doi:10.1038/sj.sc.3101404
9. Howard BA, Roy L, Kaye AD, Pyati S. Utility of Radionuclide Bone Scintigraphy in Complex Regional Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(1). doi:10.1007/s11916-018-0659-7
10. Wertli MM, Brunner F, Steurer J, Held U. Usefulness of bone scintigraphy for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome 1: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One*2017;12(3):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0173688
11. Schürmann M, Gradl G, Rommel O. Early diagnosis in post-traumatic complex regional pain syndrome. *Orthopedics* 2007;30(6):450-6. doi:10.3928/01477447-20070601-01
12. Neumeister MW, Romanelli MR. Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Plast Surg* 2020;47(2):305-10. doi:10.1016/j.cps.2019.12.009
13. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 2011;10(7):637-48. doi:10.1016/S1474-4422(11)70106-5
14. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010;113(3):713-25. doi:10.1097/ALN.0b013e3181e3db38
15. Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, et al. Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: A comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 2007;23(5):449-57. doi:10.1097/AJP.0b013e31805c9e66
16. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. *J Hand Surg Am* 2012;37(2):288-96. doi:10.1016/j.jhssa.2011.10.035
17. Chun KJ. Bone densitometry. *Semin Nucl Med* 2011;41(3):220-8. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.12.002
18. Abdala R, Mana D, Dalto J, Sesta M, Zanchetta MB. Evaluación densitométrica de pies y manos: descripción de una nueva técnica. *Actual Osteol* 2019;15(2):124-5.
19. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). Physiopedia. [https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_\(CRPS\)](https://www.physio-pedia.com/Complex_Regional_Pain_Syndrome_(CRPS))
20. Kumar V, Kalita J, Gujral RB, Sharma VP, Misra UK. A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgrad Med J* 2001;77(910):519-22. doi:10.1136/pmj.77.910.519
21. Siminoski K, Fitzgerald AA, Flesch G, Gross MS. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res* 2000;15(10):2052-5. doi:10.1359/jbmr.2000.15.10.2052
22. Oehler N, Rolvien T, Schmidt T, et al. Bone microstructure is significantly altered in CRPS-affected distal tibiae as detected by HR-pQCT: a retrospective cross-sectional study. *J Bone Miner Metab* 2019;37(4):741-8 doi: 10.1007/s00774-018-0976-2
23. Zanchetta MB. Grave alteración de la microarquitectura ósea en Síndrome de Sudeck. *Actual. Osteol* 2013;9(3):290-1



INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

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

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

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

AUTHOR GUIDELINES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

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

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

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

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

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

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteología is an Open Access Journal.

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

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

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

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



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)