

**ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA**

Vol. 4, Nº 3, Septiembre / Diciembre 2008

CONTENIDOS / Contents.

**EDITORIAL** / *Editorial.***Actualizaciones en Osteología. Su incorporación a los índices internacionales.***Actualizaciones en Osteología. Its inclusion in international databases.***Lucas R. M. Brun, Ariel Sanchez.**

103

**ARTÍCULOS ORIGINALES** / *Originals*

---

**Prevalencia de hipercalcemia en pacientes con trasplante renal.****Factores predictores.***Prevalence of hypercalcemia in patients with renal transplant. Predictive factors.***Juliana Fassi, Guillermo Rosa Diez, Nora Imperiali, Rosana Groppa, María Cora Giordani, Salomón Algranati, Luisa Plantalech.**

105

**Patología de columna vertebral de una población prehistórica costera del río San Javier (Alejandra, Santa Fe).***Pathological findings in the spines of a prehistoric population that dwelled at the alluvial banks of the Paraná river.***Silvia Cornero, Alfredo Rigalli, Rodolfo C. Puche.**

113

**ACTUALIZACIONES** / *Reviews*

---

**Vitamina D y cáncer***Cancer and vitamin D.***Cecilia Liaudat, Luciana Bohl, Gabriela Picotto, Ana Marchionatti, Nori Tolosa de Talamoni.**

121

**IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA** / *Imaging in Osteology*

---

**Fracturas por estrés en enfermedad de Paget.***Stress fractures in Paget's disease.***Gabriel Aguilar.**

129

**Inhibición por 17beta-estradiol de la morfología apoptótica inducida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células musculares esqueléticas.***17beta-estradiol inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in skeletal muscle cells.***Andrea Vasconsuelo, Lorena Milanesi, Ricardo Boland.**

130



## ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Vol. 4, Nº 3, Septiembre / Diciembre 2008

CONTENIDOS / Contents.

### COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

---

**Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas.**

*Long-term use of proton pump inhibitors and risk of fractures.*

**J. Ariel Sánchez**

131

**ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index**

135

---

## **Actualizaciones en Osteología. Su incorporación a los índices internacionales**

Coincidentemente con las “Bodas de Plata 1983-2008” de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), **Actualizaciones en Osteología** cumple su 3er año de trabajo arduo y de publicación interrumpida, lo que representa un orgullo para todos los miembros de AAOMM.

Sus 10 números publicados hasta la fecha con artículos de autores nacionales e internacionales de renombre, líderes de opinión, tanto en las ciencias básicas como clínicas han otorgado a Actualizaciones en Osteología un prestigio importante en el ambiente científico.

El 12 de septiembre de 2007 nos comunicaban que Actualizaciones en Osteología cumplía con los criterios de calidad editorial del Catálogo del Sistema Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal). Latindex ofrece una selección de revistas que han sido clasificadas conforme la aplicación de una serie de criterios de calidad. Puesto en línea el año 2002, el Catálogo es un subconjunto más de 3.000 revistas científicas.

El 31 de octubre del corriente año Actualizaciones en Osteología ha sido recomendada y aceptada para ser incorporada a la base de datos bibliográfica LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud). LILACS es una base de datos cooperativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud) y comprende la literatura relativa a las Ciencias de la Salud, publicada desde 1982. Contiene artículos de cerca de 670 revistas más conceptuadas del área de la salud, con más de 350 mil registros. En el caso de la Argentina, la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina coordina la Red Nacional de Información en Ciencias de la Salud (RENICS) a través de la cual se procesan técnicamente las publicaciones argentinas del área de la salud para ser incorporadas en la Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud (BINACIS) y LILACS. BIREME tiene como objetivo, además de aquéllos que le sean atribuidos por resolución de los Cuerpos Directivos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la promoción de la cooperación técnica en información científico-técnica en salud con los países y entre los países de América Latina y el Caribe, con vistas a desarrollar los medios y las capacidades para proporcionar acceso equitativo a la información científico-técnica en salud relevante y actualizada, de forma rápida, eficiente y con costos adecuados. La Biblioteca Central del Hospital Italiano de Buenos Aires estará a cargo del procesamiento de los artículos publicados por Actualizaciones en Osteología.

Pero los logros no terminan.... el 10 de Noviembre de 2008 recibíamos una invitación para formar parte a partir del 2009 de la base MedicLatina la cual es una base de datos especializada en el área biomédica e incluye prestigiadas revistas Iberoamericanas, de alta calidad editorial y arbitradas disponible a través de la interfase de búsqueda EBSCOhost.

Y como si esto fuera poco, también fuimos aceptados para el 2009 por EMBASE (Excerpta Medica data BASE), una base de datos bibliográfica producida por Elsevier, la cual contiene desde 1974 hasta la actualidad, unas 4.000 revistas científicas de 70 países.

Sin lugar a dudas estos logros, contribuirán al desarrollo y fortalecimiento de nuestra revista, ya que el acceso a la información científico-técnica en salud es esencial para el desarrollo de la salud. Por ende, continuaremos trabajando para que año tras año se alcancen objetivos superadores.



**DR. LUCAS BRUN**  
Secretario de Redacción



**DR. ARIEL SÁNCHEZ**  
Director

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

## PREVALENCIA DE HIPERCALCEMIA EN PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL; FACTORES PREDICTORES.

**Juliana Fassi,<sup>(1)\*</sup> Guillermo Rosa Diez,<sup>(2)</sup> Nora Imperiali,<sup>(2)</sup> Rosana Groppa,<sup>(2)</sup> María Cora Giordani,<sup>(2)</sup> Salomón Algranati,<sup>(2)</sup> Luisa Plantalech.<sup>(1)</sup>**

1) Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología

2) Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires

### Resumen

El trasplante renal (TxR) mejora el hiperparatiroidismo urémico. Sin embargo algunos pacientes pueden presentar hipercalcemia en el post TxR que altera la función del injerto y requiere en muchos casos cirugía de la paratiroides. El objetivo del trabajo fue establecer la prevalencia de hipercalcemia en pacientes con TxR y los factores que la predicen. Se incluyeron 60 adultos con insuficiencia renal crónica que recibieron un trasplante renal. Se consignaron los valores de Calcemia, Fosfatemia, Fosfatasa alcalina y PTH intacta, previo al trasplante y durante el seguimiento posterior. Se subdividió a la población en tres grupos según la calcemia post trasplante y su duración en el período de un año: pacientes con 1. Calcemia normal (NC); 2. Hipercalcemia transitoria (HT) (se normaliza antes del año del trasplante); 3. Hipercalcemia persistente (HP) (hipercalcemia sostenida más de 12 meses y que se adscribe a disfunción paratiroidea). Se verificó hipercalcemia post-trasplante en el 33,4% de los pacientes (16,7% con HP y 16,7% con HT). Los factores asociados a hipercalcemia persistente fueron: 1) Mayor tiempo de hemodiálisis (NC: 30,5±4,8 meses; HT: 45,4±11,7 meses y HP: 64,7±14,0 meses; ANOVA: p=0,02); 2) Calcemias elevadas (NC: 9,4±0,1 mg/dl, HT: 10,2±0,3mg/dl y HP: 10,3±0,4 mg/dl; ANOVA: p=0,002) y PTH pre TxR (NC: 202 (78-485) pg/ml; HT: 146 (115-508) pg/ml y HP: 759 (368-1126) pg/ml; mediana 1<sup>er</sup>-3<sup>er</sup> cuartilo, test de Kruskal-Wallis: p=0,02). Se comprobaron correlaciones positivas entre tiempo de hemodiálisis y PTH post TxR

(r=0,65; p<0,05) y Ca post TxR (r=0,32; p=0,02); la PTH pre y post TxR correlacionaron en forma directa (r=0,55; p<0,05). El grupo de pacientes con hipercalcemia transitoria presentó calcemias superiores a las óptimas con niveles de PTH adecuados. Los niveles de calcio y PTH elevados en pacientes en diálisis se asocian al desarrollo de hipercalcemia persistente en el período posterior al TxR. Es de importancia considerar la intervención quirúrgica en pacientes con hiperparatiroidismo urémico grave (PTH > 700 pg/ml) previos al TxR para asegurar la buena función del injerto.

**Palabras clave:** Hipercalcemia persistente, hipercalcemia transitoria, hiperparatiroidismo urémico, trasplante renal

### Summary

#### **PREVALENCIA DE HIPERCALCEMIA EN PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL. FACTORES PREDICTIVOS.**

*The purpose of this study was to assess the prevalence of hypercalcemia following kidney transplantation and to determine possible related factors. Thus we evaluated kidney transplant patients between 2001 and 2005 with at least 1-year follow-up. We considered 60 patients, 37.6±13 years. We determined serum calcium (Ca), and intact PTH before and after transplantation (preTx and postTx). Results: We verified 33.4% of patients with post transplantation hypercalcemia (16.7% with transient hypercalcemia and 16.7% with persistent hypercalcemia).*

\* Dirección postal: Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Gascón 450,(C11814ACH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: [juliana.fassi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:juliana.fassi@hospitalitaliano.org.ar)



*Persistent hypercalcemia was associated to time on dialysis [64.7±14 months vs. 45.4±11.7 months and 30.5±4.8 months in those with transient hypercalcemia and normal Ca postTx, respectively; ANOVA, p=0.02], and PTH before transplantation [759 pg/ml (368–759 pg/ml) vs. 146 pg/ml (115–508 pg/ml) and 202 pg/ml (78–485 pg/ml) in those with transient hypercalcemia and normal Ca postTx; median (1st–3rd quartiles); Kruskal–Wallis, p=0.02]. Those who presented with transient hypercalcemia showed similar Ca preTx to those who had persistent hypercalcemia (10.2±0.3, 10.3±0.4 and 9.4±0.1 mg/dl in transient, persistent hypercalcemia and normal Ca postTx, respectively; ANOVA, p=0.002). There was a positive correlation between time on dialysis and PTH postTx (r=0.65, p<0.05) and Ca postTx (r=0.32, p=0.02); PTH preTx was significantly correlated with PTH postTx (r=0.55, P<0.01). Calcium and PTH before transplantation, as well as time on dialysis were the main factors associated with persistent hypercalcemia, so we suggest intervention before transplantation on patients with calcium and PTH values above desirable levels.*

## Introducción

La normalización del metabolismo de la vitamina D, del metabolismo mineral y la corrección del hiperparatiroidismo (HPT) es la condición esperada en pacientes con transplante de riñón (TxR). Los valores de PTH disminuyen rápidamente en los primeros 6 meses. Según algunos autores la reducción de la función paratiroidea en dicho período se adscribe a la normalización de la fosfatemia, al aumento de la calcemia y de los niveles circulantes del calcitriol.<sup>1-6</sup>

Sin embargo la hipercalcemia es una alteración metabólica frecuente en pacientes con transplante renal, afectando 1,5-50% pacientes según las series.<sup>1,7-9</sup> Dos tipos de hipercalcemia se observan: la transitoria y la persistente. La hipercalcemia persistente es debida a la hiperplasia nodular de las glán-

dulas paratiroideas que han perdido los receptores de calcio y vitamina D y con ellos la regulación fisiológica de la síntesis y secreción de PTH y requiere tratamiento quirúrgico.<sup>1-9</sup> La hipercalcemia transitoria es plurifactorial; se atribuye a la falta de inhibición de la transcripción del gen de la hormona paratiroidea debido a la insuficiente síntesis de calcitriol por el riñón transplantado, a la movilización de los depósitos metastáticos de calcio de tejidos blandos, alto remodelado óseo inducido por drogas inmunosupresoras y la PTH que actúa en un hueso sin resistencia. Esta hipercalcemia se corrige antes de los 3-6 meses cuando se ajustan los mecanismos mencionados.<sup>2,10-12</sup>

La hipercalcemia puede deteriorar la función del riñón transplantado.<sup>13,14</sup> Conocer la población de riesgo permitiría una activa intervención en el período pre-TxR para prevenirla.

El objetivo del trabajo fue establecer la prevalencia y tipo de hipercalcemia en pacientes con transplante renal y los factores que la predicen.

## Población y métodos

Se evaluaron 82 pacientes adultos con insuficiencia renal crónica que fueron transplantados entre el año 2001 y 2005 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se excluyeron aquellos pacientes con seguimiento menor a 1 año (n=2), falla del transplante (n=5) y a los pacientes con transplante hepático simultáneo (n=2). Los pacientes con paratiroidectomía quirúrgica (n=9) o por inyección de etanol percutánea (n=4) previo al transplante fueron estudiados en forma independiente. Se incluyeron 60 pacientes, 29 mujeres y 31 varones, de 37,6±13,0 (rango 18-74) años de edad y con un tiempo promedio de diálisis de 39,3±34,3 (0-130) meses. Recibieron injerto de riñón cadavérico el 50% de la población (15 reno-pancreáticos). Las causas de la insuficiencia renal fueron: diabetes mellitus: 15, glomerulopatía: 6, poliquistosis renal: 4, síndrome urémico hemolítico: 3, enf. de Berger: 3, urológicas: 3, angioesclerosis: 2, agenesia renal: 1,

enf. de Alport: 1 y desconocida: 22.

Se evaluaron los niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea intacta (PTH) y fosfatasa alcalina (FAL), previos al transplante y durante el seguimiento posterior hasta el año. Se consideraron valores óptimos para pacientes en diálisis según normas K/DOQUI:<sup>15</sup> Ca: 8,4-9,4 mg/dl, P: <5,5mg/dl, PTH intacta: 150-300 pg/ml; FAL: 65-150 UI/l. Se definió hipercalcemia transitoria a la calcemia  $\geq 10,2$  mg/dl que se normaliza antes del año del transplante, e hipercalcemia persistente a la hipercalcemia sostenida por más de 12 meses y que se adscribe a disfunción paratiroidea. Se subdividió a la población en 3 grupos: pacientes con 1- calcemias post TxR normales (NC), 2- hipercalcemia transitoria (HT) y 3- hipercalcemia persistente (HP).

Para la evaluación estadística se utilizaron: mediana (1<sup>er</sup>-3<sup>er</sup> cuartilo) y Kruskal-Wallis para PTH (no gaussiano);  $X \pm SEM$  y ANOVA para las restantes variables. Se evaluaron los mismos con los programas Statistix y EPI-INFO.

## Resultados

Se verificó hipercalcemia en el período post TxR en 20 pacientes (33,4%; 16,7% HT y

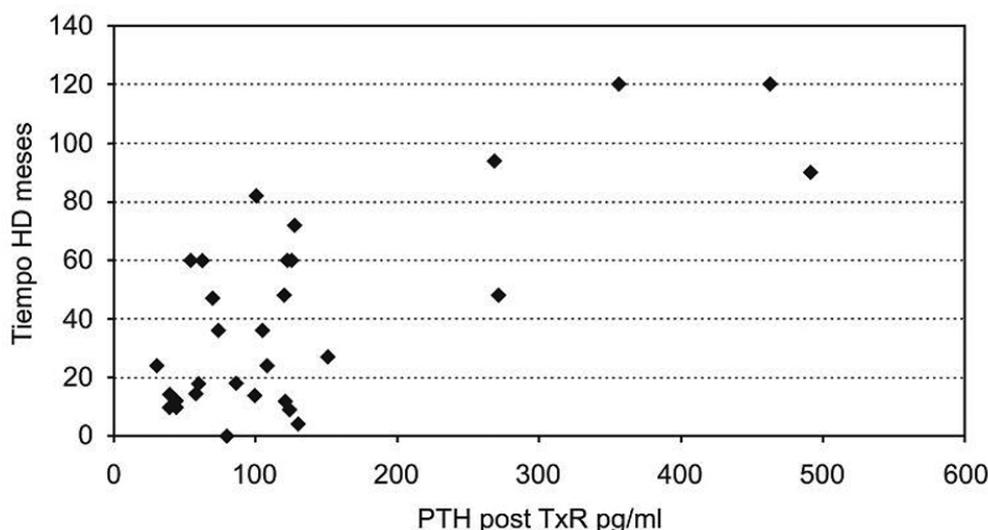
16,4% HP). El 70% de los pacientes con HP recibieron transplantes cadavéricos, así como el 50% del grupo de HT.

Estos pacientes presentaban valores de calcemia pre TxR superiores al grupo con calcemias normales en el post TxR. Los pacientes que presentaron hipercalcemia definitiva tenían mayor tiempo de diálisis y niveles de PTH elevados en el período dialítico. Los niveles de fosfatemia y remodelado óseo expresado por la FAL eran comparables en los grupos HT y HP (Tabla 1).

El tiempo de diálisis correlacionó en forma significativa con la calcemia ( $r=0,32$ ;  $p=0,02$ ) y los valores de PTH ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ) post TxR (Figura 1). La PTH post-TxR se asoció en forma directa con los valores de PTH previo al transplante ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ). Los pacientes con antecedentes de cirugía paratiroidea o tratamiento con inyección de etanol percutáneo previo al transplante presentaron, en el laboratorio pre TxR, un promedio de calcemia de  $9,1 \pm 0,2$  mg/dl y PTH 60 pg/ml (25-522). Un paciente presentó hipercalcemia en el período del post TxR; tenía antecedentes de persistencia del hiperparatiroidismo post cirugía con valores de PTH 1.100 pg/ml en el momento del transplante.

	Calcemia Normal n=40	Hipercalcemia Transitoria n=10	Hipercalcemia Persistente n=10	p
Edad años	38.1 $\pm$ 2	36.4 $\pm$ 4.8	36.9 $\pm$ 4.5	ns
Tiempo HD meses	30.5 $\pm$ 4.8	45.4 $\pm$ 11.7	64.7 $\pm$ 14	0.02
Ca mg/dl pre-TxR	9.4 $\pm$ 0.1	10.2 $\pm$ 0.3	10.3 $\pm$ 0.4	0.002
P mg/dl Pre-TxR	5.2 $\pm$ 0.3	6.6 $\pm$ 0.7	5.6 $\pm$ 0.5	ns
FAL UI/l Pre-TxR	100.3 $\pm$ 15.3	85.8 $\pm$ 14	122.7 $\pm$ 41.7	ns
PTH pg/ml Pre-TxR	202 (78-485)	146 (115-508)	759 (368-1126)	0.02

**Tabla 1.** Población del estudio, discriminada según los niveles de calcemia normal o incrementada y el tiempo de duración de la hipercalcemia. Se utilizaron los tests: Mediana (1<sup>er</sup>-3<sup>er</sup> cuartilo) y Kruskal-Wallis para PTH (no gaussiano),  $X \pm SEM$  y ANOVA para el resto de las variables.



**Figura 1.** Correlación entre el tiempo de diálisis (Tiempo HD, meses) y los niveles de PTH post-transplante renal (PTH postTxR, pg/ml)  $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ .

### Discusión

La hipercalcemia posterior al TxR se asocia a hipertensión arterial, incremento de la creatinina plasmática, calcificación del injerto entre otras complicaciones.<sup>13,14,16-18</sup> Los pacientes con hipercalcemia aguda, sintomática por hiperparatiroidismo y aquéllos con hipercalcemia leve, asintomática que continúa luego de un año de transplante renal requieren solución quirúrgica. La cirugía no es inocua. Se ha descrito disminución del filtrado glomerular luego de la paratiroidectomía en pacientes transplantados debido a hipoparatiroidismo funcional.<sup>17</sup> Es de importancia la detección de la población de riesgo en el período pre-transplante para intervenirla y evitar posteriores complicaciones.

En nuestro trabajo verificamos que 33,4% de los pacientes presentaba hipercalcemia post-transplante renal durante el primer año del injerto. Los estudios referidos en la literatura establecen una prevalencia de 10-50%.<sup>1</sup>

Los pacientes con hipercalcemia por hiperparatiroidismo autónomo representaban el 16,7% y es comparable con lo comunicado por Parfitt (11,7%) y D'Alessandro (22%) en años anteriores.<sup>19,20</sup> En recientes publicaciones el porcentaje de la población afectada es menor (1,4%-9,7%).<sup>7-9,21-23</sup> La diferencia

con nuestro trabajo se atribuye a la gravedad de la patología de nuestra población (centro de derivación nacional para TxR que recibe pacientes con distintos grados de prevención del hiperparatiroidismo en el período dialítico).

La población con HP presentaba valores de calcemia pre TxR superiores al grupo de pacientes NC. Si bien las calcemias promedio eran normales altas, superaban a los valores recomendados en pacientes en diálisis según las normas KDOQI<sup>2</sup> y eran diferentes a otros estudios similares<sup>23</sup> que referían hipercalcemia preTx. No observamos diferencias entre los pacientes con hipercalcemia definitiva o transitoria. El promedio de la fosfatemia y del  $[Ca \times PO_4^-]$  eran cercanos a los límites propuestos por las normas KDOQI para pacientes en diálisis.<sup>15</sup> El 70% de la población con HP recibió un injerto cadavérico. Es conocido que el tiempo en lista de espera de TxR es prolongado en esta población, lo cual contribuye a un mayor tiempo de diálisis y por ende al hiperparatiroidismo urémico grave. No observamos diferencias en los pacientes diabéticos o no diabéticos de esta población.

El promedio de PTH pre TxR fue de 700 pg/ml (2,33 veces superior a los límites de las normas KDOQI) y la totalidad de los pacientes presentaban valores de PTH supe-

riores a los aconsejados para el control del HPT urémico. Esta población era de igual edad que los otros subgrupos, pero presentaba más tiempo de evolución en diálisis. El tiempo favorece la hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides que son refractarias a los tratamientos médicos convencionales. Nuestro trabajo y el de otros destacan como factores de riesgo el grado de hiperparatiroidismo pre TxR y el tiempo de diálisis.<sup>6,9,23</sup>

Se comprobó hipercalcemia transitoria en 10 pacientes (16,7%), que se resolvió espontáneamente antes del año. ¿Qué característica presentaba esta población en diálisis? La calcemia promedio era normal alta y comparable a los pacientes con HP. La fosfatemia con valores algo superiores (tendencia) y la hormona paratiroidea significativamente inferior a los otros grupos. Si bien hay superposición de valores entre HP y HT este grupo difiere por los valores de fosfatasa alcalina (más descendidos, tendencia) y PTH no superiores a 500 pg/ml. La población tiene menor tiempo de hemodiálisis que los pacientes con HP y aún responde a los tratamientos habituales. Es una población que fue tratada con calcitriol en dosis pulso (datos no mostrados) lo que favoreció un mayor producto  $[Ca \times PO_4]$ , y menor grado de remodelado óseo. Al suspender el tratamiento en el período post TxR no hay inhibición de la transcripción del gen de PTH hasta la síntesis de calcitriol por parte del injerto que acontece con el tiempo y alcanza valores suficientes al año del trasplante renal.<sup>2</sup> Se trata de un grupo de pacientes con menor grado de hiperparatiroidismo que responde al tratamiento médico. A diferencia de los grupos anteriores la población NC post TxR se caracterizaba por niveles promedios de PTH, fosfatemia y calcemia dentro de los rangos acordados para el hiperparatiroidismo secundario; el tiempo en diálisis no supera los 2,5 años.

Los valores de PTH y calcemia postrasplante correlacionaron con el tiempo de diálisis. Los niveles de PTH basal previos al trasplante, con los valores hallados en el post TxR. El desarrollo de hipercalcemia por hiperparatiroidismo autónomo en el primer

año del trasplante depende del grado de hiperparatiroidismo urémico alcanzado en pacientes con prolongado tiempo de diálisis, esta observación coincide con los previos y actuales trabajos de D'Alessandro y col, Messa y col, Evenepoel y col, entre otros.<sup>5,6,8,20,23</sup>

El incremento de PTH en el post-trasplante también es debido a la falla del injerto y se debe a la caída de filtrado glomerular, retención de fosfatos, deficiente síntesis de calcitriol.<sup>1</sup> No se observaron caídas críticas de la filtración glomerular en el período post TxR (datos no mostrados) en este estudio.

La población de riesgo de hipercalcemia persistente es aquella que ha permanecido más de 5 años en diálisis y presenta PTH con valores superiores a 700 pg/ml aun con calcemia y fosfatemias aceptables en el momento del trasplante. De acuerdo a lo observado debería considerarse la intervención quirúrgica antes del TxR en estos pacientes. La propuesta de la *National Kidney Foundation*<sup>15</sup> sugiere intervenir a pacientes con PTH >800 pg/ml asociada a hipercalcemia e hiperfosfatemia. Nuestra indicación coincide con las normas CARI<sup>24</sup> y de la escuela japonesa<sup>25</sup> en las cuales se sugiere paratiroidectomía a todos los pacientes que presenten PTH >500 pg/ml aun en ausencia de franca hipercalcemia e hiperfosfatemia. La intervención con calcimiméticos (cinacalcet) en pacientes con hipercalcemia post-trasplante debida a hiperparatiroidismo es una posibilidad promisoriosa pero aún se deben establecer dosis y tiempo de tratamiento.<sup>26,27</sup>

Considerando los 13 pacientes que habían sido intervenidos previamente al trasplante, sólo uno presentó hiperparatiroidismo post-trasplante, y se debió a la persistencia de hiperparatiroidismo urémico grave por resolución insuficiente (persistencia) del hiperparatiroidismo secundario en el período dialítico; los restantes pacientes presentaron calcemias normales en el período de observación, sin observarse elevación de niveles de hormona paratiroidea.

En síntesis, verificamos un 33,4% de pacientes con hipercalcemia en el post-



transplante renal, la mitad de ellos con hiperparatiroidismo autónomo. Los principales factores asociados fueron el tiempo de diálisis y los valores de calcemia y PTH en el momento del transplante. Sugerimos la intervención paratiroidea previa al transplante en pacientes candidatos al mismo, cuando los valores de PTH sean superiores a 700 pg/ml (aun en ausencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia manifiesta) y observación de aquellos pacientes con hipercalcemia post TxR que presentan PTH adecuadas en el período dialítico.

(Recibido: septiembre de 2008.

Aceptado: octubre de 2008)

## Referencias

1. Singer G, Delmez JA. Effects of renal transplantation on bone and mineral metabolism. En: Renal Osteodystrophy (D Bushinsky, editor). Lippincott-Raven. Philadelphia.1998: 473-93.
2. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 436-42.
3. Claesson K, Hellman P, Frodin L, Rastad J. Perspective study of calcium homeostasis after renal transplantation. *World J Surg* 1998; 22: 635-42.
4. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56: 642-9
5. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 1281-7.
6. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-13.
7. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgery strategy. *Surgery* 1998; 124: 677-83.
8. Evenepoel P, Kuypers D, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation requiring parathyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 177-86.
9. Kinnaert P, Nagy N, Decoster-Gervy C, De Pauw L, Salmon I, Vereerstraeten P. Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation, *World J Surgery* 2000; 24: 1391-5.
10. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 8: 92-112.
11. Hornum I. Post-transplant hypercalcemia due to mobilization of metastatic calcifications. *Acta Med Scand* 1971; 189: 199-205.
12. Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 363-71.
13. Boom H, Mallat M J K, Fijter J W, Paul L C, Bruijn J A, Van Es LA. Calcium levels as risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 77: 868-73.
14. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluogullian C, Akcay A, Habera M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proceed* 2006; 38: 480-2.
15. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice

- guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1-S202.
16. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Rodermacher J, Haller H. Decreased renal function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 584-91.
17. Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, Cisterne JM, Monrozies-Bernadet P, Durand D. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1997; 47: 248-55.
18. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1714-20.
19. Parfitt AM, Kleerekoper M, Cruz C. Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after transplantation: implication for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Miner Electrol Metab* 1986; 12: 356-62.
20. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989; 106: 1049-55.
21. Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ, Becker BN, Chen H. Long term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surgery* 2002; 235: 673-8.
22. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers M, Diethelm AG. Operative Treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surgery* 1998; 6: 878-86.
23. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1730-7.
24. Stanley M, Kelly J, Harris D. Acceptance onto dialysis CARI guidelines. *Aust Fam Physicians* 2007; 36: 439.
25. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 44-7.
26. El-Amm JM, Doshi MD, Doshi MD, et al. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 546-9.
27. Szwarc I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with postransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006; 82: 675-80.

## **PATOLOGÍA DE COLUMNA VERTEBRAL DE UNA POBLACIÓN PREHISTÓRICA COSTERA DEL RÍO SAN JAVIER (ALEJANDRA, SANTA FE, ARGENTINA)**

**Silvia Cornero,<sup>(1)\*</sup> Alfredo Rigalli,<sup>(2)</sup> Rodolfo Puche,<sup>(2)</sup>**

1) Museo Universitario, Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura.

2) Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

### **Resumen**

Este trabajo expone las frecuencias de patologías vertebrales de una muestra esquelética de 1.700 años de antigüedad, exhumada en el norte de la Provincia de Santa Fe, Argentina. Se investigó la presencia de lesiones artrósicas (incipientes, moderadas, acentuadas y anquilosantes), improntas de nódulos de Schmorl sobre la carilla articular y fracturas en una muestra de 217 vértebras pertenecientes a 11 adultos (7 hombres y 4 mujeres).

**Lesiones artrósicas:** El 36% (61/169) de las piezas óseas de ambos sexos exhiben osteofitos, más frecuentes en el grupo femenino (25/51) que en el masculino (36/118). En ambos sexos, esta lesión es significativamente más frecuente en el segmento torácico que en el cervical o lumbar.

**Improntas de nódulos de Schmorl:** un tercio de las piezas óseas (36/117) presentaban esta lesión. No se observó asociación significativa con el sexo. **Fracturas vertebrales:** se observaron cinco colapsos vertebrales (entre T1 y L5) en el grupo de hombres y sólo uno (cervical) en el grupo de mujeres.

La alta frecuencia de vértebras ilesas y con osteofitos incipientes junto con la baja incidencia de fracturas de comprensión sugieren que los sujetos no utilizaban en grado crítico la columna vertebral en ocupaciones asociadas con actividades como levantamiento, carga y transporte de materiales pesados. Los pueblos costeros basaron su economía en la caza especializada, recolección y pesca. Estas actividades no habrían demandado exigencias físicas excesivas. La ausencia de diferencias asociadas al sexo en la incidencia de nódulos de Schmorl, frac-

turas vertebrales y lesiones artrósicas sugieren que ambos sexos habrían comprometido sus cuerpos en actividades laborales de intensidad semejante.

**Palabras clave:** paleopatología, vértebras, artrosis, nódulos de Schmorl, traumas.

### **Summary**

#### ***PATHOLOGICAL FINDINGS IN THE SPINES OF A PREHISTORIC POPULATION THAT DWELLED AT THE ALLUVIAL BANKS OF THE PARANÁ RIVER, ARGENTINA.***

*This report describes the frequencies of vertebral pathologies in a skeletal sample dated 1,700 years BP with the radiocarbon technique. Skeletons were exhumated in site of funerary activity at the north of the Santa Fe province, Argentina. The presence of arthrosic lesions (osteophytes), imprints of Schmorl nodules on the articular surface and compression fractures were investigated in a sample of 217 vertebral bodies, pertaining to 11 adults (7 men and 4 women). **Osteophytes:** thirty six per cent (61/169) of the vertebrae from both sexes exhibited osteophytes. These were more frequent within the female group (25/51) than in the male one. In both sexes, these lesions were more frequent in the thoracic than in the cervical or lumbar segments. **Imprints of Schmorl nodules:** one third of the bone pieces (36/117) presented this lesion. No significant association with sex was observed. **Vertebral fractures:** five vertebral collapses were found in the male*

\* Dirección postal: Avda. Francia 380, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: [scornero@fceia.unr.edu.ar](mailto:scornero@fceia.unr.edu.ar)



group (between T1 and L5) and one (cervical) in the female group.

The high frequency of healthy vertebrae, small osteophytes and the reduced number of compression fractures suggest that these subjects did not critically load their vertebral columns. Coastal dwellers based their survival on hunting, fishing and collecting activities. These would not have demanded great physical efforts. The absence of differences associated with the sex in the incidences of Schmorl nodules, vertebral fractures and the distribution of arthrosic lesions along spinal segments suggest that both sexes attended daily chores of similar intensity.

**Key words:** paleopathology, vertebrae, arthrosis, Schmorl nodules, fractures

### Introducción

En este informe se exponen las frecuencias de paleopatologías vertebrales observadas en una muestra esquelética de 1.700 años de antigüedad, excavada en el sitio La Lechuza, en el norte de la provincia de Santa Fe (Argentina).

El estudio de esta muestra de restos óseos de una población humana prehistórica, permite una aproximación a su estilo de vida, ocupación, diferenciación sexual en el trabajo y condiciones de salud.

### Material y métodos

La colección osteológica fue exhumada en el sitio arqueológico de actividad funeraria conocido como La Lechuza (29° 54' 19.9" S, 59° 55' 22" W), a unos 10 kilómetros de la localidad de Alejandra, Departamento San Javier, Provincia de Santa Fe, Argentina.

El lugar excavado es parte de una construcción monticular antrópica intencional, de unos 7.000 m<sup>3</sup>, consolidada con tiestos cerámicos y restos de huesos animales.<sup>1</sup> Es de forma ovoidal de 120 m de largo en sentido oeste-este y 80 m en sentido norte-sur. En el momento de preparar este informe se han excavado unos 800 m<sup>3</sup>, en campañas anuales sucesivas realizadas durante los últimos ocho años.

La colección está compuesta, hasta el

momento, de 49 individuos hallados en 38 enterratorios. Actualmente se halla depositada en el Museo Regional de Alejandra (SF). Su antigüedad fue datada en 1.760±60 años AP<sup>1</sup>, en el Laboratorio de Tritio y Radio-carbono (LATYR) de la Universidad de La Plata por medio del contenido en radiocarbono de varias muestras.<sup>2</sup>

**Elementos vertebrales.** Se analizaron 217 vértebras (57 cervicales, 110 torácicas y 50 lumbares), pertenecientes a 13 individuos adultos (8 hombres y 5 mujeres). No todas las vértebras se recuperaron en un estado de conservación que permitiera la inequívoca identificación de las lesiones investigadas. Por este motivo, varía el número de vértebras observadas por cada indicador.

**Asignación de edad.** Los indicadores de edad se analizaron en el cráneo y la pelvis.<sup>3,4</sup>

**Asignación del sexo.** Se basa en la morfología de cráneo y pelvis según las tendencias dimórficas expuestas en un trabajo anterior.<sup>1</sup>

**Patologías vertebrales.** Registramos las siguientes lesiones:

**Artrosis.** Consecuencia de un proceso inflamatorio y destructivo del tejido cartilaginoso que rodea las superficies articulares, que ocasiona un engrosamiento óseo como consecuencia de la compresión o neoformación reactiva de hueso. Sindesmófito es un puente óseo, dispuesto verticalmente que se origina en la inserción del anillo fibroso afectando las vértebras contiguas. Son el producto final de la fusión de excrecencias óseas cuya etiología puede corresponder a procesos degenerativos, inflamatorios, metabólicos o ser de carácter idiopático.<sup>5</sup> Las lesiones artrósicas se calificaron según el grado de afectación en: Incipientes (aparición inicial de un reborde en un extremo de la superficie del cuerpo vertebral), moderadas (reborde marcado), acentuadas (crecimiento de los bordes hasta hacer contacto

entre vértebras contiguas) y anquilosantes (fusión de vértebras).<sup>6,7</sup>

**Improntas de nódulos de Schmorl.** Cuando las demandas biomecánicas sobre la columna exceden la resistencia del cartílagos articular puede sobrevenir la extrusión del núcleo pulposo a través del anillo fibroso. Los nódulos de Schmorl no sobreviven en el registro arqueológico porque el tejido lesionado no está calcificado, pero deja una depresión permanente en la carilla articular.<sup>8-10</sup>

**Fracturas vertebrales.** Las deformidades registradas fueron fracturas centrales por compresión o colapso completo de los cuerpos vertebrales. El estado de conservación de las piezas óseas no permitió estimar la frecuencia del acuñaamiento anterior en vértebras dorsales y lumbares (cuando la altura anterior es inferior al 75% de la posterior).<sup>11</sup> Por este motivo la frecuencia observada de fracturas podría estar subestimada.

**Análisis estadísticos.** Los resultados se evaluaron con técnicas estadísticas convencionales: test exacto de Fisher,  $\chi^2$  para la evaluación de frecuencias y cálculo del intervalo de confianza del 95% (IC) para las proporciones.<sup>12</sup>

### Resultados

Todos los cuerpos exhumados corresponden a adultos. El rango de edades es 25 a 55 años para los hombres y 25 a 60 para las mujeres.

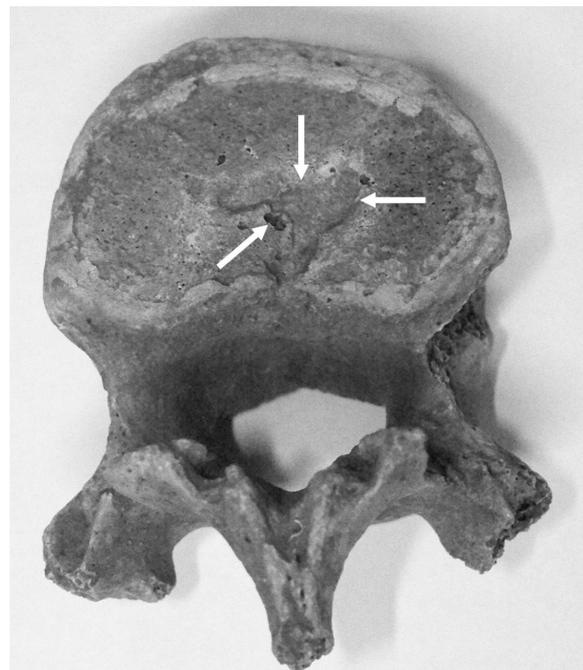
**Artrosis:** 36% de las piezas óseas de ambos sexos (61/169) exhiben osteofitos, entre ellos sindesmofitos (Figura 1). Estas lesiones fueron significativamente más frecuentes ( $P = 0,027$ ) en el grupo femenino (25/51) que en el masculino (36/118) (Tabla 1). Además, es significativamente más frecuente en el segmento torácico que en el cervical o lumbar (Tabla 1), tanto en hombres ( $\chi^2=20,54$ ;  $P < 0,0001$ ) como en mujeres ( $\chi^2=20,11$ ;  $P < 0,0001$ ). No se



**Figura 1.** Osteofitos. Sindesmofito marginal.

observaron diferencias asociadas al sexo de las incidencias de artrosis por segmentos vertebrales ( $\chi^2 = 0,023$ ;  $P = 0,999$ )

La distribución del grado de afectación (ilegas o con lesión incipiente, moderada, acentuada o anquilosante) no discrepa entre sexos ( $\chi^2 = 0,3665$ ;  $P = 0,7536$ ; Tabla 2). Considerando todas las vértebras con evidencia de artrosis, se observa un gradiente inverso entre a intensidad de la lesión y su frecuencia: 68,8%, 163%, 8,2% y 6,5%, respectivamente.



**Figura 2.** Impronta de nódulo de Schmorl sobre la carilla articular.



**Tabla 1.** Lesiones artrósicas (número de casos y porcentaje respecto del total) en función del sexo y el segmento vertebral.

<b>HOMBRES</b>				
	<b>Segmento</b>	<b>Con artrosis</b>	<b>Ilesas</b>	<b>Total</b>
	Cervical	6 (16,8%)	20 (24,5%)	26(22%)
	Torácico	18 (50%)	46 (56%)	64 (54,2%)
	Lumbar	12 (33,2%)	16 (19,5%)	28 (23,8%)
	Total	36 (30,5%)	82 (69,5%)	118 (100%)

<b>MUJERES</b>				
	<b>Segmento</b>	<b>Con artrosis</b>	<b>Ilesas</b>	<b>Total</b>
	Cervical	4 (16%)	4 (15,5%)	8 (15,7%)
	Torácico	13 (52%)	19 (73%)	32 (62,7%)
	Lumbar	8 (32%)	3 (11,5%)	11 (21,6%)
	Total	25 (49%)	26 (51%)	15 (100%)

**Tabla 2.** Frecuencia de vértebras artrósicas de grado variable, en ambos sexos (sin discriminar el segmento de origen).

<b>HOMBRES</b>						
	<i>Ilesas</i>	<i>Lesión Incipiente</i>	<i>Lesión Moderada</i>	<i>Lesión Severa</i>	<i>Lesión Anquilosante</i>	<i>Total</i>
N	82	24	7	4	2	118
%	69,5	20,3	5	3,3	1,7	100
IC	0,6-0,7	0,13-0,29	0,02-0,11	0,01-0,08	0,00-0,08	

<b>MUJERES</b>						
	<i>Ilesas</i>	<i>Lesión Incipiente</i>	<i>Lesión Moderada</i>	<i>Lesión Severa</i>	<i>Lesión Anquilosante</i>	<i>Total</i>
N	26	18	4	1	2	51
%	50,9	35,3	7,8	1,9	3,9	100
IC	0,6-0,7	0,13-0,29	0,02-0,11	0,01-0,08	0,00-0,08	

(N= número de casos, %= porcentaje respecto del total, IC= intervalo de confianza del 95%)

**Improntas de nódulos de Schmorl.** Se observó una frecuencia del 30% (36/117) que exhibían esta impresión (Figura 2, Tabla 3). No se observaron diferencias significati-

vas asociadas al sexo ( $\chi^2 = 0,0847$ ;  $P= 0,771$ ). Treinta y dos por ciento entre los hombres (27/84, IC= 22-43%) y 27% entre las mujeres (9/33, IC= 13-46%).

**Tabla 3.** Improntas de nódulos de Schmorl en función del sexo de los sujetos (número de casos y porcentaje respecto del total) en función del sexo.

Sexo	Con Nódulos	llesas	Total
Masculino	27 (32.1%)	57 (67.8%)	84 (100%)
Femenino	9 (27.1%)	24 (72.7%)	33 (100%)
Total	36 (30.7%)	81 (69.3%)	117 (100%)

**Fracturas vertebrales.** Se observaron cinco colapsos vertebrales (entre la 11ª vértebra torácica y la 5ª lumbar) en el grupo de hombres y sólo uno (cervical) en el grupo de mujeres. La diferencia de frecuencia entre sexos no es significativa ( $\chi^2= 0,5389$ ;  $P= 0,4629$ ). A pesar del bajo número de observaciones, los resultados se exponen porque la ausencia de diferencias entre sexos coincide con lo observado en las otras lesiones.

### Discusión

**Artrosis.** Esta lesión degenerativa (llamada osteoartritis en países de lengua inglesa) es el tipo más frecuente de enfermedad articular. El cartílago se degrada como consecuencia de procesos químicos y metabólicos intrínsecos. En los bordes de las superficies articulares aparecen osteofitos (exostosis óseas), recubiertas por cartílago fibroso e hialino, que se osifica progresivamente. Son frecuentes en adultos.<sup>13</sup> Muchos son los factores que pueden contribuir al desarrollo de osteofitos, pero hay consenso en que el estrés biomecánico es el factor más significativo.<sup>14</sup>

Los estudios paleopatológicos sobre articulaciones demostraron la asociación con ciertos patrones de actividad ocupacional (levantamiento, carga y transporte de materiales pesados).

La columna vertebral ha sido ampliamente estudiada en la prehistoria americana, revelando algunas tendencias:<sup>13</sup> la mayor incidencia de lesiones fue encontrada entre la 5ª y 6ª cervical, la afectación de las torácicas

inferiores respecto de las superiores, el sector comprendido entre la 2ª y la 4ª lumbares es críticamente afectado. El segmento entre la última cervical y las primeras lumbares es el menos afectado.<sup>14</sup>

Larsen, Ruff, Shoeninger y Hutchinson informan que la artrosis vertebral tuvo un incremento en la población aborigen de La Florida (EE.UU.) al transformarse de cazadora-recolectora en agricultora: para los segmentos cervical, torácico y lumbar.<sup>15</sup> La fracción de la población masculina afectada fue 40%, 12,5% y 34,6% para los segmentos mencionados, respectivamente. Para el grupo de mujeres los porcentajes fueron significativamente más bajos: 17%, 6,7% y 19,5% lo que sugiere división social del trabajo. Además, dichas incidencias son superiores a las observadas en este trabajo.

**Improntas de nódulos de Schmorl.** Cuando los requerimientos biomecánicos sobre la columna son excesivos puede sobrevenir la hernia del disco intervertebral: extrusión del núcleo pulposo del cartílago intervertebral hacia el conducto raquídeo, a través de alguna solución de continuidad del anillo fibroso periférico. Esta lesión deja como impronta una depresión en la carilla vertebral<sup>8,9,10</sup> que, como se expone más arriba, no exhibió diferencias significativas entre sexos.

**Fracturas.** En este trabajo se informan las fracturas por compresión, aquéllas que conducen a la reducción de la altura media o de las tres alturas del cuerpo vertebral (anterior, media y posterior). El estado de conservación de las piezas óseas no ha permitido



estimar la frecuencia del exceso de acuña-  
miento anterior (cuando la altura anterior es  
inferior al 75% de la posterior) en vértebras  
dorsales y lumbares. Por este motivo la fre-  
cuencia observada de fracturas puede ser  
una subestimación. El bajo número de frac-  
turas observadas no permite elaborar con-  
clusiones definitivas. No obstante, se desta-  
ca la ausencia de diferencia entre sexos en  
las frecuencias observadas.

### Conclusiones

La alta frecuencia de vértebras ilesas y con  
osteofitos incipientes y la baja incidencia de  
fracturas de compresión sugieren que los  
sujetos no utilizaban en grado crítico la  
columna vertebral en ocupaciones asocia-  
das con actividades como levantamiento,  
carga y transporte de materiales pesados.  
La ausencia de diferencias asociadas al  
sexo en la distribución de lesiones artrósi-  
cas en los tres segmentos de la columna y  
las frecuencias de nódulos de Schmorl y  
traumas vertebrales, sugieren que ambos  
sexos habrían comprometido sus cuerpos  
en actividades laborales de intensidad  
semejante. La recuperación de mayor núme-  
ro de restos óseos permitirá extraer conclu-  
siones más precisas respecto a la división  
sexual del trabajo.

Las lesiones observadas podrían estar aso-  
ciadas a actividades como cortar árboles,  
construcción de canoas, práctica de remo y  
levantamiento y consolidación de terraple-  
nes y montículos en áreas bajas inundables.  
El lugar objeto de estos estudios, como lo  
avala el hallazgo de esqueletos, es una  
construcción antrópica intencional, consoli-  
dada con tiestos cerámicos y huesos de ani-  
males.

La distribución de afecciones no se corres-  
ponde con un patrón generalizado, sino que  
expone una variabilidad interindividual que  
sugiere actividades ocupacionales diferen-  
ciales. Algunos individuos presentaron  
mayor afección que otros, sugiriendo estos  
resultados una distribución social del traba-  
jo. Los pueblos costeros basaron su econo-  
mía en la caza especializada, recolección y  
pesca. Estas actividades no habrían deman-

dado exigencias suficientes como para afec-  
tar la columna vertebral y provocar un grado  
de estrés capaz de comprometer la movili-  
dad corporal de la población.

### Agradecimientos

Este proyecto se inició en 1995, en el marco  
de un Convenio entre la Comuna de Alejan-  
dra (Santa Fe, Argentina) y el Museo de la  
Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y  
Agrimensura de la Universidad Nacional de  
Rosario, y fue apoyado parcialmente por  
subsidios otorgados por el CONICET a RCP y  
AR. Agradecemos al Dr. Humberto Schinder  
por su asesoramiento, al Presidente Comu-  
nal de Alejandra Sr. Luis A. Hernán y al Direc-  
tor del Museo Dr. Guido Tourn por el apoyo  
recibido, al Sr. Enrique Rivoira y familia, pro-  
prietarios del establecimiento donde se  
encontró el sitio arqueológico, a la Prof. San-  
dra Tourn por su colaboración en el proyecto  
y a los estudiantes de la Escuela Media Alte.  
Brown de Alejandra y de la Carrera de Antro-  
pología, que participaron con entusiasmo en  
la ejecución de las excavaciones.

(Recibido: julio de 2008.

Aceptado: octubre de 2008)

### Referencias

1. Cornero S. Enterratorios Humanos en el  
Litoral: Sitio La Lechuza, Alejandra, Santa  
Fe. Actas XII Congreso Nac. de Arqueología  
Argentina. UNLP. La Plata, 1999. Tomo II :  
384-388.
2. Cornero S, Puche RC. Diet and nutrition of  
prehistoric populations at the alluvial banks  
of the Paraná River. *Medicina (B Aires)*  
2000; 60: 109-14.
3. White T. Human Osteology. Academic  
Press; San Diego (California), 2000.
4. Buikstra JE, Uberlaker DH. Standards for

- data collection from human skeletal remains. Arkansas Archeological Survey Research Series No. 44. Arkansas Archeological Survey; Fayetteville, 1994.
5. Restrepo Suárez J, Iglesias Gamarra A, Calvo Páramo E. Artropatías que producen puentes óseos. *Rev Col Reumatol* 8(3), 2001. On line <http://encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma8301artropatias.htm>
6. Steinbock RT. Paleopathological Diagnosis and Interpretation. *Bone Disease in Ancient Human Populations*. Charles Thomas Publisher; Illinois, 1976.
7. Robbins S, Angel M. Patología Básica. Interamericana; México, 1989.
8. Knowles A. Acute traumatic lesions. En: *Diseases in Ancient Man*. (G. Hart, ed). Toronto, 1983. Pp. 61-82.
9. Kennedy K. Skeletal Markers of Occupational Stress. En: *Reconstruction of Life from the Skeleton* (M. Y. Iscan, K. Kennedy, eds). Alan Liss Inc; New York, 1989. Pp. 129-60.
10. Lovell NC. Trauma Analysis in Paleopathology. *Yearbook Phys Anthropol* 1997; 40: 139-70.
11. Kleerekoper M, Parfit AM, Ellis BE. Measurement of vertebral fracture rate in osteoporosis. En: *Osteoporosis: Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis, Vol. I*. (C. Christiansen et al, eds.). Denmark: Stiftsborgtykkeri; Aslborg, 1984. Pp.103-9.
12. Sachs L. Applied Statistics. A handbook of techniques, 2<sup>nd</sup> ed. Springer Verlag; New York, 1984.
13. Larsen C. Bioarchaeology. Interpreting behavior from human skeleton. *Cambridge Studies in Biological Anthropology* 21. Cambridge University Press, 1997.
14. Ortner D, Putschar W. Identification of pathological conditions in human remains. *Smithsonian Contributions to Anthropology* No. 28. Washington, 1985.
15. Larsen C, Ruff C, Schoeninger M, Hutchinson O. Population decline and extinction in La Florida. En: *Disease and Demography in the Americas* (J. Verano, D. Uberlaker, eds). Smithsonian Institute Press; Washington, 1992. pp. 25-40.

## ACTUALIZACIONES / Reviews

### VITAMINA D Y CÁNCER

**Cecilia Liaudat, Luciana Bohl, Gabriela Picotto, Ana Marchionatti, Nori Tolosa de Talamoni\***

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

#### Resumen

El cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo. Si bien la vitamina D (colecalfiferol) ha sido asociada a la regulación de la homeostasis de calcio, muchos son los datos epidemiológicos, bioquímicos y genéticos sobre otros efectos importantes de la vitamina D, como el desarrollo y la progresión de diferentes cánceres. El objetivo del presente artículo es revisar distintos aspectos acerca de los mecanismos de acción y efectos moleculares de la vitamina D o sus metabolitos y de los indicadores epidemiológicos que los correlacionan con el cáncer, su prevención y tratamiento. El estudio de los efectos de la vitamina D se ha vuelto muy amplio: nuevos genes, nuevos blancos, mecanismos diferentes. Niveles adecuados de vitamina D son necesarios para una gran cantidad de procesos fisiológicos y no solamente para el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Los estudios clínicos podrían revisar las recomendaciones sobre las dosis de vitamina D que puedan proteger también contra el desarrollo del cáncer.

**Palabras clave:** cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, calcitriol

#### Summary

#### **CANCER AND VITAMIN D**

*Cancer mortality is one of the most common causes of death worldwide. Vitamin D (cholecalciferol) effects have always been associated with calcium homeostasis regulation. However, many epidemiological, biochemical and genetic studies in the last decades have*

*shown other important vitamin D effects over the progression of different types of cancer. The aim of the present article is to review distinct aspects about the mechanisms of action and molecular effects of vitamin D and its metabolites and the epidemiological data to correlate them to cancer and its prevention and treatment. The study of the effects of vitamin D has become broad: new genes, new targets, different mechanisms. Suitable vitamin levels D are necessary for many physiological processes, and not only for the maintenance of calcium homeostasis. The clinical studies might review the recommendations on vitamin D doses that can also protect against the development of the cancer.*

**Key words:** breast cancer, colon cancer, prostate cancer, calcitriol

#### Introducción

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo. Se cree que el microambiente celular es un determinante crucial para que una célula normal se convierta en maligna. Los factores genéticos contribuirían sólo en forma minoritaria (5% de los casos) al desarrollo del cáncer, lo que sugiere que de uno a dos tercios de los cánceres podrían ser prevenidos por factores ambientales, principalmente dietarios.<sup>1</sup> Desde hace muchos años se relaciona la deficiencia en vitamina D o colecalfiferol con el desarrollo de determinados cánceres. Si bien la vitamina D a través de su metabolito activo –el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol– actúa como hormona reguladora de la homeosta-

\* Dirección postal: Cosquín 1673, Barrio Jardín, (5014) Córdoba.



sis del  $\text{Ca}^{2+}$  extra e intracelular, existen evidencias de otros efectos no clásicos D que han surgido de estudios epidemiológicos, bioquímicos y genéticos. Su déficit puede asociarse a la prevalencia de un número creciente de pacientes con cáncer de mama, colon, estómago, intestino, ovario, páncreas, próstata o con enfermedades autoinmunes.<sup>2</sup> Por más de veinte años, los estudios epidemiológicos y clínicos han ofrecido evidencias de que la vitamina D tiene una acción clave en la regulación de muchos mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células.

El objetivo del presente artículo es brindar una breve revisión sobre el rol de la vitamina D sobre el desarrollo y prevención del cáncer, así como de las posibilidades de su uso como agente antineoplásico.

### Breve reseña sobre la vitamina D

La vitamina D fue descrita como una vitamina liposoluble en el año 1922 e identificada como esencial para la formación ósea y el mantenimiento de la homeostasis de calcio. Se obtiene a partir de la dieta ( $\text{D}_2$  y  $\text{D}_3$ ), alimentos fortificados y suplementos dietarios, o puede ser producida en cantidades adecuadas a partir del 7-deshidrocolesterol de la piel por exposición a los rayos UV-B.<sup>3</sup> Una vez en circulación se liga a la  $\alpha 1$ -globulina y se convierte por hidroxilaciones sucesivas en  $25(\text{OH})\text{D}$  en el hígado y en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en el riñón. El calcitriol es la forma hormonal activa de la vitamina D. Las acciones del calcitriol sobre la homeostasis del calcio, el control del crecimiento y diferenciación celular, la adhesión de las células y la apoptosis están mediadas por su interacción con el receptor de vitamina D (VDR), un miembro de la familia de receptores nucleares que actúa como factor de transcripción. El VDR puede heterodimerizar con otro factor de transcripción, el receptor de ácido retinoico (RXR) y, al unirse a su ligando correspondiente, actúa como regulador de la transcripción de genes.<sup>2</sup> El VDR está presente en muchos tipos celulares. Cuando el calcitriol llega al citoplasma celular, se une al VDR y recluta moléculas específicas

(coactivadores) que, al translocar al núcleo, ubican al complejo hormona-receptor frente a los elementos de respuesta de vitamina D (VDREs) sitios en los promotores de los genes que responden al calcitriol. Sin embargo, los VDREs pueden estar en cualquier lugar del gen y no solamente en el promotor o muy cerca del sitio de inicio de la transcripción.<sup>4</sup> Las acciones del calcitriol en el promotor regulan distintos procesos celulares mediante inhibición o inducción de la expresión de genes, de acuerdo con el tipo de complejo formado.<sup>5</sup> Así, las acciones del calcitriol en las células sirven principalmente para traducir necesidades metabólicas en acciones celulares a través de una red coordinada de genes, hormonas y enzimas.

### Indicadores epidemiológicos

Varios datos epidemiológicos han mostrado una fuerte correlación entre la prevalencia de ciertos tipos de cánceres y la exposición a la luz solar, lo que es consistente con acciones protectoras del calcitriol.<sup>2</sup> Estudios ecológicos sugieren que la luz del sol podría proteger contra el cáncer de mama, ovario, próstata y colon.<sup>6</sup> Se demostró incluso una correlación inversa entre los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}$  y el riesgo de cáncer de colon.<sup>7</sup> Abbas S y col.<sup>8</sup> han hallado también que los niveles plasmáticos de  $25(\text{OH})\text{D}$  están inversamente asociados con el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. En un estudio reciente de 759 casos y 1.135 controles se halló que el riesgo de cáncer de mama estaba disminuido en los individuos con mejor estado de vitamina D (nutricional + sol), siendo esta asociación independiente de la presencia de los receptores de estrógenos y vitamina D en los tumores,<sup>9</sup> Garland y col.<sup>10</sup> analizaron en el año 2006 los datos de jóvenes entre 15 y 19 años procedentes de 172 países y hallaron que en el 2002 la incidencia del cáncer de ovario, ajustada para la edad, era mayor en los países de mayores latitudes. No obstante, la causalidad o aun el rol crucial de la vitamina D en esta relación no está bien establecido.<sup>11</sup> Entre las dificultades que se tienen se pueden mencionar que las estimaciones de

la ingesta de vitamina D son cuestionables y el contenido de vitamina D en los alimentos es variable. Sólo los estudios de intervención permitirían determinar si la suplementación con vitamina D puede proteger en contra del cáncer y, en el caso de que sea así, sería necesario saber qué dosis o qué nivel de 25(OH)D<sub>3</sub> sería suficiente para proveer protección.<sup>11</sup>

### Aspectos moleculares de los efectos de la vitamina D

Varios son los factores genéticos y epigenéticos que participan en la transformación tumoral de células. Se han descrito alteraciones en los genes que controlan la división celular, la adhesión celular y la apoptosis. Para que un tumor se transforme en maligno, varias alteraciones pueden producirse: cambios en la actividad de oncogenes, pérdida de la acción de productos de genes antitumorales, pérdida de efectividad en los mecanismos de reparación. Para el desarrollo de metástasis, las células tumorales utilizan las moléculas de adhesión y las integrinas para atravesar la membrana basal y llegar a la matriz extracelular, que al ser degradada les brinda la posibilidad de llegar a otros tejidos.<sup>12</sup>

Las evidencias experimentales sugieren que el calcitriol reduciría el riesgo de cáncer mediante regulación de la tasa de proliferación/diferenciación e inhibición de la angiogénesis.<sup>6</sup> Muchos tumores estarían regulados por el genotipo de VDR y el estado nutricional de vitamina D.<sup>13</sup> El ciclo celular está controlado por calcitriol y su receptor funcional. El complejo calcitriol-VDR regula la actividad de más de 60 genes involucrados en la inhibición de la proliferación y estimulación de la diferenciación celular, afectándose el ciclo celular. Este ciclo en células normales está regulado por la actividad de las ciclinas, de sus quinasas dependientes (CDKs) y de los puntos de control de sitios específicos. El calcitriol afecta las vías dependientes de ciclinas mediante regulación de la expresión de ciertas proteínas (p21, p27, p53) que inhiben a las quinasas dependientes de ciclinas. De esta manera, el calcitriol y sus complejos acti-

vos interactúan con las ciclinas y tienen efectos protectores por bloqueo de la proliferación celular.<sup>14</sup>

La apoptosis es una etapa normal del desarrollo y diferenciación final de las células. Es un proceso muy regulado y sucede en pasos secuenciales de activación de caspasas. Estas enzimas clivan a otras proteínas celulares activándolas o desactivándolas. Sus sustratos pueden ser enzimas de reparación del ADN, componentes nucleares, enzimas involucradas en la traducción de genes o participantes del ciclo celular. Es común que en el cáncer aparezcan alteraciones en los mecanismos que llevan a la apoptosis. Normalmente p53 induce genes que activan caspasas que interrumpen el ciclo celular. En más del 50% de los tumores es posible encontrar mutaciones de p53 y el calcitriol afecta directamente a la actividad de control de p53.<sup>15</sup>

Otro mecanismo propuesto para los efectos antiproliferativos del calcitriol es la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS). En células tumorales de mama (MCF-7), el calcitriol induce arresto celular, diferenciación y activación de la apoptosis vía movilización del calcio intracelular o ruptura de la función de las mitocondrias.<sup>16</sup> En dichas organelas, la hormona a concentraciones fisiológicas desencadena liberación de citocromo c y generación de ROS. Nosotros hemos demostrado que el calcitriol bloquea el crecimiento de las células MCF-7 debido, en gran parte, a que produce depleción del glutatión intracelular. Se desencadena el consiguiente estrés oxidativo y se produce incremento de las actividades de las enzimas del sistema antioxidante, quizás como probable mecanismo compensatorio.<sup>17</sup>

La adhesión celular normal inhibe la división celular, de ahí que la carencia de la inhibición por contacto sea crucial para el desarrollo del cáncer. La pérdida del gen de la E-cadherina (Cdh1), una molécula de adhesión transmembrana que normalmente mantiene a la célula en una forma polarizada, es frecuente en las células transformadas y brinda un pobre pronóstico.<sup>12,18</sup> El calcitriol modula su expresión e induce a las células cancerosas



a cambiar su forma y así a mejorar su adhesión, similar a la de un fenotipo normal.<sup>12</sup>

Otra familia “blanco” de regulación por vitamina D, es la familia de genes BRCA, supresores de tumores involucrados en la reparación del ADN. Sus productos proteicos regulan la transcripción en el núcleo y sus mutaciones pueden producir o predisponer a errores en la replicación del material genético. El tratamiento de células tumorales con calcitriol induce aumento en la expresión de estos genes, lo que se correlaciona en forma directa con la expresión de VDR.<sup>19</sup>

Las funciones del VDR no se limitan a la regulación de la expresión génica mediante su unión a VDREs en el ADN. El VDR es capaz de unirse a la proteína  $\beta$ -catenina, factor transcripcional clave en la vía Wnt, implicada en varias patologías porque al perder su regulación se produce hiperproliferación celular.<sup>20</sup> VDR se une al material genético y bloquea la actividad transcripcional de  $\beta$ -catenina, siendo esta unión incrementada por el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , al menos en algunas células. La capacidad de ligado del complejo calcitriol-VDR a esta proteína explicaría propiedades antiproliferativas del calcitriol en varios tejidos, incluyendo el de cáncer de colon.<sup>4</sup>

Las metástasis son procesos que involucran la diseminación celular del tumor local y el crecimiento en órganos distantes.<sup>21</sup> No son aleatorias, sino que dependen de las propiedades de las células tumorales que permiten su crecimiento en órganos selectivos. Por ejemplo, el cáncer de mama desarrolla con alta frecuencia metástasis en hueso y se ha sugerido que ésta invasión involucraría la activación de los osteoclastos.<sup>22</sup> La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), algunas interleuquinas (11, 8 y 6) y RANKL (factor diferenciador de osteoclastos) son algunos de los factores producidos por los tumores que estimularían la osteólisis. En cuanto al cáncer de próstata, se ha observado que aproximadamente el 90% de los hombres que lo padecen sufren metástasis óseas. La inducción de la actividad osteolítica estaría determinada por varios factores como el RANKL o la expresión de PTH y su receptor.<sup>23</sup> Niveles adecua-

dos de vitamina D podrían ser útiles para la protección del hueso. La capacidad del calcitriol para promover la formación ósea no se limita a la provisión de calcio y fósforo.

Es necesario destacar que muchos tejidos son capaces de convertir al  $25(\text{OH})\text{D}$  circulante en la forma activa o calcitriol y de metabolizarlo, lo que explicaría las acciones pleiotrópicas de la vitamina  $\text{D}^4$  y se sugiere que los efectos antitumorales podrían deberse no sólo a calcitriol sino también a la forma monohidroxilada de la hormona.<sup>6</sup>

### **Prevención y tratamiento de cáncer con vitamina D**

Debido a que los bajos niveles de calcitriol pueden estar asociados con un riesgo elevado de incidencia y mortalidad de cáncer, se hace necesario el desarrollo de estudios clínicos randomizados. Un análisis llevado a cabo durante 4 años sugiere que optimizando los niveles séricos de calcitriol y de calcio podría disminuir, de manera significativa, la incidencia de cáncer.<sup>24</sup> Existe también un mejor pronóstico para casos de cáncer diagnosticados en verano y otoño que aquéllos diagnosticados en invierno y primavera, lo cual es atribuible a la variación estacional de  $25(\text{OH})\text{D}$ .<sup>25</sup> Se ha estimado que un incremento de 25 nmol/l de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  en suero podría reducir en un 17% la incidencia total y en un 29% la mortalidad por cáncer. En el cáncer colorrectal, dado a que posee un tiempo de latencia prolongado, se ha sugerido que el control del consumo de vitamina D junto a los niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  veinte años antes de la detección de la enfermedad, pueden ser más importantes que determinar estos parámetros inmediatamente antes de su diagnóstico.<sup>25</sup> Garland y col.<sup>26</sup> han estimado que una ingesta de 2000 UI de vitamina D y, cuando es posible, 12 minutos al sol podrían incrementar los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  a 52 ng/ml, concentración con la cual se logra una reducción de la incidencia de cáncer de mama del 50%.

Actualmente existe mucho interés en el posible uso de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  como agente quimio-protector, debido a la existencia de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa en determinados tejidos

epiteliales. Las células que contienen esta proteína son capaces de convertir el 25(OH)D<sub>3</sub> en calcitriol *in vitro*.<sup>27</sup>

La pérdida ósea inducida por tratamiento de cáncer suele ser una complicación asociada a la terapia en pacientes con cáncer de mama o próstata. Para disminuir el riesgo de fracturas en esas personas son esenciales la prevención y el tratamiento, que consisten en un cambio en el estilo de vida y en la dieta, especialmente con respecto a la ingesta óptima de vitamina D y calcio, la práctica de ejercicio físico regularmente y la modificación de comportamientos que causen pérdida de hueso.<sup>28</sup> Por su parte, el uso de bifosfonatos disminuye el riesgo de fracturas.<sup>29</sup>

Existen evidencias que indican que los análogos del calcitriol tienen un efecto directo sobre el esqueleto y sobre las células metastásicas, por lo que se consideran útiles en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.<sup>30</sup> Un estudio en fase II describe que pacientes sometidos a terapias combinadas de análogos de la vitamina D con agentes quimioterapéuticos, como el Taxol, muestran efectos aditivos y beneficiosos en la supervivencia de los individuos.<sup>11</sup> En modelos animales se ha probado que los análogos del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pueden inhibir el crecimiento e inducir la regresión de tumores de mama establecidos, dependientes e independientes de estrógeno.<sup>16</sup> Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama, se evaluaron genotipos del VDR como indicadores de la probabilidad de desarrollar metastasis óseas. Se encontró correlación significativa entre los polimorfismos AA (ausencia del sitio de restricción *Apa I* en ambos alelos) y TT (ausencia del sitio de restricción *Taq I* en ambos alelos) y el desarrollo de metástasis en hueso.<sup>31</sup> Por lo tanto, podría resultar útil determinar los genotipos del VDR para identificar pacientes con cáncer de mama que tienen una alta probabilidad de formar metastasis óseas ocultas.

### Conclusión

Los efectos antiproliferativos de la vitamina D se han demostrado en diferentes laborato-

rios. Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a tales efectos no están totalmente esclarecidos, se ha observado que el calcitriol, hormona que deriva de la vitamina D, produce arresto en el ciclo celular, desencadenamiento de vías apoptóticas, inhibición de la angiogénesis y alteraciones en la adhesión celular. En modelos animales *knock out* para VDR, se ha demostrado que ellos producen más cánceres que los ratones controles expuestos a los mismos carcinógenos u oncogenes.<sup>16</sup> En base a estas consideraciones, surge el interés en conocer si la deficiencia y/o la insuficiencia en vitamina D en humanos predisponen al cáncer. En la Argentina varios estudios han demostrado que una gran parte de la población anciana tiene deficiencia en esta vitamina y que hay un porcentaje de individuos con insuficiencia,<sup>32</sup> quienes tendrían posiblemente alto riesgo de contraer cáncer. Si bien un importante número de estudios epidemiológicos han hallado relación negativa entre la exposición a rayos UVB o el estado nutricional de vitamina D con un alto número de cánceres, tal relación no se ha confirmado universalmente.<sup>11</sup> Debido a que el cáncer es una de las mayores causas de muerte, entonces se torna necesario que la población mantenga un adecuado nivel nutricional de vitamina D. Es imperativo, por lo tanto, establecer el umbral óptimo de 25(OH)D<sub>3</sub> no sólo para el mantenimiento de la mineralización ósea y la homeostasis del Ca y del P, sino también para la prevención de desarrollo del cáncer.

### Agradecimientos

El presente trabajo se financió con fondos de FONCYT (PICT2005-32464), CONICET (PIP 2005/6) y SECYT (UNC). Las Dras Nori Tolosa de Talamoni y Gabriela Picotto son Investigadoras de Carrera del Consejo Nacional de Investigación Científica (CONICET-Argentina). La Microbiól. Cecilia Liaudat y la Biól. Luciana Bohl son Becarias Doctorales de FONCYT (Argentina).

(Recibido: octubre de 2008. Aceptado: noviembre de 2008)

### Referencias



1. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, *et al.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
2. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bio Essays* 2003; 26: 21-8.
3. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 74: 494-500.
4. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-8.
5. Demay MB. Mechanisms of vitamin D receptor action. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068: 204-13.
6. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007; 3: 225-30.
7. Feskanich D, Jing M, Charles SF, *et al.* Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
8. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* 2008. En prensa
9. Blackmore KM, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R, Knight JA. Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. *Am J Epidemiol* 2008;168: 915-24.
10. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2006; 31: 512-4.
11. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 156-62.
12. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 139-49.
13. Welsh JoEllen. Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Min Res* 2007; 22: 86-9.
14. Johnson CS, Muindi JR, Hershberger PA, Trump DL. The antitumor efficacy of calcitriol: preclinical studies. *Anticancer Res* 2006; 26: 2543-9.
15. Maruyama R, Aoki F, Toyota M, *et al.* Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation. *Cancer Res* 2006; 66: 4574-83.
16. Welsh JoEllen. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80: 1721S-24S.
17. Picotto G, Marchionatti AM, Narváez CJ, Welsh J, Tolosa de Talamoni N. Combined actions of menadione and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in reducing human breast cancer cell proliferation. *Bone* 2007; 40: S5.
18. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, *et al.* Vitamin D (3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-87.
19. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, *et al.* The antiproliferative effects of 1,α-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on breast and cancer cells are associated with induction of BCRA1 gene expression. *Oncogene* 2000; 19: 5091-7.
20. Schah S, Islam MN, Dakshanumurthy S, *et al.* The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin cross regulation. *Mol Cell* 2006; 281: 39114-20.
21. Yin J, Pollock C, Tracy K, *et al.* Activation of the RalGEF/Rak pathway promotes pros-

- tate cancer metastasis to bone. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 7538-50.
22. Freake HC, Abeyasekera G, Iwasaki J, et al. Measurement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in breast cancer and their relationship to biochemical and clinical indices. *Cancer Res* 1984; 44: 1677-81.
23. Schwartz GG. Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 478-83.
24. Lappe JM, Travers-Gustaffson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-50.
25. Moan J, Porojnicu A, Lagunova Z, Berg JP, Dahlback A. Colon cancer: prognosis for different latitudes, age groups and seasons in Norway. *J Photochem Photobiol B* 2007; 89: 148-55.
26. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11.
27. Murillo G, Matusiak D, Benya RV, Mehta RG. Chemopreventive efficacy of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 763-7.
28. Michaud LB, Goodin S. Cancer-treatment-induced bone loss, part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63: 534-46.
29. Adler RA. Cancer treatment-induced bone loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 442-5.
30. Peleg S. Responsiveness of osteoblastic and osteolytic bone metastases to vitamin D analogs. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007; 17: 149-58.
31. Schöndorf T, Eisberg C, Wassmer G, et al. Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients. *Oncology* 2003; 64: 154-9.
32. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.



### **LA “H” MUDA DEL HUESO**

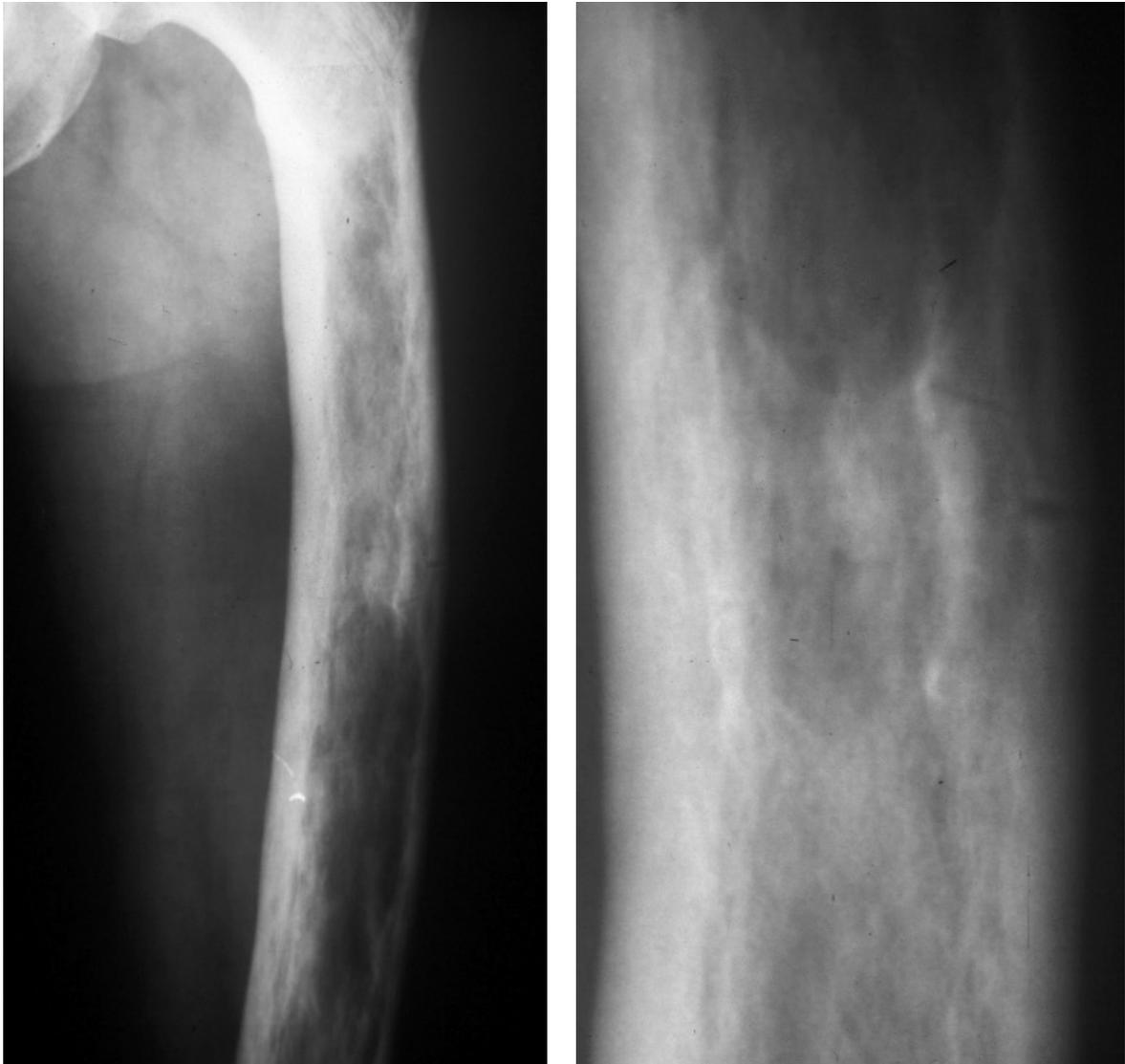
Hay una ley fonética según la cual la o breve tónica del latín da en español el diptongo ue. De acuerdo con esta ley, por ejemplo, la palabra latina ovum (‘huevo’) da en español uuevo. Pero como las letras u y v podían representar tanto la vocal u como la consonante v, y la u del diptongo quedaba delante de otra vocal y podía interpretarse como consonante, al ver la palabra escrita (ueuo o vevo, e incluso uevo o veuo) no se sabía cómo había que leer esa letra. Entonces se tomó la costumbre de escribir en esos casos una h- para indicar que lo que seguía era el diptongo ue. En otras palabras de la misma familia, en las que, por ser átona la vocal o por ser la palabra un cultismo, se conservó la o, no fue necesario añadir la h-. Por eso escribimos huevo, pero oval y óvalo; hueso (del latín ossum), pero osamenta y óseo; huele (del latín olet), pero olor y oler.

Lucila Castro (La Nación, 18-VIII-08)

## IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA / Imaging in Osteology

**Gabriel Aguilar**

Centro de Osteopatías Médicas, Bs As. Centro de Diagnóstico Dr Enrique Rossi, Bs As.



### Fracturas por estrés en enfermedad de Paget

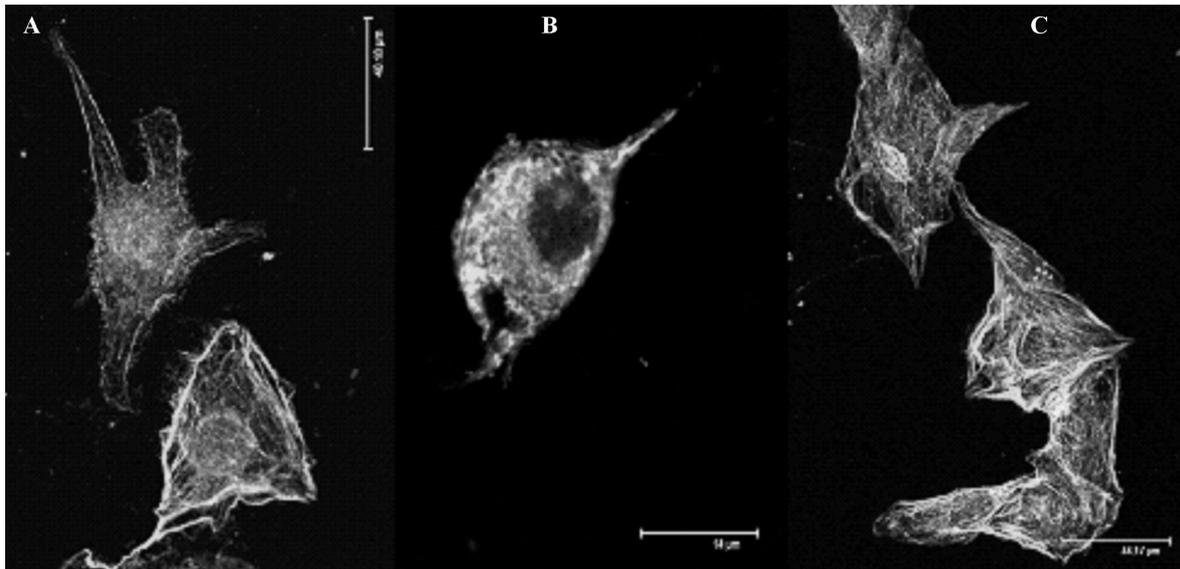
Paciente masculino de 65 años con Enfermedad de Paget en fémur izquierdo. Se caracteriza por engrosamiento del córtex óseo, patrón trabecular prominente, moderada esclerosis con alternancia con áreas de mayor radiolucidez e incurvación ósea. Si bien su diagnóstico radiológico es relativamente sencillo, siempre se deben buscar complicaciones asociadas, principalmente en pacientes con dolor. Aquí se observa sobre el córtex periférico, el desarrollo de fracturas de estrés por insuficiencia caracterizadas por imágenes lineales radiolúcidas, perpendiculares a la cortical. Las mismas pueden progresar y transformarse en fracturas completas.



## IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA / Imaging in Osteology

**Andrea Vasconsuelo, Lorena Milanesi, Ricardo Boland**

*Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia- Universidad Nacional del Sur. 8000 Bahía Blanca, Argentina.*



### **Inhibición por 17beta-estradiol de la morfología apoptótica inducida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células musculares esqueléticas**

Mitocondrias de células C2C12 teñidas con Mitotracker Red y el citoesqueleto marcado con antiactina.

A. Control (citoesqueleto normal y mitocondrias uniformemente distribuidas en el citosol). B. Células tratadas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (desorganización de la actina y mitocondrias agrupadas sobre el núcleo). C. Células preincubadas con 17beta-estradiol y tratadas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (morfología de células control). Las imágenes obtenidas por microscopía confocal revelan que el 17beta-estradiol ejerce un efecto antiapoptótico en músculo previniendo a través de este mecanismo las miopatías asociadas al déficit de estrógenos.

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

### USO CRÓNICO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y RIESGO DE FRACTURAS.

Dr. Ariel Sánchez.

El calcio contenido en los alimentos y los suplementos orales de carbonato de calcio se disuelven mejor en medio ácido, que permite la liberación del ion calcio y su absorción intestinal. Por eso, siempre se ha sospechado que la inhibición potente de la acidez gástrica con medicamentos podría disminuir la biodisponibilidad del calcio ingerido.<sup>1,2</sup> Estos modernos antiácidos –antagonistas del receptor de histamina-2: cimetidina, ranitidina (ARH<sub>2</sub>); e inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol (IBP)– son usados por millones de personas en todo el mundo para el manejo de enfermedades gastrointestinales causadas o agravadas por la hiperacidez (gastritis, reflujo gastroesofágico, etc.). Debe recordarse que la gastritis secundaria a infección con *Helicobacter pylori* puede reducir todavía más la secreción ácida estomacal, especialmente en ancianos.<sup>3</sup>

Recientemente, algunos trabajos han investigado la relación entre el uso prolongado de IBP y la incidencia de fracturas en población de edad avanzada. Uno de ellos, de Yang y col.,<sup>4</sup> es un estudio caso-control del registro *General Practice Research Database* del Reino Unido, con información obtenida de pacientes mayores de 50 años, y registrados entre 1987 y 2003, que hubieran sido medicados con IBP, mientras que los controles seleccionados nunca habían tomado estos fármacos. Se excluyeron los sujetos con información insuficiente (menos de 365 días de seguimiento), o con antecedente de fractura de cadera en los 12 meses previos al comienzo de la recolección de información, o con uso breve o intermitente de ARH<sub>2</sub> o IBP. Se definieron como “casos” a los pacientes que hubieran sufrido una fractura

de cadera 12 ó más meses después de comenzado el seguimiento estándar; se tomaron por lo menos 10 controles por cada caso, apareados por edad, sexo, fecha de inicio del seguimiento y duración del mismo, y período calendario. El estudio primario se hizo en usuarios de IBP (algunos de los cuales tomaban tanto IBP como ARH<sub>2</sub>) y controles. El estudio secundario se hizo en usuarios de ARH<sub>2</sub> y controles. Se evaluó el riesgo de fractura de cadera asociado con la medicación antiácida y la influencia de la duración de dicha medicación (hasta 4 años). Algunos pacientes fueron seguidos por varios años (máximo: 15). En total, se incluyeron 13.356 pacientes con fractura de cadera y 135.386 controles. La edad promedio de ambos grupos fue de 77±9 años. Se halló un aumento en el riesgo de fractura de cadera asociado con >1 año de uso continuado de la medicación con IBP (cociente ajustado de probabilidades –CAP–1,44; intervalo de confianza –IC– del 95%: 1,67-2,00; p <0,001). El riesgo resultó mayor en usuarios crónicos de dosis altas (≥ 1,75 dosis por día): CAP 2,65; con mayor duración del tratamiento: CAP al año 1,22; a los 2 años 1,41; a los 3 años 1,54 y a los 4 años 1,59; p <0,001 en todas las instancias. Los varones crónicamente tratados con IBP tuvieron mayor riesgo de fractura de cadera que las mujeres. También se observó mayor riesgo fracturario en usuarios de ARH<sub>2</sub>, aunque el riesgo resultó menor que en los que tomaban IBP.

Este trabajo se suma a otro de Vestergaard y col., de la Universidad de Aarhus, Dinamarca, informando mayor riesgo de fracturas con tiempos más breves de exposición.<sup>5</sup> Los casos fueron personas con cual-

\* Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina  
Correo electrónico: [asanchez@cimero.org.ar](mailto:asanchez@cimero.org.ar)



quier fractura sufrida durante el año 2000 (n= 124.655). Por cada caso, se tomaron al azar 3 controles (n= 373.962) apareados por edad y sexo, de los registros de la Junta Nacional de Salud, la Agencia Médica Danesa y la Oficina Nacional de Estadísticas. El seguimiento fue de sólo 5 años, y aunque se estudió la relación dosis/efecto, debe tenerse en cuenta que el uso acotado de los IBP difícilmente pueda tener un efecto duradero sobre el balance cálcico. En este estudio el uso de IBP durante el año previo se asoció con un aumento relativamente pequeño del riesgo de fracturas en general (cociente de probabilidades 1,18; IC 95%: 1,12-1,43), de fracturas de cadera (1,45; 1,28-1,65) y de aplastamientos vertebrales (1,60; 1,25-2,04). En cambio, el uso de ARH<sub>2</sub> tuvo un efecto antifractura (12% de disminución del riesgo de cualquier fractura, y 31% de disminución del riesgo de fractura de cadera). Esto contrasta con un estudio epidemiológico de hace una década, que halló un riesgo de fractura 2,5 veces superior en usuarios de ARH<sub>2</sub>.<sup>6</sup>

Entre abril de 1996 y marzo de 2004 se identificaron pacientes con una fractura de cadera, vértebra o muñeca de la base de datos de una administración de salud canadiense (*Population Health Research Data Repository*, de Manitoba). Cada caso (n= 15.792) se comparó con 3 sujetos control (n= 47.289) sobre la base de la edad, el sexo y comorbilidades. Los CAP se calcularon para el riesgo de fractura de cadera y de todas las fracturas osteoporóticas en pacientes usuarios de IBP durante un lapso de 1 año a más de 7 años.<sup>7</sup> Aunque el uso de IBP por 6 años o menos no estuvo significativamente asociado con riesgo de fracturas osteoporóticas, el uso por 7 ó más años sí lo estuvo (CAP: 1,92; IC 95%: 1,16-3,18; p = 0,011). El riesgo para todos los tipos de fractura de cadera aumentó después de 5 ó más años de exposición a los IBP (1,62; 1,02-2,58; p = 0,04), y fue todavía mayor después de 7 ó más años de uso (4,55; 1,68-12,29; p = 0,002). Algunas limitaciones de este estudio son la falta de datos antropométricos y de información

sobre el uso de suplementos de calcio y vitamina D, consumo de tabaco y alcohol; la no profundización sobre los mecanismos del aumento de riesgo (baja densidad mineral ósea, aumento de la propensión a caídas, etc.); y el diseño observacional y retrospectivo. Por otra parte, entre los sujetos seguidos por más de 5 años había mayor uso de antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, antiandrógenos y glucocorticoides orales en los casos que en los controles.

*In vitro*, los IBP inhiben la resorción ósea, ya que afectan también la bomba de protones en la membrana celular de los osteoclastos; quizá esto subyace en la observación *in vivo* de que estas drogas disminuyen la excreción urinaria de calcio.<sup>8</sup> Por eso sorprende la asociación del uso crónico de IBP con mayor riesgo de fracturas. Que dicha asociación se deba a una relativa malabsorción de calcio queda como posibilidad, pero está lejos de haber sido probada.

Muchas de las patologías que requieren tratamiento con IBP son crónicas, y la prescripción de estos fármacos suele hacerse por tiempo prolongado.<sup>9</sup> Pero por otra parte hay evidencia de que los IBP con frecuencia se les administran a pacientes sin indicación clara.<sup>10,11</sup> Más aún: otros estudios sugieren que en los usuarios crónicos de IBP se pueden disminuir o espaciar las dosis y pasar a tratamientos menos intensivos sin que haya recurrencia de síntomas.<sup>12,13</sup>

En conclusión, y como bien lo señalan Richards y Goltzman<sup>14</sup> en la Editorial del CMAJ que acompaña al artículo de Targownik y col.,<sup>7</sup> no podemos ignorar la evidencia aportada por tres grandes estudios retrospectivos, caso-control, usando bases de datos, los que señalan el uso de IBP como un factor de riesgo de fracturas. Estos estudios retrospectivos deberían ser confirmados por estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, o de cohortes. Por el momento, los clínicos y especialistas deben considerar los lineamientos actuales para una prescripción apropiada de estos fármacos, y sopesar sus riesgos y beneficios, sobre todo en la población añosa.

## Referencias

1. Sánchez A, Puche R, Zeni S, *et al.* Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2002; 11: 201-17 (Parte I). 2003; 12: 14-29 (Parte II).
2. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-81.
3. Clarke BL, Amin S. Commentary on Yang *et al.*, 2006. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 565.
4. Yang Y, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296: 2947-53, 2006.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
6. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, *et al.* Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 786-93.
7. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Ass J* 2008; 179: 319-26.
8. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, *et al.* Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21-5.
9. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, *et al.* Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1082-9.
10. Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, *et al.* Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 51-8.
11. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust* 2000; 172: 16-8.
12. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, *et al.* Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
13. Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, *et al.* Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945-54.
14. Richards JB, Goltzman B. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks (Editorial). *Can Med Ass J* 2008; 179: 36-7.