

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 10, Nº 3 - septiembre / diciembre 2014

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



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

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

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

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

---



*Ernesto Bertani*  
*Arrimando incógnitas, 2009*  
*Acrílico sobre lienzo, 100 x 130 cm*  
*www.ernestobertani.com.ar*  
*Agradecimiento a Colección Zurbaran,*  
*Cerrito 1522, CABA (www.zurbaran.com.ar)*

**VOL. 10, Nº 3**  
**septiembre /diciembre 2014**  
**ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)**  
**www.osteologia.org.ar**  
**Rosario (Santa Fe), Argentina**

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



# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

**VOL. 10, Nº 3**

**septiembre / diciembre 2014**

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

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

**Rosario (Santa Fe), Argentina**

**Aparición: cuatrimestral**

**Directora: Luisa Carmen Plantalech**

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

**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

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

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

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

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

Esta es una revista de Acceso Abierto (*Open Access*). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor. Sin embargo, los derechos de propiedad intelectual deben ser reconocidos, y para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciado, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Asimismo, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente.

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

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

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

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

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

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

## EDITORA RESPONSABLE

### Luisa Carmen Plantalech

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

editora-responsable@osteologia.org.ar

## EDITORES ASOCIADOS

### Lucas R. M. Brun

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

editor-asociado@osteologia.org.ar

### Alfredo Rigalli

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

editor-asociado@osteologia.org.ar

## EDITOR ASOCIADO SENIOR

### Julio Ariel Sánchez

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.

Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

## SECRETARIA DE REDACCIÓN

### María Lorena Brance

Centro de Reumatología, Rosario, Argentina. redaccion@osteologia.org.ar

## ASISTENTES COMITÉ EDITORIAL

### Maela Lupo

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

### Manuel Rebón

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

## CORRECTORA DE TEXTO

### Prof. María Isabel Siracusa

maisiracusa@yahoo.com.ar

---

## CUERPO EDITORIAL

### Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

### Ricardo A. Battaglini

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

### Teresita Bellido

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

### Ricardo Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

### David Burr

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

### Marilia Buzalaf

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

### Jorge B. Cannata Andía

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

### Haraldo Claus Hermsberg

Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

### Gustavo Duque

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

### Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Fundacion Privada Dr. Pifarré y Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

### Pedro Esbrit

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

### José Luis Ferretti

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CE-MFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

### Ana María Galich

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

### Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.



**Maria Luisa Gonzalez Casaus**

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

**Arancha R. Gortázar**

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

**Nuria Guañabens**

Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Suzanne Jan de Beur**

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

**Patricia Jaurez Camacho**

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

**Carlos Mautalen**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Argentina.

**Michael McClung**

*Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.*

**José Luis Millán**

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

**Armando Negri**

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Editor de la Revista Argentina de Osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología Diálisis y Transplante.

**Beatriz Oliveri**

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

**Lilian I. Plotkin**

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

**Hans L Porias Cuéllar**

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

**María Josefina Pozzo**

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires.

**Rodolfo Puche**

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

**Emilio Roldán**

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

**Ana Russo de Boland**

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

**Nori Tolosa de Talamoni**

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

**Helena Salerni**

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

**Eduardo Slatopolsky**

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

**José R. Zanchetta**

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.



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

**Presidente**

Dra. Virginia Massheimer

**Vicepresidente**

Dra. Cristina Tau

**Secretaria**

Dra. Susana Morelli

**Tesorera**

Dra. María Belén Rauschemberger

**Vocales**

Dra. Gabriela Diaz Barboza

Dra. Mirena Butazzoni

Dra. Lorena Brance

Dr. Adrián Campelo

Dr. Pablo Cutini

Dra. Virginia Lezcano

Dra. Graciela Santillán

Dra. Marisa Sandoval

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 10, Nº 3, septiembre / diciembre 2014

## ÍNDICE

### IN MEMORIAM / *In Memoriam*

---

#### En memoria del Dr. Ricardo Boland

*In memory of Dr. Ricardo Boland*

Virginia Massheimer 231

#### La contribución del Dr. Ricardo Boland en la creación y crecimiento de AAOMM

*The contribution of Dr. Ricardo Boland on the creation and growth of AAOMM*

Rodolfo C. Puche 233

### EDITORIAL / *Editorial*

---

#### Hipercalcemia causada por granulomas inducidos por inyección de metacrilato: una nueva entidad de gravedad insospechada

*Hypercalcemia secondary to methacrylate-induced granulomas: a new entity of unexpected severity*

María Josefina Pozzo 234

### ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

---

#### Efecto diferencial del ácido zoledrónico sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas

*Differential effects of zoledronic acid on trabecular and cortical bone in ovariectomized rats*

Mercedes Lombarte, Lucas Ricardo Brun, María Lorena Brance, Florencia Bues, Verónica Elina Di Loreto 238

#### Efecto de la eritropoyetina sobre la fosfatasa ácida durante el daño producido por la isquemia reperusión en ratas

*The effect of erythropoietin on acid phosphatase levels during ischemia reperfusion injury in rats*

Constantinos Tsompos, Constantinos Panoulis, Konstantinos Toutouzas, George Zografos, Apostolos Papalois 247

#### Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera

*Vitamin D levels in patients with hip fracture*

María Diehl, Andrea Beratarrechea, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Gimena Giardino, Gastón Perman 254

### NOVEDADES / *News* 264

### ACTUALIZACIONES / *Reviews*

---

#### Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto

*Vitamin D in pregnancy: its importance for mother and fetus*

Ariel Sánchez 265

**Indefinición en el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y su impacto en la predicción del riesgo de ocurrencia**

*Indefinition in the radiological diagnosis of vertebral fractures and its impact in the prediction of their risk of occurrence*

Rodolfo C. Puche

270

**CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology Education****Las caídas en el adulto mayor: factores de riesgo y consecuencias**

*The falls in the elderly: risk factors and consequences*

Eugenia Quintar, Fabiana Giber

278

**IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology****Apoptosis de osteoclastos inducida por bifosfonatos**

*Osteoclast apoptosis induced by bisphosphonates*

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

287

**Tomografía axial computarizada de cráneo: diferencias entre enfermedad ósea de Paget y displasia fibrosa**

*Computed tomography of the skull: differences between Paget's disease and fibrous dysplasia.*

Osvaldo Velán

289

**CASUÍSTICAS / Case Reports****Enfermedad de Paget poliostótica resistente a bifosfonatos tratada con denosumab: reporte de caso y revisión de la literatura**

*Polyostotic Paget's disease resistance to bisphosphonates treated with denosumab: case report and literature review*

Vanina Soledad Farías, María Belén Zanchetta

290

**COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments****Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 discutidos por expertos, parte I**

Alicia Bagur, Ana María Galich, Beatriz Oliveri, Paula Rey, Lilian Plotkin

298

**SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section****Un pez con escamas óseas**

*A fish with bony scales*

Ariel Sánchez

304

**Olav Bijvoet. El descubridor de los bisfosfonatos**

*Olav Bijvoet. The discoverer of bisphosphonates*

Emilio J. A. Roldán

305

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors**

309

**ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index**

317

## IN MEMORIAM / *In Memoriam*

### RICARDO BOLAND (27/7/1942 - 23/10/2014)



“Las palabras nunca alcanzan cuando lo que hay que decir desborda el alma.”

**Julio Cortázar**

## EN MEMORIA DEL DR. RICARDO BOLAND

El 23 de octubre pasado, la fatalidad interrumpió la vida del Dr. Ricardo Boland cuando aún se encontraba en plena actividad.

¿Qué podemos decir de Richard? Simplemente que tuvo una trayectoria académico-científica **brillante**, de un prestigio nacional e internacional indiscutible, que alcanzó las máximas jerarquías académicas y científicas, Profesor Titular de la Universidad Nacional del Sur (UNS) e Investigador Superior del CONICET.

Solo si nos referimos a su reconocimiento internacional, recibió becas de formación doctoral y posdoctoral de la *Ford Foundation*

(USA); de la *Alexander von Humboldt Foundation* y de la *Max Planck Society* de Alemania y de la *Fulbright Commission* (USA). Fue Profesor Visitante del *Max Planck Institute for Medical Research-Heidelberg*, del *Pharmacology Institute Free Berlin University in Alemania* y de la *University of California-Biomedical Division, Riverside* (USA).

Si recordamos sus actividades de gestión fue Director-Decano del Departamento de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional del Sur, Presidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) (1989-1991) y Presidente



de la Sociedad Argentina de Investigación en Bioquímica y Biología Molecular (1995-1997). Recibió numerosos premios nacionales e internacionales, entre ellos es de destacar el Premio en Bioquímica “Bernardo Houssay”.

Además de sus más de 190 publicaciones y numerosos capítulos de libros, sin duda su contribución más importante a la Ciencia Argentina fue la dirección de 23 *tesis doctorales*, quienes hoy se encuentran insertados en prestigiosos sistemas científicos nacionales e internacionales generando un efecto multiplicador de la *labor de su Maestro*.

Permítanme aprovechar este espacio para hacer referencia a la persona de Richard. Tuve el privilegio de transitar mis primeros 15 años de profesión formando parte de su grupo de trabajo y siendo uno de los discípulos del Laboratorio de los Dres. Boland. Apasionado por su tarea, con increíble capacidad explicaba sencillamente cosas que a primera vista son tan complejas. Vehemente de personalidad, casi obstinado, si se fijaba una meta u objetivo raramente no se cumplía.

Recuerdo que en nuestra rutina semanal éramos los primeros en llegar al laboratorio; yo debía cumplir el ritual diario de encender el bidestilador y él ponía la pava para que compartiéramos unos mates tempraneros, *indispensables para proveer energía metabólica para afrontar la jornada*, como él decía. Por qué no recordar también nuestros largos intercambios de opiniones, en los que había que tener argumentos bien sólidos para convencer al Doc. Una de sus enseñanzas fue que, cuando uno no está de acuerdo con algo, “no hay que decir simplemente que no, sino acompañar con una alternativa o contrapropuesta”. ¿De dónde sacaba uno argumentos para decir que no a un experimento mayúsculo que se le ocurría plantear, siendo que esa era la forma más simple de abordar la hipótesis?

Hemos compartido innumerables congresos, viajes en su auto, y largas sobremesas. Recuerdo el primero en un hotel en

Córdoba: un día, luego de cenar, nos desafió con un partido de metegol, Teresita y yo *versus* el Doc. y algún otro investigador senior. Impensada situación para su espíritu competitivo, las becarias le ganaron al jefe. Por qué no recordar también los partidos de ping pong que se jugaban en las cenas de fin de año en el Club Pacífico de Bahía Blanca, donde el desafío lo enfrentaban nuestros esposos (Jorge y Sergio) vs. Richard y algún otro voluntario. Encarnizados torneos que justificaban sentarse luego a comer generosos asados.

Cómo olvidarme de una de sus reacciones, cuando al regreso de una estancia en el exterior, período en el cual yo había quedado a cargo del laboratorio, me pregunta: “¿Cómo está todo? ¿alguna novedad?”. A lo que yo respondo que todo bien y la novedad era que yo estaba embarazada (¡por tercera vez!). Creo que en ese momento pude leer su mente: “... tiene que terminar de escribir la tesis, hay dos *papers* en carpeta, el proyecto internacional en el que nos comprometimos...”. Quedó tan atónito que lo primero que atinó a decir fue “¿Cómo fue?”.

Si bien ya hace más de 10 años que no pertenezco a su grupo de trabajo, seguimos compartiendo actividades de gestión institucional, como la constitución del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), gran anhelo de Richard, quien fue su mentor, impulsor y el artífice de su creación. Afortunadamente logró verlo concretado y precisamente dos días antes de su accidente compartimos una reunión de trabajo sobre el proyecto: gestionar la construcción del edificio propio para el INBIOSUR.

Sin duda, su legado quedará presente a lo largo de generaciones de científicos.

Vaya mi humilde recuerdo para una persona de un talento indiscutible.

**Dra. Virginia Massheimer**  
Presidente AAOMM

## LA CONTRIBUCIÓN DEL DR. RICARDO BOLAND EN LA CREACIÓN Y CRECIMIENTO DE LA AAOMM

He recibido con tristeza la noticia del fallecimiento del Dr. Ricardo Boland, director de uno de los grupos de más amplio y continuo desarrollo en bioquímica molecular en el área de la biología ósea, el efecto de hormonas, el transporte de iones y la señalización celular.

Mi primer contacto con Ricardo ocurrió en 1974 con motivo del inicio de una serie de reuniones de los interesados <sup>1</sup> en el análisis de la calcinosis del ganado, trastorno ocasionado por la ingesta de hojas de duraznillo blanco, ricas en un glucósido de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>. Esas reuniones (ocho entre 1974 y 1980) tuvieron fuerte incidencia en la fundación de la AAOMM (1982) y en la realización de la primera reunión nacional en 1983.<sup>2</sup> Apoyándonos en la experiencia recogida durante las reuniones sobre calcinosis, surgió la idea de constituir una sociedad interdisciplinaria, la primera en nuestro país en el área biomédica. Resultaba evidente que el “mercado” de interesados iba a ser limitado, como lo demostró el escaso apoyo inicial de la industria farmacéutica. No obstante, el grupo tenía dos características que el tiempo demostró de gran valor: éramos conocedores de los beneficios que trae para el progreso personal la aplicación sistemática del Método Científico y no competíamos: nos complementábamos.

Ricardo contribuyó fuertemente al crecimiento de la AAOMM. El carácter multidisciplinario y la calidad de sus comunicaciones (sumadas a las de su esposa, Ana Russo, y las de otros directores de investigación no asociados con ellos) fortalecieron esa característica de la ASOCIACIÓN, que forzó (en cada reunión anual) a muchos de sus miembros a incorporar (a veces dolorosamente) conceptos y conocimientos ajenos a su trabajo diario o a sus estudios de grado. Me parece que puedo generalizar y decir que cada uno de los miembros de la AAOMM reconoce los beneficios que tales incorporaciones trajeron a su formación.

También contribuyó a modificar la percepción social sobre la importancia de nuestra asociación. Actualmente, entre los representantes de la industria farmacéutica local, la AAOMM es reconocida como “sociedad formadora de opinión”. La calificación corre paralela con la calidad del contenido de su órgano oficial, *Actualizaciones en Osteología*, publicación con la que también contribuyeron Ricardo y su grupo de trabajo.

Sumo mi pesar al de aquellos que lamentan la pérdida de un amigo y colega.

**Dr. Rodolfo C. Puche**

Fundador y expresidente AAOMM

- I. El grupo inicial estuvo compuesto por los Dres. Cañas y Mautalen (médicos), el Dr. Carrillo (médico veterinario) y los Dres. Boland y Puche (bioquímicos).
- II. Los detalles históricos han sido publicados en “AAOMM 22 años de investigación y docencia”. (<http://www.aaomm.org.ar>)

---

A Ricardo Boland:

Científico destacado, maestro de maestros, fundador y ex presidente de AAOMM, miembro del Cuerpo Editorial de Actualizaciones en Osteología, nuestra enorme gratitud.

*Comité Editorial*



## EDITORIAL / Editorial

# HIPERCALCEMIA CAUSADA POR GRANULOMAS INDUCIDOS POR INYECCIÓN DE METACRILATO: UNA NUEVA ENTIDAD DE GRAVEDAD INSOSPECHADA

María Josefina Pozzo\*

Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán, Buenos Aires

En agosto de 2011, en la XXVIII Reunión Anual de AAOMM, comunicamos el primer caso de hipercalcemia secundaria a granulomas productores de 1,25 dihidroxivitamina [1,25(OH)<sub>2</sub>D] inducidos por inyección de polimetilmetacrilato (PMMA) con fines cosméticos, el que posteriormente fue publicado en la revista *Actualizaciones en Osteología*.<sup>1</sup>

En una revisión previa de la literatura sobre casos raros de hipercalcemia relacionada con calcitriol no se hace referencia al PMMA.<sup>2</sup>

Tres años después, en la XXXI Reunión Anual de AAOMM, se comunicaron varios casos (Kitaigrodski AV, García ML).

Recientemente, Negri y cols. reportaron 4 casos (en los cuales está incluido el caso índice), lo que constituye la primera comunicación en la bibliografía internacional.<sup>3</sup>

La gran mayoría de los pacientes con calcio sérico elevado tienen hiperparatiroidismo primario o hipercalcemia tumoral. Existe una larga lista de otros diagnósticos diferenciales, algunos de ellos muy raros, que comprenden menos del 10% de todas las causas. La hipercalcemia es muchas veces la llave diagnóstica de enfermedades insospechadas.<sup>4</sup>

La hipercalcemia puede clasificarse para su estudio en:

1) asociada a hipersecreción de PTH (hiperparatiroidismo primario) y 2) independiente de la acción de ésta (hipercalcemia tumoral, enfermedades granulomatosas).

La hipercalcemia independiente de PTH más frecuente es la hipercalcemia tumoral, pero existen otras causas infecciosas y no infecciosas que se caracterizan por la formación de granulomas productores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Entre las causas no infecciosas, la patología más habitual es la sarcoidosis, seguida, en orden de frecuencia mucho menor, por otras granulomatosis, entre las que se encuentran las de cuerpo extraño (silicona o parafina). Los primeros informes de granuloma asociados al uso de siliconas fueron realizados hace varias décadas.<sup>5-7</sup> Sin embargo, la hipercalcemia causada por estos granulomas es extremadamente rara y existen muy pocos casos comunicados.<sup>8,9</sup>

Una cantidad creciente de productos de relleno ha sido introducida en el mercado de la estética durante los últimos años. Constituyen una alternativa para la cirugía de rejuvenecimiento facial. Generalmente son sustancias inyectables utilizadas para rellenar la pérdida de volumen.

---

\* Correo electrónico: [mjpozzo@fibertel.com.ar](mailto:mjpozzo@fibertel.com.ar)

Dependiendo de la biodisponibilidad, composición química y degradación, estos materiales pueden ser clasificados como temporarios o permanentes, orgánicos o inorgánicos y autólogos o heterólogos. Se consideran no tóxicos, no inmunogénicos y relativamente inocuos.

Sin embargo, el relleno ideal no existe y cualquiera puede producir algún tipo de reacción adversa, más frecuente en los de tipo permanente.<sup>10</sup> Las reacciones pueden aparecer hasta varios años después de su aplicación.

El PMMA (Metacril®, Artecoll®) y otras sustancias de relleno permanente (siliconas, parafina) han sido asociados a granulomas en un porcentaje muy bajo, pero no hay datos acerca de que produzcan hipercalcemia.<sup>11-13</sup>

Los casos descritos recientemente y que son motivo de esta editorial están relacionados con la inyección de grandes volúmenes de PMMA, con la formación de granulomas de gran tamaño y extensión entre las fibras musculares y muy difíciles de resecar.

Los pacientes reportados comparten las siguientes características:

1) hipercalcemia severa y de difícil manejo, 2) hipercalciuria, 3) PTH baja (en general menor de 20 pg/ml), 4) aumento de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 5) litiasis renal/ nefrocalcinosis e 6) insuficiencia renal moderada a severa.

La anomalía primaria ha sido ampliamente estudiada en la sarcoidosis, en la cual se observa un aumento de la absorción intestinal de calcio inducida por la elevación del calcitriol producido en el tejido granulomatoso. Los macrófagos activados presentes en los granulomas sintetizan una 1- $\alpha$ -hidroxilasa idéntica a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. Contribuyen a la hipercalcemia el efecto resortivo directo del calcitriol sobre el hueso y el deterioro de la función renal y la consiguiente disminución de la calciuria.

El tratamiento curativo depende de la remoción de los granulomas, lo cual en general no es posible en la mayoría de los casos, lo que tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Los corticoides sistémicos siguen siendo la principal opción terapéutica en la enfermedad granulomatosa más frecuente, que es la sarcoidosis.<sup>14</sup> También son eficaces en los granulomas de cuerpo extraño, pero los efectos estéticos negativos que conlleva su uso a largo plazo para mantener la normocalcemia son en general inaceptables para estos pacientes, lo que conduce a prescindir de ellos.

Se han utilizado otros fármacos como el ketoconazol, la cloroquina, la hidroxicloroquina y la minociclina, así como también la inyección intralesional de corticoides y 5-fluoracilo.

Debido a la gravedad del cuadro en general y el caso de una paciente que tomó estado público, la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER) ha enviado a sus socios un comunicado aclaratorio respecto del metacrilato y su uso en general y en estética en particular, cuyo texto me fue cedido gentilmente por uno de sus miembros.

*“El PMMA que se utiliza para relleno de tejidos debe tener forma de esferas microscópicas y homogéneas de aproximadamente 50 micras de diámetro dispersas en una solución coloide que permite su inyección. Teniendo en cuenta que se trata de un material sólido, es indispensable contar con un fluido que lo transporte y permita ubicarlo en el sitio deseado (colágeno bovino en su versión original). Por tratarse de un material sólido, que queda incluido íntimamente con el tejido, se trata de un relleno permanente y definitivo.*

*Su uso se encuentra limitado a correcciones de defectos menores, en pequeñas cantidades y en sitios profundos. De todas formas, queda absolutamente claro que es un material no*



degradable. Los pacientes portadores de PMMA no deben alarmarse ya que una vez incorporado raramente sufre alteraciones.

El uso de PMMA en grandes volúmenes no tiene actualmente respaldo científico. Las entidades gubernamentales que autorizan el uso de este tipo de sustancias, deben recibir pruebas en animales, ensayos clínicos y en grupos de pacientes que demuestren un razonable bajo índice de efectos colaterales y complicaciones. Estas últimas condiciones no se cumplen con el PMMA en grandes cantidades”.

Como se trata de métodos no avalados y de cuyas complicaciones pueden surgir cuestiones médico-legales, los pacientes no siempre reciben la correcta información sobre la naturaleza de la sustancia inyectada.

Debe alertarse a la comunidad médica de la existencia de esta nueva entidad que, si bien hasta el momento es de baja frecuencia, parece estar en aumento. Debido a su baja sospecha, es probable que esté sub-diagnosticada. La presencia de hipercalcemia con PTH suprimida en ausencia de enfermedad neoplásica debe hacer sospechar enfermedad granulomatosa. El PMMA debe agregarse a las causas.

Las consecuencias que produce en la salud y calidad de vida de los pacientes son graves e insospechadas hasta hace poco tiempo. La remoción quirúrgica de los granulomas, que sería la opción terapéutica curativa, no es posible en la mayoría de los casos.

Debe concientizarse a la población de los riesgos que corren los individuos que se someten a estos métodos cosméticos que utilizan materiales no reabsorbibles, como el PMMA en grandes volúmenes.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: octubre 2014.  
Aceptado: noviembre 2014)

### Referencias

1. Rey M, Lozano Bullrich MP, Martínez MP. Hipercalcemia asociada a granuloma por cuerpo extraño en paciente con HIV. *Actual Osteol* 2013; 9:96-101.
2. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: A case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3111-7.
3. Negri al, et al. Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11:44-8.
4. Jacobs T, Bilezikian J. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6316-22.
5. Winer LH, Stenberg TH, Lehman R, Ashley FL. Tissue reactions to injected silicone liquids. *Arch Dermatol* 1964; 90:588-92.
6. Wilkie TF. Late development of granuloma after liquid silicone injections. *Plast Reconst Surg* 1977; 60:179-88.

7. Pearl RM, Laub DR, Kaplan EN. Complications following silicone injections for augmentation of the contours of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:888-91
8. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, Vertuno LL, Hano JE. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 1984; 311:1103-05.
9. Schanz J, Flux K, Kircher C, et al. Mirror, mirror on the wall: hypercalcemia as a consequence of modern cosmetic treatment with liquid silicone. *Med Sci Monit* 2012; 18:CS5-7.
10. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1-34.
11. Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003; 29:859-62.
12. Kim KJ, Lee HW, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Artecoll granuloma: a rare adverse reaction induced by microimplant in the treatment of neck wrinkles. *Dermatol Surg* 2004; 30:545-7.
13. Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, et al. Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121:1811-20.
14. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28:627-36.

---

## FE DE ERRATAS Actual Osteol 9(2), 2014.

1. Donde dice "AUTOREGULADO" (páginas 114, 210 y 212) debió decir "AUTORREGULADO".
  2. Donde dice "enfermedad de paget" (página 114 ) debió decir "enfermedad de Paget".
-



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# EFECTO DIFERENCIAL DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO SOBRE EL HUESO TRABECULAR Y CORTICAL DE RATAS OVARIETOMIZADAS

Mercedes Lombarte, Lucas Ricardo Brun, María Lorena Brance, Florencia Bues, Verónica Elina Di Loreto\*

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

### Resumen

El ácido zoledrónico (AZ) es el bifosfonato de mayor potencia antirresortiva utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Sus efectos sobre el hueso trabecular son claros; contrariamente, sus efectos sobre el hueso cortical son motivo de controversia y poco conocidos. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del AZ sobre hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas (OVX) con osteoporosis. Para ello, 16 ratas Sprague Dawley hembras de 70 días fueron OVX. Ocho ratas fueron sometidas a cirugía simulada (Sham). Luego de 30 días, las ratas OVX recibieron AZ: 0,15 µg/100 g semana (OVX+AZ) o vehículo (OVX) por vía subcutánea. Al mes de tratamiento se determinó la densidad mineral ósea (DMO) de la tibia y, mediante histomorfometría, se evaluó el porcentaje de volumen óseo trabecular (%BV/TV). En el fémur se evaluaron parámetros estructurales corticales y las propiedades mecánicas del hueso cortical y trabecular. Resultados: el AZ incrementó la DMO en  $7,71 \pm 2,17\%$  vs. OVX. En hueso trabecular se observó una disminución del %BV/TV en OVX, que se revirtió por el AZ (Sham:  $31,2 \pm 3,43\%$ ; OVX:  $13,7 \pm 1,68\%^*$ ; OVX+AZ:  $27,4 \pm 2,98\%^*$ ;  $p < 0,05$ ). La OVX dis-

minuyó la fuerza de fractura mientras que el AZ restableció parcialmente estos valores (Sham:  $60,8 \pm 10,1$  N; OVX:  $27,2 \pm 7,79^*$  N; OVX+AZ:  $36,9 \pm 4,03$  N;  $p < 0,05$ ). Ni la OVX ni el tratamiento con AZ modificaron las variables estructurales corticales de la diáfisis del fémur ni sus propiedades biomecánicas. Este trabajo muestra que el AZ produce efectos diferenciales sobre hueso trabecular y cortical: revierte la pérdida de masa ósea trabecular inducida por la OVX corrigiendo parcialmente su deterioro mecánico, a la vez que no modifica las propiedades del hueso cortical estudiadas. **Palabras clave:** ácido zoledrónico, osteoporosis, hueso trabecular, hueso cortical.

### Summary

## **DIFFERENTIAL EFFECTS OF ZOLEDRONIC ACID ON TRABECULAR AND CORTICAL BONE IN OVARIETOMIZED RATS**

Zoledronic acid (ZA) is the bisphosphonate of highest antiresorptive potency used in the treatment of osteoporosis. Its effects on trabecular bone are clear; on the other hand, its effects on cortical bone are controversial and

\* Dirección electrónica: [vediloreto@yahoo.com.ar](mailto:vediloreto@yahoo.com.ar)

poorly understood. The aim of this work was to study the effects of ZA on trabecular and cortical bone in ovariectomized (OVX) rats with osteoporosis. For this, sixteen female Sprague Dawley rats of 70 days old underwent OVX. Eight rats were used as control of ovariectomy (Sham group). After 30 days, necessary for the development of osteoporosis, a group of OVX rats received 0.15  $\mu\text{g}/100\text{g}$  body weight/weekly of ZA (OVX+ZA) or vehicle (OVX) subcutaneously. One month after treatment, the % of trabecular bone volume (%BV/TV) was measured by histomorphometry and bone mineral density (BMD) of the tibia was determined. In the femur, cortical structural parameters and mechanical properties of the diaphysis and metaphysis were evaluated. Results showed that ZA increased BMD at  $7.71 \pm 2.17\%$  compared with OVX. The % BV/TV was decreased by OVX and was reversed by ZA (Sham:  $31.2 \pm 3.43\%$ , OVX:  $13.7 \pm 1.68\%^*$ , OVX+ZA:  $27.4 \pm 2.98\%^*$ ,  $p < 0.05$ ). Ovariectomy decreased the fracture strength while treatment partially restored these values. (Sham:  $60.8 \pm 10.1$  N, OVX:  $27.2 \pm 7.79$  N\*, OVX+ZA:  $36.9 \pm 4.03$  N,  $p < 0.05$ ). Neither ovariectomy nor treatment with zoledronic acid modified cortical structural variables of the femoral shaft and their biomechanical properties. This work shows that zoledronic acid produces differential effects on the trabecular and cortical bone: recovers the trabecular bone loss induced by ovariectomy and partially corrects the mechanical damage, while it does not change the studied properties on cortical bone.

**Key words:** zoledronic acid, osteoporosis, trabecular bone, cortical bone.

## Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea y deterioro progresivo de la microarquitectura del tejido, que evoluciona clínicamente de forma asintomática con aumento de la fragilidad del hueso y el consiguiente incremento del riesgo de fractu-

ra.<sup>1</sup> La resistencia a la fractura está determinada por la cantidad de hueso, por su diseño geométrico (tamaño, forma, conectividad de trabéculas) y por sus propiedades materiales. El tejido óseo está sometido constantemente al proceso de renovación conocido como remodelación ósea, en el cual la resorción y la formación óseas están acopladas de manera que la masa ósea permanece constante.<sup>2</sup> En la osteoporosis, la perturbación de este balance genera la osteopenia característica de la patología. La principal causa de osteoporosis en las mujeres es la menopausia, ya que la disminución de los niveles de estrógenos ocasiona la rápida pérdida de hueso debido a un aumento en la remodelación ósea donde la resorción excede a la formación.<sup>3</sup>

Los modelos animales desempeñan un papel importante para mejorar el conocimiento de la etiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y terapéutica de la osteoporosis. La ovariectomía (OVX) en ratas es el modelo animal de pérdida de masa ósea más utilizado y aceptado, ya que las características de dichas pérdidas son comparables a las que ocurren en la mujer posmenopáusica. En este modelo se observa un rápido aumento de la remodelación ósea luego de la OVX, lo cual lleva a un balance óseo negativo donde la resorción sobrepasa la formación.<sup>4</sup> La pérdida ósea se observa alrededor del día 14 posovariectomía en el hueso trabecular de la tibia proximal y a los 90 días se alcanza una fase estable donde la resorción y la formación están balanceadas.<sup>5</sup> Todos los cambios óseos se mantienen durante 12 meses.<sup>6</sup> La osteopenia es más evidente en áreas trabeculares de la metafisis proximal de los huesos largos.<sup>7</sup>

Los bifosfonatos (BF) son drogas antirresortivas ampliamente utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades con alta resorción ósea en adultos, principalmente osteoporosis, enfermedad de Paget y metástasis óseas de distintos tumores. También se utilizan en pacientes pediátricos con tumores óseos primarios, osteogénesis



imperfecta y osteoporosis secundarias a diferentes enfermedades y al uso de glucocorticoides.<sup>8</sup> Estos compuestos son análogos estructurales del pirofosfato que se unen al mineral óseo con alta afinidad e inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos.<sup>9</sup> El ácido zoledrónico (AZ), un BF que contiene nitrógeno en su estructura, afecta la vía del mevalonato inhibiendo la enzima farnesil pirofosfato sintetasa con la consiguiente inhibición de la prenilación de proteínas.<sup>10</sup> De esta manera, disminuye la adherencia del osteoclasto a la matriz ósea y aumenta su apoptosis.<sup>11</sup> El AZ es el BF de más reciente utilización para el tratamiento de la osteoporosis, es el que tiene mayor potencia antirresortiva y puede ser administrado menos frecuentemente debido a su mayor vida media y a la duración de su efecto.<sup>12</sup>

Los efectos de los BF sobre el hueso trabecular y el remodelado óseo son claros. Sin embargo, existen algunas controversias acerca de la calidad ósea principalmente en tratamientos a largo plazo.<sup>13</sup> En cambio, los efectos de los BF sobre el hueso cortical y la formación ósea en la superficie periosteal son poco conocidos.<sup>14,15</sup>

El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del ácido zoledrónico sobre hueso cortical y trabecular de ratas ovariectomizadas con osteoporosis.

## Materiales y métodos

### *Animales y procedimientos generales*

Ratas hembra de 70 días de edad de la línea Sprague Dawley fueron sometidas a ovariectomía bilateral bajo anestesia de ketamina (50 mg/kg peso)-xilazina (5 mg/kg peso) intramuscular.<sup>16</sup> Además, un grupo de ratas fueron sometidas a cirugía simulada constituyendo el grupo Sham como control del efecto de la OVX. Luego de la cirugía, los animales fueron alojados en jaulas colectivas, donde se mantuvieron sin tratamiento farmacológico durante 30 días con el fin de

que se desarrollara la osteoporosis. Tras ese período, se inició el tratamiento con AZ en la siguiente dosis y esquema: 0,15 µg/100 g de peso corporal vía subcutánea una vez a la semana.<sup>17</sup> A los animales de los grupos control (Sham y OVX) se les suministró solución fisiológica vía subcutánea una vez por semana. Los grupos constituidos fueron: Sham, OVX y OVX+AZ (n=8 por grupo).

Después de 30 días de tratamiento se practicó la eutanasia de los animales y se extrajeron tibias y fémures.<sup>18</sup> Las tibias derechas se fijaron en formol-*buffer* fosfato al 10%. Posteriormente fueron descalcificadas con EDTA al 10% e incluidas en parafina. Se realizaron cortes longitudinales de 5 µm de espesor con un micrótopo (Leitz Wetzlab), los cuales se tiñeron con hematoxilina-eosina y fueron utilizados para las medidas histomorfométricas.

Las tibias izquierdas se secaron en estufa hasta que se registró un peso constante y su longitud fue medida con un calibre digital. Posteriormente se emplearon para las medidas densitométricas. Los fémures se conservaron en *freezer* a -20 °C en solución fisiológica para la realización de las pruebas biomecánicas y mediciones morfométricas del hueso cortical.

Se registró el peso corporal de los animales previo a la cirugía, antes del comienzo del tratamiento y al final del experimento.

Los animales fueron tratados de acuerdo con las normas internacionales aceptadas para el manejo de animales de laboratorio.<sup>19,20</sup> Todos los experimentos realizados fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

### *Medidas densitométricas*

Se determinó la densidad mineral ósea total (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) de las tibias izquierdas con un equipo de DXA (absorciometría de rayos X de energía dual) para pequeños animales (Hologic 1000). Los resultados se expresaron como porcentaje de variación de ambas variables.

### *Estudios histomorfométricos de hueso trabecular*

Para la realización de las medidas histomorfométricas se efectuaron fotografías de los preparados histológicos de las tibias con una cámara digital (Olympus) adaptada a un microscopio (Mikoba). Se determinaron parámetros histomorfométricos estáticos a nivel del hueso esponjoso secundario de la tibia proximal: volumen de tejido total (TV), volumen óseo trabecular (BV), superficie ósea trabecular (BS). Con estos valores, se calcularon el porcentaje de volumen de hueso trabecular (%BV/TV), el espesor trabecular (Tb.Th,  $\mu\text{m}$ ), el número de trabéculas (Tb.N, 1/mm) y la separación de las trabéculas (Tb.Sp,  $\mu\text{m}$ ).<sup>21</sup> Las medidas se llevaron a cabo a 1 mm en dirección distal del borde inferior del cartílago de crecimiento en un área de 2 mm<sup>2</sup> sobre las imágenes digitalizadas. Todas las mediciones se realizaron a ciego por el mismo operador y con el programa Image J 1.40 (National Institutes of Health, Maryland, USA).

### *Medidas morfométricas en hueso cortical*

Para realizar el análisis morfométrico del hueso cortical se cortaron secciones transversales de 1,5 mm de espesor de la diáfisis del fémur (al 50% de la longitud total del hueso) con una sierra de baja velocidad (IsoMet, Buehler Ltd, Illinois, USA). Sobre imágenes digitales de las secciones transversales se realizaron las mediciones de las siguientes variables estructurales: área de la sección transversal y área medular, cuya diferencia permitió calcular el valor del área cortical; el diámetro perióstico (D) y el diámetro medular (d), los cuales se utilizaron para calcular el momento de inercia de sección transversal según la siguiente fórmula:  $([D/2]^4 - [d/2]^4)\pi/4$ .<sup>22</sup>

### *Estudios biomecánicos*

Para los estudios de competencia mecánica del hueso se utilizó un instrumento destinado a ensayos biomecánicos que cuenta con una celda de carga de 200 N de capacidad máxima, con

sensibilidad de 0,01 N. Las propiedades biomecánicas de la diáfisis femoral fueron evaluadas utilizando el ensayo de flexión a tres puntos. La fuerza se aplicó en la mitad de la diáfisis entre dos soportes ubicados a una distancia de 12 mm entre sí. Además, se evaluaron las propiedades biomecánicas del fémur distal a través de un ensayo de compresión, para lo cual se utilizó un corte transversal de 2,5 mm de espesor. La fuerza de compresión se aplicó con accesorio de punta plana circular de 2,5 mm de diámetro.<sup>23,24</sup> En ambos casos, los ensayos fueron monitorizados con una computadora y un software que registró fuerza aplicada vs. desplazamiento para determinar las propiedades mecánicas óseas (Biomedical Data Acquisition Suite 1.0). Los parámetros analizados fueron: fuerza de fractura, fuerza máxima y rigidez del hueso.

### *Análisis estadístico*

La comparación de los datos se realizó utilizando análisis de la variancia (ANOVA) a un criterio para datos independientes y prueba de Tuckey como postest para identificar diferencias entre las medias de cada grupo.

Para el peso corporal se utilizó ANOVA para datos apareados, postest de Tuckey. El porcentaje de variación de la DMO y el CMO se comparó con el 0% de variación utilizando t de Student. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

### *Peso corporal y tamaño del esqueleto*

La Tabla 1 muestra que, al momento de la cirugía, el peso corporal de los animales no difirió entre los grupos. La OVX se asoció con un incremento del peso de los animales, el cual no fue modificado por el AZ.

Por otra parte, aunque la longitud de la tibia no difirió entre los grupos (Sham: 36,56 $\pm$ 0,33 mm; OVX: 37,05 $\pm$ 0,20; OVX+AZ: 36,98 $\pm$ 0,18;  $p > 0,05$ ), sí lo hizo el peso de dicho hueso, el cual disminuyó con la OVX. El tratamiento con AZ llevó el peso de la tibia a los valores del grupo



**Tabla 1.** Peso corporal (expresado en gramos) de los animales a lo largo del experimento (\*  $p < 0,05$  respecto a grupo Sham, ANOVA para datos apareados, posttest de Tuckey).

	Al momento de la cirugía	Inicio del tratamiento	Finalización del tratamiento
Sham	234,8 ± 3,17	311,3 ± 4,02	317,4 ± 8,42
OVX	243,8 ± 6,92	361,3 ± 8,06 *	359,3 ± 7,35 *
OVX+AZ	238,2 ± 2,58	352,1 ± 11,14*	358,6 ± 18,5 *

Sham (Sham: 116,5±3,07 mg/100g peso corporal; OVX: 99,63±3,20\*; OVX+AZ: 111,1±2,64. ANOVA; posttest de Tuckey;  $p < 0,05$ ).

#### Medidas densitométricas

Respecto de la densidad mineral ósea total (DMO) medida en la tibia por DXA, los resultados muestran que la OVX produce una disminución del 4,14±2,47% en relación con respecto al grupo Sham, consecuencia de la pérdida ósea asociada a la carencia de estrógenos. Luego de un mes de tratamiento con AZ, esta variable se incrementó significativamente 7,71±2,17% al comparar con el grupo OVX e incluso un 3,74±2,90% con el grupo Sham (vs. 0% de variación, t de Student,  $p < 0,05$ ). De la misma manera, el tratamiento con AZ también produjo un incremento significativo del 8,18±2,49% del CMO respecto del grupo OVX (vs. 0% de variación, t de Student,  $p < 0,05$ ).

#### Medidas histomorfométricas de hueso trabecular

Luego de 30 días de la OVX se observó una disminución en el %BV/TV como consecuencia de la carencia estrogénica (Figura 1). Esto se daría a expensas de una disminución del número de trabéculas más que de su grosor. El tratamiento con AZ recupera el volumen de hueso trabecular llevando los valores de %BV/TV, el número trabecular y la separación de las trabéculas al nivel de las ratas Sham (Figura 1 y Figura 2).

#### Medidas morfométricas de hueso cortical

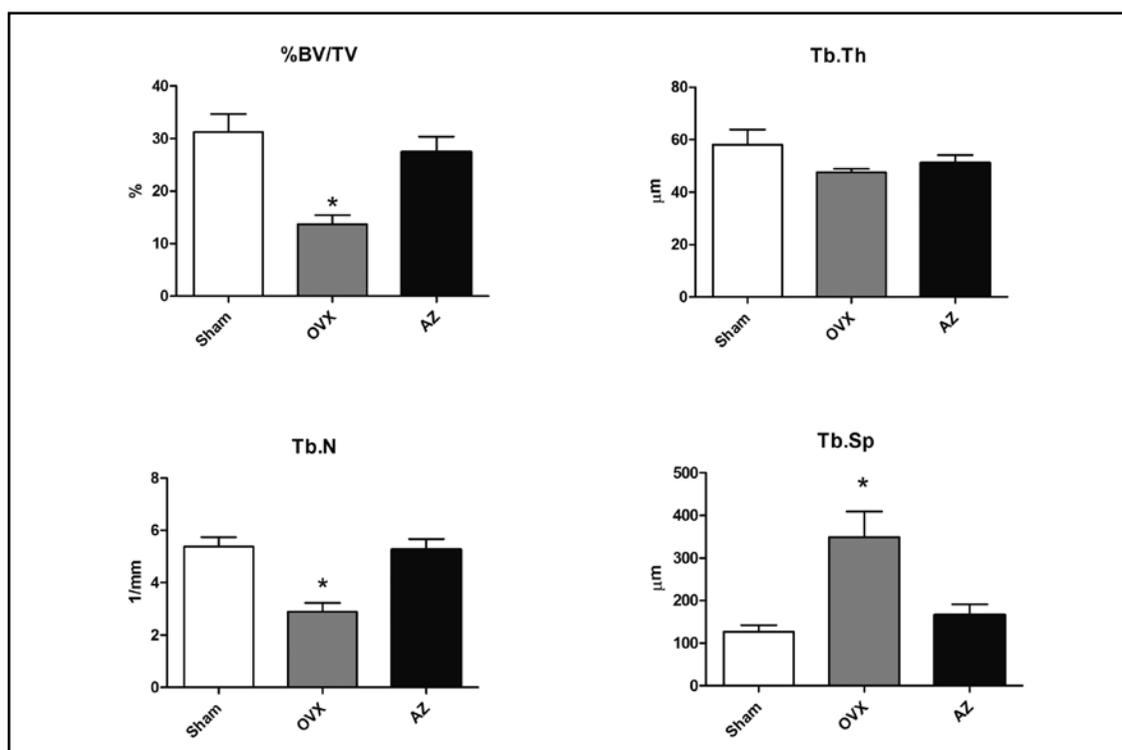
No se observaron diferencias en las variables estructurales de la diáfisis del fémur (Tabla 2).

#### Medidas biomecánicas

La OVX disminuyó significativamente la fuerza de fractura, la fuerza máxima soportada por el hueso y la rigidez de la metafisis distal del fémur (Tabla 3). El tratamiento con AZ durante 30 días no consiguió llevar estos valores a los del grupo Sham. Ni la OVX ni el tratamiento con AZ produjeron ningún efecto sobre las propiedades biomecánicas de la diáfisis femoral (Tabla 4).

#### Discusión

El presente estudio muestra un efecto diferencial del tratamiento con ácido zoledrónico sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas, que recupera la pérdida ósea trabecular inducida por la ovariectomía y sin efecto sobre el hueso cortical. Acorde con el modelo experimental utilizado, se observó que la OVX induce osteopenia trabecular cuatro semanas después de la cirugía.<sup>3,4</sup> La OVX incrementa el remodelado óseo, lo cual produce pérdida de hueso trabecular. En forma similar a lo encontrado por otros autores, esta pérdida ósea resultaría de la remoción de trabéculas como lo demuestra la disminución del número de trabéculas y el incremento en la separación de estas.<sup>25</sup>



**Figura 1.** Variables histomorfométricas de hueso trabecular (Resultados expresados como media±EE. \* Indica diferencia significativa con respecto a Sham y OVX+AZ,  $p < 0,05$ . ANOVA, posttest de Tuckey).

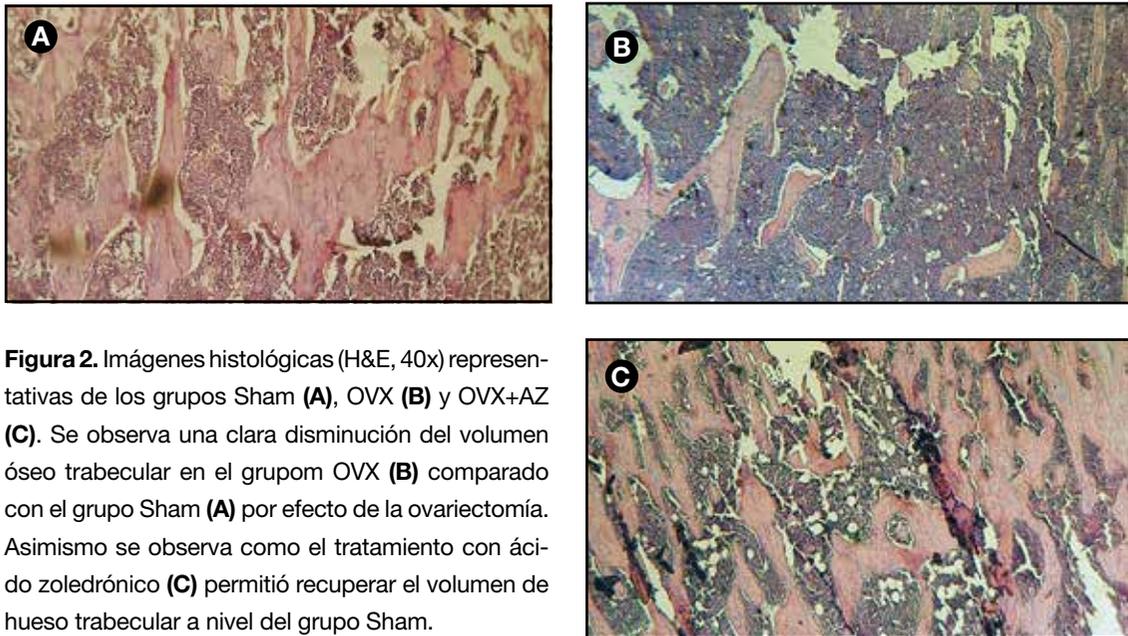
**Tabla 2.** Análisis de las variables estructurales de la diáfisis del fémur (media±EE ANOVA,  $p > 0,05$ ).

	Sham	OVX	OVX+AZ
Área transversal, mm <sup>2</sup>	10,40±0,45	10,70±0,42	11,00±0,55
Área medular, mm <sup>2</sup>	4,14±0,41	3,67±0,20	4,08±0,33
Área cortical, mm <sup>2</sup>	6,57±0,29	7,03±0,26	6,96±0,24
Diámetro perióístico, mm	3,60±0,05	3,49±0,10	3,40±0,10
Diámetro medular, mm	2,17±0,07	1,99±0,08	2,03±0,12
Momento de inercia, mm <sup>4</sup>	8,05±0,61	8,08±0,62	8,43±0,74

También se observó disminución en la fuerza de fractura y la densidad mineral ósea.

Los bifosfonatos son altamente eficaces para incrementar la masa ósea y son los inhibidores de la resorción mediada por osteoclastos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y otras enfermedades de alto

catabolismo óseo. Según el presente trabajo, el ácido zoledrónico recupera la masa ósea perdida por efecto de la OVX estimada por el %BV/TV y la DMO. Sin embargo, en el test de compresión se observa que el tratamiento con AZ no alcanza a restablecer completamente las propiedades mecánicas estudiadas a pesar



**Figura 2.** Imágenes histológicas (H&E, 40x) representativas de los grupos Sham **(A)**, OVX **(B)** y OVX+AZ **(C)**. Se observa una clara disminución del volumen óseo trabecular en el grupom OVX **(B)** comparado con el grupo Sham **(A)** por efecto de la ovariectomía. Asimismo se observa como el tratamiento con ácido zoledrónico **(C)** permitió recuperar el volumen de hueso trabecular a nivel del grupo Sham.

**Tabla 3.** Propiedades biomecánicas de la metáfisis distal del fémur (ensayo de compresión, media+/-EE, \*  $p < 0,05$  respecto a Sham, ANOVA, post test de Tuckey). *Abreviaturas: N = Newton*

	Sham	OVX	OVX+AZ
<b>Fuerza fractura, N</b>	60,8±10,1	27,2±7,79*	36,9±4,03
<b>Fuerza máxima soportada, N</b>	109,3±13,7	45,9±10,2*	66,9±13,6
<b>Rigidez, N/mm</b>	790±179	246±107	792±178

**Tabla 4.** Propiedades biomecánicas de la diáfisis del fémur (ensayo de flexión, media+/-EE, ANOVA,  $p > 0,05$ ). *Abreviaturas: N = Newton*

	Sham	OVX	OVX+AZ
<b>Fuerza fractura, N</b>	165,9±8,99	166,3±5,03	168,7±7,81
<b>Fuerza máxima soportada, N</b>	177,1±10,8	170,5±4,86	170,3±8,91
<b>Rigidez, N/mm</b>	414,7±81,6	395,1±29,4	442,5±32,0

del incremento encontrado en dichas variables. Perilli y cols. han demostrado que la administración de AZ a ratas con OVX preserva y recupera el volumen óseo trabecular, aunque el tratamiento se realiza en forma más temprana, las dosis utilizadas son mayores y no evaluaron las propiedades mecánicas del hueso.<sup>25</sup> El hecho de que no se recuperen completamente las propiedades mecánicas del hueso luego del tratamiento con AZ estaría indicando que su competencia mecánica no depende únicamente de la masa sino también de la calidad del material y del diseño óseo. Probablemente se necesite mayor tiempo de tratamiento para recuperar completamente la calidad ósea. Por otra parte, los BF al afectar el remodelado óseo podrían producir una acumulación significativa de microdaños, lo cual también comprometería la calidad ósea.<sup>26</sup> Diversas observaciones histopatológicas realizadas en nuestro laboratorio podrían explicar estos hallazgos, ya que un análisis del hueso subcondral de la tibia proximal del grupo tratado con AZ muestra un hueso esponjoso desorganizado y con trabéculas anastomosadas entre sí que dan al hueso una apariencia de placa y con grandes remanentes de cartílago calcificado, lo cual es más evidente en la zona del hueso esponjoso primario (datos no publicados). Esto podría indicar una alteración en la osificación normal del hueso que afectaría su calidad. Varios estudios en curso a nivel del hueso esponjoso primario y del cartílago de crecimiento permitirán avalar esta hipótesis.

Existen datos contradictorios acerca de los

efectos de los BF sobre el hueso cortical y el proceso de aposición perióstica. Gasser y cols. encuentran un efecto protector sobre el hueso cortical que previene el deterioro mecánico, pero el estudio es realizado a más largo plazo, con dosis elevadas de AZ, y administrado al mismo tiempo en el que se efectúa la OVX.<sup>27</sup> En el presente trabajo, el AZ no parecería ejercer ningún efecto sobre las variables corticales ni en las propiedades mecánicas determinadas en este ensayo, demostrando que no produciría efectos sobre el hueso cortical al menos en las dosis y tiempos estudiados. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables morfológicas corticales ni en el test de flexión entre OVX y Sham, lo que concuerda con la literatura, donde se muestra que el hueso cortical de las ratas no sería muy sensible a la OVX.<sup>3</sup>

En conclusión, el presente diseño experimental demuestra que el AZ tiene efectos diferenciales sobre el hueso trabecular y el hueso cortical: revierte la pérdida de masa ósea trabecular inducida por la OVX sin corregir completamente el deterioro de las propiedades mecánicas, a la vez que no modifica las propiedades del hueso cortical estudiadas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: septiembre 2014.  
Aceptado: octubre 2014)

### Referencias

1. Bonjour JP, Amman P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos Int* 1999; 9:379-93.
2. Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16:191-220.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Inv* 2005, 115:3318-25.



4. Kalu DN. The ovariectomized rat model for postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1991; 15:175-92.
5. Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comparative Med* 2008; 58:424-30.
6. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone* 1995; 17:125S-33S.
7. Millar SC, Bowman BM, Jee SS. Available animal models of osteopenia – small and large. *Bone* 1995; 17:117S-23S.
8. Bachrach L, Ward L. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:400-9.
9. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4:30-4.
10. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonate. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 269:235-42.
11. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141:4793-6.
12. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002; 55:210-24.
13. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28:524-31.
14. Shahnazari M, Yao W, Dai W, et al. Higher doses of bisphosphonates further improve bone mass, architecture, and strength but not the tissue material properties in aged rats. *Bone* 2010; 46:1267-74.
15. Feher A, Koivunemi A, Koivunemi M, et al. Bisphosphonates do not inhibit periosteal bone formation in estrogen deficient animals and allow enhanced bone modeling in response to mechanical loading. *Bone* 2010; 46:203-7.
16. Di Loreto VE, Pera LI, Rigalli A. Ovariectomy. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 149-51.
17. Glatt M. The bisphosphonate zoledronate prevents vertebral bone loss in mature estrogen-deficient rats as assessed by micro-computed tomography. *Eur Cell Mater* 2001; 1:18-26.
18. 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.
19. Canadian Council Animal Care Guidelines, Guide to the care and use of experimental animal. Vol 1, 2nd edition (1993). <http://www.ccac.ca>
20. Guide for the care and use of laboratory animals, National Institutes of Health, USA; publication N° 25-28, revised in 1996.
21. Parfitt AM, Drezner MK, Kanis JA, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Min Res* 1987; 2:595-10.
22. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349:327-34.
23. Brance ML, Brun LR, Di Loreto VE, Lupo M, Rigalli A. Sequential treatment with monofluorophosphate and zoledronic acid in osteoporotic rats. *Climacteric* 2014; 17:478-85.
24. Hogan HA, Ruhmann SP, Sampson HW. The mechanical properties of cancellous bone in the proximal tibia of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15:284-92.
25. Perilli E, Le V, Ma B, Salmon P, Reynolds K, Fazzalari NL. Detecting early bone changes using in vivo micro-CT in ovariectomized, zoledronic acid-treated, and sham-operated rats. *Osteoporos Int* 2010; 21:1371-82.
26. Chapurlat RD, Delmas PD. Bone microdamage: a clinical perspective. *Osteoporos Int* 2009; 20:1299-308.
27. Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, Shen V, Green JR. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res* 2008; 23:544-51.

## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# THE EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON ACID PHOSPHATASE LEVELS DURING ISCHEMIA REPERFUSION INJURY IN RATS

Constantinos Tsompos<sup>1</sup>, Constantinos Panoulis<sup>2</sup>, Konstantinos Toutouzas<sup>3</sup>, George Zografos<sup>3</sup> Apostolos Papalois<sup>4</sup>

1. Department of Obstetrics & Gynecology, Mesologi County Hospital, Etoloakarnania, Greece.

2. Department of Obstetrics & Gynecology, Aretaieion Hospital, Athens University, Attiki, Greece.

3. Department of Surgery, Ippokrateion General Hospital, Athens University, Attiki, Greece.

4. Experimental Research Center, ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. S.A., Pikermi, Attiki, Greece.

### Summary

Although the usage of erythropoietin (EPO) in ischemia reperfusion (IR) is known, the speed of administration, dose and time of suitable administration are not so well-known. The aim of this work was to study the effect of erythropoietin (EPO) on bone damage induced by ischemia and reperfusion studied by changes on blood acid phosphatase (ACP) levels in rats. ACP was measured at these time points: 60 min after reperfusion (groups A and C), and 120 min after reperfusion (groups B and D), A and B without but C and D with EPO administration. Results: EPO administration did not increase significantly the ACP levels. Reperfusion time did not increase significantly the ACP levels and the interaction of EPO administration and reperfusion time did not increase significantly the ACP levels. Conclusions are that EPO administration does not attenuate the osteoclastic bone action of ischemia within narrow context of 2 hours. Perhaps, a longer study may prove a reverse beneficial action for ACP values.

**Keywords:** erythropoietin, acid phosphatase, reperfusion

### Resumen

#### EFECTO DE LA ERITROPOYETINA SOBRE LA FOSFATASA ACIDA DURANTE EL DAÑO PRODUCIDO POR LA ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN RATAS

El proceso de isquemia reperfusion (IR) es una de las causas de daño tisular con implicancias en la salud de pacientes. Si bien el uso de eritropoyectina (EPO) es conocido, no lo es tanto la velocidad de administración, dosis y momento de administración adecuado. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la administración de EPO sobre el daño óseo inducido por procesos isquémicos a través de la concentración sanguínea de fosfatasa ácida (ACP) durante un período de isquemia- reperfusion con y sin la administración de EPO. Se utilizaron 40 ratas en las que se produjo isquemia por 45 min y se midió la ACP 60 min luego de la reperfusion (grupos A y C) y a los 120 min luego de la reperfusion (grupos B y D). Los grupos A y B no recibieron EPO mientras que C y D recibieron EPO intravenosa. Los datos de ACP se analizaron

\* Dirección Postal: Tsompos Constantinos. Consultant A, Obstetrician – Gynecologist. Mesologi County Hospital. Nafpaktou street. Mesologi 30200. Etoloakarnania. Greece. E-mail: [constantinostsompos@yahoo.com](mailto:constantinostsompos@yahoo.com)



aplicando modelos lineales y los coeficientes se consideraron significativos si  $p < 0,05$ . La administración de EPO no afectó significativamente los niveles de ACP. El tiempo de reperfusión tampoco tuvo efecto sobre la ACP ni se detectó interacción entre EPO y tiempo de reperfusión. Se concluye que la administración de EPO no atenúa la acción osteoclastica del hueso de la isquemia en contexto de 2 horas. Tal vez, un tiempo de estudio más prolongado puede resultar una acción beneficiosa inversa para los valores de ACP.

**Palabras clave:** eritropoyetina, fosfatasa ácida, reperfusión

### **Introduction**

Tissue ischemia and reperfusion (IR) remain the main causes of permanent or transient damage with serious implications on organs and certainly on patients' health. The use of erythropoietin (EPO) has been well-established for many years. However, although important progress has been made, satisfactory answers have not been given to questions, such as, what the rate of action is, when it should be administered, and administration doses. The effect of EPO on stem blood cells was demonstrated previously; however no information about rate of action has been reported. There have been publications reporting tests with other molecules of growth factor suppressor groups in which this particular molecule belongs.

In the present study, EPO was administered to find out whether it is able to reverse ischemic short-term general bone damages or not. The determination of biochemical bone turnover markers (BBMT) allows a quantitative assessment of bone turnover. Biochemical markers are molecules produced by osteoblasts, osteoclasts or come from the type I collagen metabolism. They are classified as bone formation or bone resorption markers. Regarding the relationship of BBMT with bone mineral density, the correlation is more significant for the bone resorption

markers than bone formation markers. The usefulness of BBMT concerns both the high risk individuals' for rapid detection of loss of bone mass, as well as following up patients under anti-resorption treatment for the early therapeutic intervention assessment. Acid phosphatase (ACP) levels as a bone resorption marker is useful for rapid bone mass loss detection as well as following up patients under anti-resorptive treatment.

The aim of this work was to assess the effect of EPO administration on bone damage induced by ischemic processes studied by changes on blood (ACP) levels.

### **Materials and Methods**

This experimental study was approved by the Scientific Committee of Ippokrateion General Hospital, Athens University, and the Veterinary Address of East Attiki Prefecture. The Institutional and National Guide for the Care and Use of Laboratory Animals was followed.

### **Experimental groups**

This experimental study was laid out by Experimental Research Center of ELPEN Pharmaceuticals Co. Inc. S.A. at Pikermi, Attiki. Animals were managed in accordance with accepted standards of humane animal care. Female Wistar rats ( $247.7 \pm 34.9$  g of body weight) were used. Rats were housed in the laboratory 7 days before experimentation with access to water and food. They were randomly assigned into the following experimental groups (n=10 per group):

Group A: ischemia for 45 min followed by reperfusion for 60 min.

Group B: ischemia for 45 min followed by reperfusion for 120 min.

Group C: ischemia for 45 min followed by immediate EPO administration and reperfusion for 60 min.

Group D: ischemia for 45 min followed by immediate EPO administration and reperfusion for 120 min.

IR rats were anesthetized by initial intramuscular (IM) administration of 0.25 ml xylazine, [20 mg/ml] and 0.25 ml ketamine hydrochloride [100 mg/ml]. Before laparotomy, 0.03 ml butorphanol [10 mg/ml] was administered subcutaneously (SC). Continuous oxygen supply was administered during the whole experiment. Ischemia was caused by clamping inferior aorta for 45 min after laparotomy. Reperfusion was achieved by removing clamp and inferior aorta patency re-establishment. The electrocardiogram and acidimetry were continuously monitored.

The EPO was intravenously (IV) administered at a dose of 10 mg/kg body weight, through inferior vena cava catheterization.

The ACP level measurement was performed at 60 min of reperfusion (groups A and C) and at 120 min of reperfusion (groups B and D).

Data are expressed as mean  $\pm$  SD and differences were considered significant

if  $p < 0.05$ . STATA 6.0 software of Athens University (USA) was used for statistical analyses. ANOVA and generalized linear models were used to analyze weights and ACP levels.

### Results

Weights and ACP levels of groups were not different (ANOVA,  $p > 0.05$ ). Applying generalized linear models (GLM) with ACP levels as dependent variable and EPO administration and reperfusion time as independent variables and their interaction, resulted: EPO administration significantly decreased the ACP levels by 7.1 IU/l after 60 min reperfusion ( $p < 0.05$ ) but not after 120 min of reperfusion. Reperfusion time did not increase significantly the ACP levels. The interaction of EPO administration and reperfusion time did not increase significantly the ACP levels (Table 1).

**Table 1.** Influence of erythropoietin on acid phosphatase (ACP) levels in connection with reperfusion time.

ACP decreasing influence	95% CI	Variable	p values
7.1 IU/l	-12.2 IU/l – -1.9 IU/l	60 min	0.0098
1.1 IU/l	-6 IU/l – -3.7 IU/l	120 min	0.6198
1.6 IU/l	-3.8 IU/l – -0.5 IU/l	interaction	0.1396

After adding the body weight of rats as independent variable at GLM, a very significant relation turned up on ACP levels ( $p = 0.0057$ ), further investigation will be needed. The predicted ACP values, adjusted for rats' weight were calculated and showed in Table 2.

Applying GLM with dependent variable, the predicted ACP levels and independent

variables with or without EPO administration, the reperfusion time and their interaction, resulted: EPO administration did not increase significantly the predicted ACP levels. Reperfusion time did not increase significantly the predicted ACP levels. The interaction of EPO administration and reperfusion time did not increase significantly the predicted ACP levels (Table 3 and 4).



**Table 2.** Mean predicted ACP values adjusted by weight and SD of groups.

Groups	Mean±SD
A	18±2.5 IU/l
B	16.9±1.7 IU/l
C	18±1.6 IU/l
D	18±1.8 IU/l

**Table 3.** Influence of erythropoietin on acid phosphatase (ACP) levels in connection with reperfusion time.

ACP increasing influence	95% CI	Variable	p values
0 IU/l	-2 IU/L – 2 IU/l	60 min	0.9908
1 IU/l	-0.6 IU/L – 2.7 IU/l	120 min	0.2007
0.2 IU/l	-0.4 IU/L – 1 IU/l	interaction	0.4430

**Table 4.** Increase rate (%) influence of APO on ACP levels in connection with reperfusion time.

ACP increasing Influence (%±SD)	95% CI	Variable	p values
0.06±5.79	-2 IU/L – 2 IU/l	60 min	0.9904
6.16±4.97	-0.6 IU/L – 2.7 IU/l	120 min	0.1509
1.68±2.23	-0.4 IU/L – 1 IU/l	interaction	0.4430

## Discussion

In this study the effect of EPO on bone damage induced by ischemia and reperfusion analyzed by changes on ACP levels was evaluated. EPO administration, reperfusion and the interaction did not increase significantly the ACP levels.

Many clinical situations can prove how ACP levels are influenced by ischemic cases. Otero JE et al<sup>6</sup> reported a 7-year-old boy with generalized arterial calcification of infancy (GACI), an autosomal recessive disorder that features hydroxyapatite deposition

within arterial elastic fibers. He developed arterial calcification after 5 months of 1-hydroxyethylidene-bisphosphonate (EHDP) lifesaving therapy 200 mg/day orally during infancy. The surveillance for toxicity was crucial since brain isoform of tartrate-resistant ACP 5b (TRAP-5b) was elevated. Frederiks WM et al<sup>7</sup> investigated early ischemic damage in mitochondria of rats heart after ischemia. It was shown that ACP enzyme had not decreased until 240 min heart fragments incubation, but did not correlate with the irreversible stage of myocyte damage. Kikuchi T et al<sup>8</sup> examined the

role of lysosomal enzymes in ischemic retinal pigment of epithelial cells of albino rabbits for ACP. Five days after posterior ciliary arteries PCA-cut, retinal pigment of epithelial cells in the ischemic region were disorganized by increased enzymatic digestion. In the border of ischemic retinal pigment of epithelial cells region, a lot of fragmented outer segments were phagocytosed 1 to 7 days after PCA-cut. At this time phagosomes appeared much more frequently than in normal retina. A strong ACP activity was encountered in the phagosomes of macrophages, derived from retinal pigment epithelial cells, and seemed to play the major role in scavenging destructed retinal elements. Robinson JW et al<sup>9</sup> subjected short loops of dog small intestine into IR. The release of lysosomal enzymes after ischemia was studied by gauging the levels of ACP in the ischemic loop and in the neighboring control one. Immediately after ischemia, considerable structural damage was observed in the intestinal mucosa, with desquamation of the villous tips, edema, vascular stasis, and hemorrhagic infiltration in the lamina propria. A significant release of lysosomal ACP enzyme into the venous blood was found.

Also, in some clinical cases, ACP levels can be influenced by EPO. Kim CD et al<sup>10</sup> evaluated the usefulness of bone marrow immunoscintigraphy in chronic renal failure patients under EPO plus either dialysis or conservative treatment. According to the presence of bone marrow expansion, which may represent marrow fibrosis, the most distinguishing characteristic of osteitis fibrosa (form of renal osteodystrophy), the patients were divided into two groups: Group I (36.84%) with bone marrow expansion and Group II (63.16%) with normal marrow distribution. There was no significant difference in TRAP between the two groups. Robinson AS et al<sup>11</sup> have found that the extractable levels of two endoplasmic reticulum-resident proteins involved in correct folding of efficiently secreted proteins -heavy chain binding

protein and protein disulfide isomerase are significantly reduced by prolonged constitutive overexpression of human EPO, or *Schizosaccharomyces pombe* ACP. Okumura N et al<sup>12</sup> micromanipulated single human hematopoietic progenitor cells individually to secondary culture. Produced erythroid bursts, were stained with various stainings among which ACP was also positive, sequentially expressing respective cell surface antigen. Sułowicz W et al<sup>13</sup> showed a significant increase of peripheral blood neutrophils ACP enzyme activity after 32 weeks of the recombinant human EPO treatment due to severe anemia in maintenance hemodialysed patients compared with baseline values prior therapy. Zakahrov luM et al modeled<sup>14</sup> erythropoiesis in rats to study the functional condition of central macrophages of the erythroblastic islets in the bone marrow by determining the total activity of ACP content of lysosomes. The properties of the surface charges of the erythroblastic islet cells and certainly the intensity of erythropoiesis were judged according to the number of ACP. Sadahira Y et al<sup>15</sup> cultured erythroblastic islets composed of surrounding erythroid cells and central stromal macrophages (M phi) from mice spleens in the presence of EPO. One day later, erythropoietic activity on the M phi surface was continued. Some EI showed synchronized expansion of erythroblasts and others showed differentiation to reticulocytes. Two days later, about 50% of the EI still showed erythropoietic activity and most erythroblasts differentiated to the orthochromatic stage. Kurihara N et al<sup>16</sup> cultured double replated mice spleen blast cells into wells in presence of EPO. Multinucleated cells appeared from day 14 of culture and approximately 100 giant cells per well were scored on day 21 of culture. The large cells were revealed containing many nuclei in their cytoplasm, which is characteristic of bone-resorbing cells or osteoclasts. These cells showed a TRAP activity. In the presence of r interleukin-6 plus  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , formation



of TRAP-positive multinucleated cells was lower than the support of rIL-3. Reynolds CW et al<sup>17</sup> found the most common of disorders referred as “chronic T  $\gamma$ -lymphoproliferative disease” (T  $\gamma$ -LPD) generally characterized by ACP positive lymphocytes. Fauser AA et al<sup>18</sup> prepared for further cytological examination the growth of mixed human colonies that contain more than one lineage of hemopoietic differentiation supported by EPO, in which erythroblasts also were identified by positive reaction for ACP. Levi EB et al<sup>19</sup> determined the activity of ACP in either anemic or polycytemic rats kidney tissue as being neither with significant changes nor a controlling factor in the renal EPO production.

Unfortunately, examples from other tissues were used lacking pure bone tissue examples. So, the above clinical situations show that ACP levels are elevated upon GACI, ischemic heart myocyte mitochondrial damage in rats, ischemic retinal pigment epithelial cells region and ischemic intestinal mucosa. Also, ACP levels were elevated by EPO treatment in all next clinical cases: in *Schizosaccharomyces pombe* constitutively co-expression, in 2 cases of erythroid bursts in anemic hemodialysed patients or anemic rat kidney tissue, in 4 cases

of erythropoiesis in either normal human or rats or polycytemic rats, one composed of characteristic osteoclasts in mice spleen, in chronic T  $\gamma$ -lymphoproliferative disease, except osteitis fibrosa (form of renal osteodystrophy) where ACP levels remained comparable with control patients. However, EPO stimulates everywhere the osteoclastic marker ACP. These statements agree with the present experimental results concerning exclusively of bone tissue of more valid data: the fitted ones for rat's weight .

### Conclusion

It was concluded that EPO administration does not attenuate the osteoclastic bone action of ischemia within narrow context of 2 hours. Perhaps, a longer study time may prove a reverse beneficial action for ACP values.

**Acknowledgment:** This study was funded by Scholarship from the Experimental- Research Center ELPEN Pharmaceuticals (E.R.C.E), Athens, Greece. The research facilities for this project were provided by this institution.

(Recibido: noviembre 2013.

Aceptado: abril 2014)

### References

1. Bakan V, Ciralik H, Tolun FI, Atli Y, Mil A, Oztürk S. Protective effect of erythropoietin on torsion/detorsion injury in rat model. *J Pediatr Surg.* 2009; 44:1988-94.
2. Karaca M, Odabasoglu F, Kumtepe Y, Albayrak A, Cadirci E, Keles ON. Protective effects of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144:157-62.
3. Yano T, Miki T, Tanno M, et al. Hypertensive hypertrophied myocardium is vulnerable to infarction and refractory to erythropoietin-induced protection. *Hypertension.* 2011; 57:110-5.
4. Bader A, Pavlica S, Deiwick A, et al. Proteomic analysis to display the effect of low doses of erythropoietin on rat liver regeneration. *Life Sci.* 2011; 89:827-33.
5. Wang Q, Gorbey S, Pfister F, et al. Long-term treatment with suberythropoietic Epo is vaso- and neuroprotective in experimental diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem.* 2011; 27:769-82.

6. Otero JE, Gottesman GS, McAlister WH, et al. Severe skeletal toxicity from protracted etidronate therapy for generalized arterial calcification of infancy. *J Bone Miner Res* 2013; 28:419-30.
7. Frederiks WM, Schellens JP, Marx F, et al. Histochemical detection of glycogen phosphorylase activity as parameter for early ischemic damage in rat heart. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:130-40.
8. Kikuchi T, Mizuno K. Phagocytic activity in the ischemic retinal pigment epithelial cells. An electronmicroscopic histochemical study of acid phosphatase. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978; 207:83-90.
9. Robinson JW, Mirkovitch V. The recovery of function and microcirculation in small intestinal loops following ischaemia. *Gut* 1972; 13:784-9.
10. Kim CD, Kim SH, Kim YL, Cho DK, Lee JT. Bone marrow immunoscintigraphy (BMIS): a new and important tool for the assessment of marrow fibrosis in renal osteodystrophy? *Adv Perit Dial* 1998; 14:183-7.
11. Robinson AS, Wittrup KD. Constitutive overexpression of secreted heterologous proteins decreases extractable BiP and protein disulfide isomerase levels in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol Prog* 1995; 11:171-7.
12. Okumura N, Tsuji K, Nakahata T. Changes in cell surface antigen expressions during proliferation and differentiation of human erythroid progenitors. *Blood* 1992; 80:642-50.
13. Sułowicz W, Hanicki Z, Lisiewicz J, et al. Activity of selected neutrophil enzymes of patients maintained on hemodialysis and treated with erythropoietin (rHu EPO). *Pol Arch Med Wewn* 1991; 85:391-5.
14. Zakahrov IuM, Rassokhin AG, Krest'ianinova OG, Efimenko GP. The role of bone marrow macrophages in regulating erythropoiesis in different states of the erythron. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1991; 3:36-8.
15. Sadahira Y, Mori M, Kimoto T. Isolation and short-term culture of mouse splenic erythroblastic islands. *Cell Struct Funct* 1990; 15:59-65.
16. Kurihara N, Suda T, Miura Y, et al. Generation of osteoclasts from isolated hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1989; 74:1295-302.
17. Reynolds CW, Foon KA. T gamma-lymphoproliferative disease and related disorders in humans and experimental animals: a review of the clinical, cellular, and functional characteristics. *Blood* 1984; 64:1146-58.
18. Fauser AA, Messner HA. Identification of megakaryocytes, macrophages, and eosinophils in colonies of human bone marrow containing neutrophilic granulocytes and erythroblasts. *Blood* 1979; 53:1023-7.
19. Levi EB, Kletina IK. Activity of kidney tissue enzymes in phenylhydrazine anemia and post-transfusion polycythemia. *Biull Eksp Biol Med* 1977; 84:26-9.



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA

María Diehl,<sup>1\*</sup> Andrea Beratarrechea,<sup>2,3</sup> Javier Saimovici,<sup>2</sup> Natalia Pace,<sup>3</sup> Adriana Trossero,<sup>2,3</sup> Gimena Giardini,<sup>2</sup> Gastón Perman<sup>2,3</sup>

1. Servicios de Endocrinología, 2. Clínica Médica y 3. Programas Médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Resumen

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con fractura de cadera y analizar la relación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en función de la edad, el índice de Charlson, el tipo de fractura, la estación del año y los valores de la hormona paratiroidea. Se realizó un estudio analítico, observacional, que incluyó a pacientes  $\geq 50$  años pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires internados por fractura de cadera. Se incluyeron 519 pacientes que registraban determinación de 25(OH)D. El 51,9% de los pacientes fracturados tenía registro de consumo previo de vitamina D. Los niveles promedio de 25(OH)D fueron de  $20,37 \pm 0,59$  ng/ml. El 81% de los pacientes presentaba niveles inferiores a 30 ng/ml. Se observó en los varones ( $n=80$ ) una tendencia a valores menores de 25(OH)D ( $18,46 \pm 1,33$  ng/ml). Los pacientes de mayor edad y los no suplementados con vitamina D mostraron niveles significativamente más bajos. No se hallaron diferencias significativas de niveles de 25(OH)D al relacionar con el tipo de fractura (medial o lateral) o el índice de Charlson. Se observó un mayor número

de fractura de cadera en invierno-primavera ( $n=306$ ; 59%) vs. verano-otoño ( $n=213$ ; 41%), sin variaciones estacionales de 25(OH)D. El grupo con deficiencia crítica de 25(OH)D ( $<10$  ng/ml) era el de mayor edad, y pocos pacientes habían recibido suplementos de vitamina D (32,8% vs. 68,9% del grupo con niveles óptimos). Consideramos de fundamental importancia el tratamiento de la hipovitaminosis D en la prevención de caídas y fracturas en la población añosa.

**Palabras claves:** vitamina D, fractura de cadera, índice de Charlson, suplemento de vitamina D.

### Summary

### VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH HIP FRACTURE

*The aim of this study was to evaluate the prevalence of hypovitaminosis D in patients with hip fracture and analyze the relationship between serum levels of 25(OH)D and age, Charlson index, fracture type, season and serum parathormone. An analytical, observational study involving patients  $\geq 50$  years belonging*

\* Correo electrónico: [maria.diehl@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.diehl@hospitalitaliano.org.ar)

to Italian Hospital of Buenos Aires hospitalized for hip fracture was performed. Only patients with determination of 25(OH)D were included (n=519). More than half of fractured patients (51.9%) had previous consumption of vitamin D. The mean level of 25(OH)D was  $20.37 \pm 0.59$  ng/ml; 81% of patients had levels  $<30$  ng/ml. Men (n=80) had lower values of 25(OH)D ( $18.46 \pm 1.33$  ng/ml). Older patients and those not supplemented with vitamin D also showed significantly lower levels. No significant differences in the levels of 25(OH)D were found in patients with different type of fractures (medial or lateral) and there was no association with the Charlson index. More hip fracture were observed in Winter-Spring (n=306; 59%) compared with Summer-Autumn (n=213; 41%), without seasonal variation in 25(OH)D serum values. The group with 25(OH)D deficiency ( $<10$  ng/ml) was older, and fewer patients had received vitamin D previously (32.8% vs 68.9%) in the group with optimum levels. Hip fractures happened more often in Winter-Spring, without seasonal changes in the levels of 25(OH)D. We consider that treating hypovitaminosis D is important in the prevention of falls and fractures in the elderly.

**Key words:** vitamin D, hip fracture, Charlson index, vitamin D supplement.

## Introducción

La fractura de cadera (FC) genera un gran impacto en la morbimortalidad, tiene un alto costo económico y se asocia con dependencia, invalidez, aumento del riesgo de nuevas fracturas y de la tasa de mortalidad a corto, mediano y largo plazo.<sup>1-7</sup> La tasa anual de FC en la Argentina en personas mayores de 50 años oscila en las mujeres entre 167-443 casos/100.000 habitantes mientras que en los varones varía entre 78-164 casos/100.000 habitantes.<sup>8-12</sup>

La deficiencia de vitamina D es un problema común en la población añosa, y más aún en pacientes institucionalizados. Reportes previos realizados en Argentina muestran una alta

prevalencia de bajos niveles de 25-hidroxi vitamina D [25(OH)D] en la población de adultos mayores sanos independiente de la latitud.<sup>13</sup> La vitamina D no solo está involucrada en el mantenimiento de la salud ósea sino que también ejerce acciones en el tejido muscular. Niveles plasmáticos  $\geq 20$  ng/ml de 25(OH)D son necesarios para una mejor función y fuerza muscular en mujeres mayores de 65 años.<sup>14</sup> La asociación entre niveles de 25(OH)D y la densidad mineral ósea (DMO) alcanza una meseta en concentraciones de 36-40 ng/ml en una población de adultos mayores caucásicos.<sup>15</sup>

El análisis del efecto de los suplementos de vitamina D y calcio sobre el riesgo de fractura ha mostrado resultados controvertidos. Bischoff-Ferrari y col. realizaron un estudio (metanálisis) donde evidenciaron el efecto anti-fractura con dosis de vitamina D  $>800$  UI/día.<sup>16</sup> El nivel mínimo deseable de 25(OH)D mayor de 30 ng/ml está fundamentado por estudios clínicos y epidemiológicos.<sup>17,18</sup>

El objetivo general de este trabajo fue establecer la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con FC; los secundarios fueron determinar la relación de los niveles de 25(OH)D en función de la edad, el índice de Charlson, tipo de fractura de cadera, la estación del año en la que se produjo la fractura y los valores de hormona paratiroidea (PTHi).

## Población y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, que incluyó a pacientes de edad mayor o igual a 50 años pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires internados por FC. Los pacientes fueron identificados por un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó los pacientes hospitalizados por una FC (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-9 820-821) entre julio de 2005 y diciembre de 2010. Se excluyeron los pacientes con traumatismo de alto impacto, fractura patológica o enfermedad metabólica ósea distinta de la osteoporosis.



Este estudio forma parte de un programa multidisciplinario de prevención secundaria de fracturas posterior a una FC que incluía la evaluación de los pacientes y la medición rutinaria de los niveles de 25(OH)D.<sup>19</sup> Fue implementado en julio de 2008 y comparado con una cohorte histórica (CH) de pacientes que presentaron una FC entre los años 2005-2007. Se evaluaron en forma retrospectiva los pacientes de la CH y en forma prospectiva aquellos que fueron internados por FC entre julio de 2008 y diciembre de 2010 (cohorte intervención: CI). Se seleccionaron para este estudio los pacientes con una determinación de 25(OH)D realizada durante la internación.

Los siguientes datos se obtuvieron del registro de la historia clínica electrónica: sexo, edad, fecha de la FC y estación del año, comorbilidades cuantificadas mediante el índice de Charlson<sup>20</sup> y suplementación con vitamina D previa a la fractura (registro de compra de al menos un troquel de vitamina D en el año anterior a la FC). Se registraron los siguientes datos de laboratorio: 25(OH) D, calcio iónico, creatinina, PTHi. Las fracturas se clasificaron en mediales (cuello femoral) y laterales (intertrrocantéreas y subtrocantéreas).

Los niveles séricos de 25(OH)D fueron determinados mediante RIA (Diasorin®). Se consideró deficiencia severa en caso de valores < de 10 ng/ml, ≤20 ng/ml (50 nmol/l) como el valor de corte de deficiencia, ≤30 ng/ml (75 nmol/l) como insuficiencia de vitamina D y >30 ng/ml (75 nmol/l) como valores óptimos.<sup>18,21</sup> Los ni-

veles de PTHi se midieron mediante el método Immulite de Siemens. Se consideró hiperparatiroidismo secundario en caso de valores mayores a 65 pg/ml con calcemia normal.

Los resultados se expresan como media ± error estándar. La comparación entre grupos se realizó con el test de Mann-Whitney cuando se compararon 2 grupos y test de Kruskal-Wallis, posttest de Dunn cuando se compararon más de 2 grupos. Las correlaciones se realizaron con la prueba de correlación de Spearman y el análisis de tablas de contingencia se realizó con la prueba de  $\chi^2$ . Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se evaluaron 473 pacientes (CH) y 496 posteriores a esa fecha (CI). Presentaban determinación de 25(OH)D 97 pacientes en la CH y 422 en la CI (total, n=519). Las características de la población se muestran en la Tabla 1. La población de pacientes en los que se midió el nivel de 25(OH)D no presentaba diferencias significativas en relación a la edad ( $81,4 \pm 0,3$ ) y las comorbilidades (índice de Charlson <2: n=343; ≥2 n=176) con respecto al grupo sin dicha evaluación (edad:  $81,7 \pm 0,4$ , índice de Charlson <2: n=297; ≥2 n=153).

Los niveles promedio de 25(OH)D del grupo completo (n=519) fueron de  $20,37 \pm 0,59$  ng/ml. Los varones (n=80) presentaron una tendencia a valores inferiores de 25(OH)D ( $18,46 \pm 1,33$  ng/ml) comparados con las mujeres (n=439;  $20,72 \pm 0,65$ ;  $p > 0,05$ ).

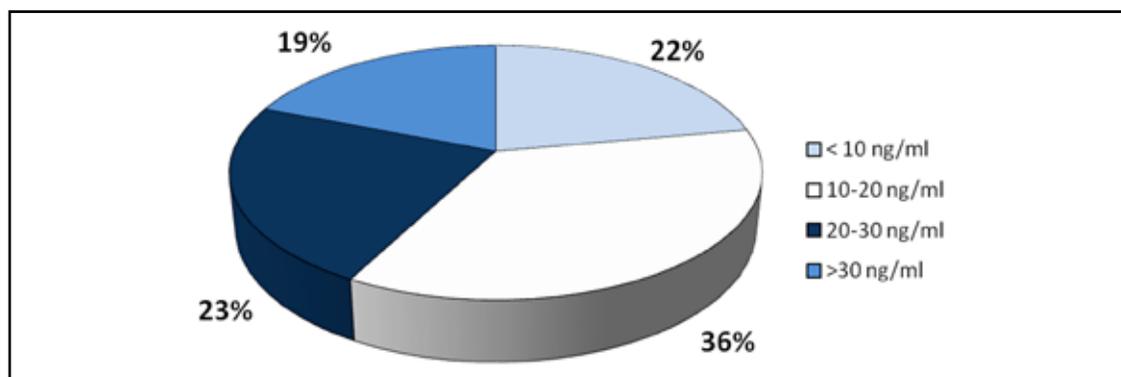


Figura 1. Porcentaje de la población con niveles de 25(OH)D de deficiencia, insuficiencia u óptimos.

**Tabla 1.** Características de la población de pacientes con fractura de cadera con determinación de 25(OH)D, datos clínicos y bioquímicos (n=519)

<b>Edad (años, rango)</b>	81,4 (51-99)
<b>Sexo femenino (n, %)</b>	439 (84,6)
<b>Tipo de fractura</b>	
<b>Medial (n, %)</b>	195 (39,1%)
<b>Lateral (n, %)</b>	304 (60,9%)
<b>Índice de Charlson</b>	
<b>0 (n, %)</b>	204 (42,8%)
<b>1 (n, %)</b>	139 (29,2%)
<b>≥2 (n, %)</b>	133 (28,0%)
<b>Suplemento de vitamina D pre FC (n, %)</b>	269 (51,8%)
<b>FC Invierno-primavera (n, %)</b>	306 (59%)
<b>FC verano-otoño (n, %)</b>	213 (41%)
<b>25(OH)D ng/ml (VR &gt;30 ng/ml)</b>	20,37±0,59
<b>PTHi (VR 10-65 pg/ml)</b>	104,90±3,03
<b>Calcio iónico (VR 1-1,3 mmol/l)</b>	1,08±0,02
<b>Clearance de creatinina (MDRD)</b>	49,17±0,65

Al estratificar la población en función de los niveles de 25(OH) D se observó que el 81% de los pacientes presentaba niveles inferiores a los óptimos y solo el 19% tenía valores > a 30 ng/ml (Figura 1).

Se halló una correlación negativa significativa entre los niveles de 25(OH)D y la edad de los pacientes ( $r = -0,1806$ ;  $p < 0,0001$ ) (Figura 2A). Asimismo se evidenciaron menores niveles de vitamina D en el grupo de pacientes >90 años ( $16,35 \pm 1,55$ ) en comparación con los <80 años ( $22,57 \pm 1,12$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura 2B).

La 25(OH)D también presentó correlación negativa significativa con la PTHi ( $r = -0,1298$ ;  $p = 0,0042$ ). Se verificó hiperparatiroidismo secundario (HPT 2°) en el 67,8% (n= 352) de los pacientes.

#### **Tratamiento con vitamina D previo a la fractura de cadera**

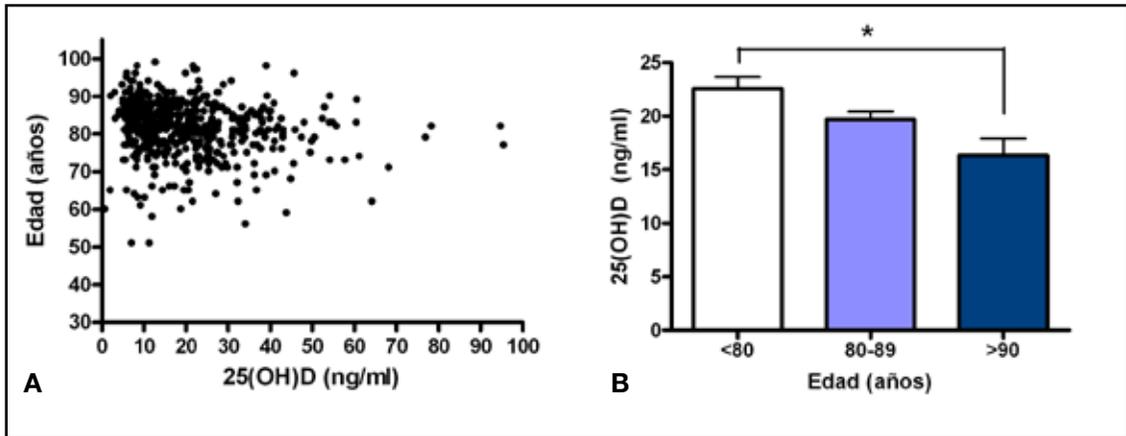
El 51,9% de los pacientes fracturados (n= 222) presentaba registros de consumo pre-

vio de vitamina D. Los niveles de 25(OH)D del grupo tratado fueron significativamente mayores en comparación con el grupo no suplementado (n= 206):  $24,94 \pm 1,04$  vs.  $17,85 \pm 0,76$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ) (Figura 3).

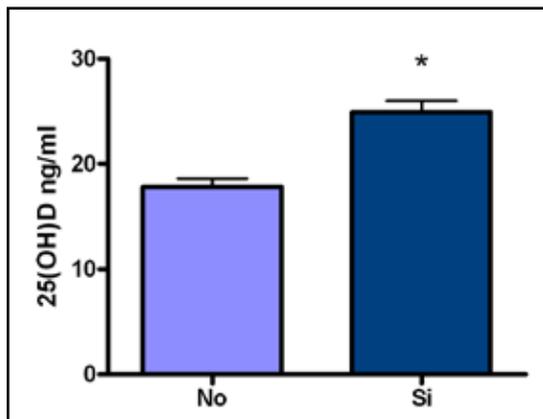
#### **Vitamina D y estación del año en que se produjo la fractura**

No se hallaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D entre las distintas estaciones del año (test de Kruskal-Wallis;  $p = 0,116$ ). Si bien los niveles de 25(OH)D no fueron diferentes: verano-otoño=  $19,39 \pm 0,84$ ; primavera-invierno=  $21,05 \pm 0,81$  (test de Mann-Whitney;  $p > 0,05$ ), se halló un mayor número de fracturas en invierno-primavera (n=306; 59%) que en verano-otoño (n=213; 41%).

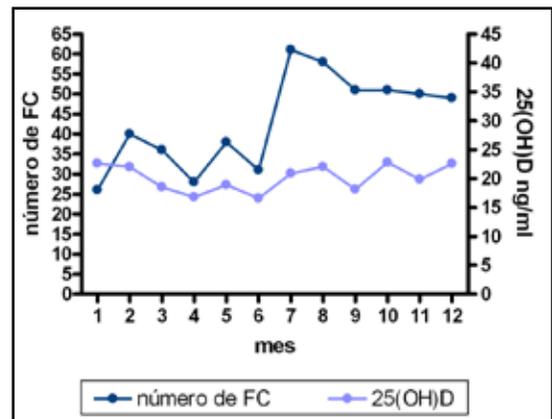
Cuando se evaluaron las fracturas de cadera de acuerdo con el mes en el cual se produjeron se observó un abrupto incremento a partir de julio sin observarse diferencias en los niveles de 25(OH)D (Figura 4).



**Figura 2. A.** Correlación entre los niveles de 25(OH)D y la edad de los pacientes. **B.** Niveles de 25(OH)D en función de la edad de los pacientes. Media±SEM. El \* indica diferencias significativas entre los grupos ( $p<0,05$ ).



**Figura 3.** Niveles de 25(OH)D en pacientes que recibían o no vitamina D antes de la fractura de cadera. (\*  $p<0,05$ ).



**Figura 4.** Distribución del número de FC en función del mes calendario y sus respectivos niveles de 25(OH)D.

### Vitamina D y tipo de fractura de cadera

Los niveles de 25(OH)D se analizaron de acuerdo al tipo de fractura (medial o lateral) en 499 pacientes (Tabla 2) y no se hallaron diferencias significativas ( $p=0,4844$ ).

### Vitamina D e índice de Charlson

Se calculó el índice de Charlson y se correlacionó con los niveles de 25(OH)D en 476 pacientes. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D en función del índice de Charlson (Tabla 3). Cuando se ana-

lizó el índice de Charlson en función del sexo de los pacientes se hallaron valores significativamente mayores en hombres:  $1,67\pm 0,20$  vs. mujeres  $0,96\pm 0,06$ ;  $p=0,0004$ ).

### Características de la población de acuerdo con los niveles de 25(OH)D (Tabla 4)

Los pacientes fueron subdivididos de acuerdo al nivel de 25(OH)D en 4 subgrupos: <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, 20-30 ng/ml y >30 ng/ml. No se halló asociación entre los niveles de 25(OH)D y el tipo de fractura (me-

**Tabla 2.** Niveles de 25(OH)D de acuerdo con el tipo de fractura.

Tipo de fractura	Número de fracturas	25(OH)D, (ng/ml)
Medial	195	20,26±1,03
Lateral	304	20,63±0,75

**Tabla 3.** Niveles de 25(OH)D de acuerdo con el índice de Charlson.

Índice de Charlson	Sexo	Número de pacientes (%)	25(OH)D (ng/ml)
0	Femenino	182 (32,8)	20,44±0,93
	Masculino	22 (4,6)	16,41±1,73
1	Femenino	120 (25,3)	21,17±1,47
	Masculino	19 (4,0)	21,79±2,74
≥2	Femenino	101 (21,2)	20,99±1,31
	Masculino	32 (6,7)	18,89±2,43

dial o lateral;  $p=0,3947$ ) o la estación del año de producida la fractura (invierno-primavera o verano-otoño;  $p=0,2951$ ) ni tampoco con las diferentes categorías del índice de Charlson (<2 o  $\geq 2$ ;  $p=0,8697$ ).

Por su parte, la asociación entre los niveles de 25(OH)D y el porcentaje de pacientes con hiperparatiroidismo arrojó una tendencia pero que no fue estadísticamente significativa ( $p=0,0865$ ), observándose HPT<sup>2°</sup> en el 74,8% del grupo con deficiencia y 59,6% en el grupo con niveles óptimos de 25(OH)D. El análisis de los distintos grupos en función de si recibían o no suplementos de vitamina D antes de la FC fue significativo ( $p<0,0001$ ); solo el 32,2% en el grupo con deficiencia grave y el 68,9% de los pacientes con niveles óptimos recibían vitamina D.

### Discusión

La población evaluada en este trabajo pertenece a un sistema privado de salud de la ciudad de Buenos Aires (34° S). El 81% pre-

sentaba valores <30 ng/ml y un 22% tenía deficiencia severa (<10 ng/ml).

El nivel promedio de 25(OH)D fue subóptimo (20,37±0,59 ng/ml) en los pacientes con fractura de cadera, en coincidencia con referencias internacionales.<sup>22,23</sup> Otros autores verificaron niveles aun inferiores a los hallados en nuestro estudio: 12 ng/ml,<sup>21,24</sup> 9 ng/ml,<sup>25</sup> y 8 ng/ml.<sup>26</sup>

La hipovitaminosis D es frecuente en la población ambulatoria de adultos mayores en nuestro país, y es de interés consignar similar prevalencia en pacientes con FC de nuestro medio.<sup>13</sup> La importancia de la hipovitaminosis D en relación con la FC es conocida desde hace años. Chapuy y col. observaron que el tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio disminuye la incidencia de FC en una población de mujeres institucionalizadas de Francia.<sup>27</sup> La insuficiencia de vitamina D sostenida en el tiempo a lo largo de 5 años se asoció a un mayor riesgo relativo de fractura de cadera a 10 años (casi 3 veces mayor) en una pobla-

**Tabla 4.** Características de la población de acuerdo con los niveles de 25(OH)D.

	25(OH)D <10 ng/ml (n=115)	25(OH)D 10-20 ng/ml (n=185)	25(OH)D 20-30 ng/ml (n=120)	25(OH)D >30 ng/ml (n=99)
<b>Edad</b>	82,3±0,75	81,8±0,51	80,8±0,66 *	79,8±0,73 *
<b>25(OH)D, ng/ml</b>	7,22±0,16	14,35±0,20 *	24,34±0,24 **	42,44±1,30 **&
<b>PTHi (VR 10-65 pg/ml)</b>	112,9±6,4	105,9±4,9	99,9±6,0	99,8±7,7
<b>Mujeres (%)</b>	80,7	84,3	85,0	88,9
<b>Índice Charlson ≥2 (n,%)</b>	25 (25,3)	52 (29,9)	31 (27,2)	13 (14,6)
<b>FC invierno-primavera (n,%)</b>	69 (60)	102 (55,1)	69 (57,5)	66 (66,7)
<b>FC verano-otoño (n,%)</b>	46 (40)	83 (44,9)	51 (42,5)	33 (33,3)
<b>FC medial (n,%)</b>	50 (45,5)	63 (35,6)	46 (40)	36 (37,1)
<b>FC lateral (n,%)</b>	60 (54,5)	114 (64,4)	69 (60)	61 (62,9)
<b>Suplemento vit D pre FC (n,%)</b>	37 (32,2)	90 (48,7)	69 (57,7)	68 (68,9) +
<b>Hiperparatiroidismo (n, %)</b>	86 (74,8)	130 (70,3)	78 (65,0)	59 (59,6)

\* vs <10 ng/ml; # vs 10-20 ng/ml; & vs 20-30 ng/ml (test de Kruskal-Wallis, postest Dunn,  $p < 0,05$ ). + indica diferencias en el análisis  $\chi^2$  ( $p < 0,0001$ )

ción de Suecia;<sup>28</sup> otros autores como Looker<sup>29</sup> y Holvik y col.<sup>30</sup> también describieron mayor probabilidad de fracturas incluyendo la FC en relación a niveles bajos de 25(OH)D en poblaciones de Estados Unidos y Noruega respectivamente.

Los niveles de 25(OH)D correlacionaron inversamente con la edad; la población más añosa presentaba los valores más bajos. Otros investigadores también observaron asociación de FC entre deficiencia grave de 25(OH)D (<10 ng/ml) y edad avanzada, peor capacidad funcional y desnutrición.<sup>25</sup>

El hiperparatiroidismo secundario es frecuente en pacientes con FC. Seitz y col. encontraron niveles elevados de PTH en el 56% de los pacientes con 25(OH)D <30 ng/ml.<sup>31</sup> En nuestra población se verificó hiperparatiroidismo secundario en el 68% de los pacientes. Es de interés destacar que el 60% de los pacientes con niveles óptimos de 25(OH)D presentaba PTH elevada. Consideramos que

el hiperparatiroidismo de este subgrupo puede adscribirse tanto a deficiencia de calcio como a la caída del filtrado glomerular asociada a la edad. La correlación inversa baja de la PTH con los niveles de 25(OH)D sugiere que la hipovitaminosis D en esta población no es el único determinante del hiperparatiroidismo. Es importante destacar que el hiperparatiroidismo se asoció en algunos trabajos a mayor mortalidad luego de una FC.<sup>32,33</sup>

Los pacientes tratados con vitamina D antes de la fractura presentaron mayores niveles séricos de 25(OH)D en concordancia con otros trabajos.<sup>21,23,34</sup> En el subgrupo con niveles óptimos, observamos el mayor porcentaje de pacientes sustituidos con vitamina D (68,9%).

La proporción de pacientes tratados con vitamina D antes de la FC (51,9%) fue mayor que en otros estudios.<sup>21,23</sup> Sin embargo, dado que solo el 19% alcanzó valores de 25(OH)D >30 ng/ml, probablemente las

dosis utilizadas o el tiempo de tratamiento fueron insuficientes. El uso de suplementos de vitamina D es uno de los principales predictores de valores adecuados en pacientes con FC.<sup>21,23,33,35</sup> Los niveles promedio de 25(OH)D circulante en los pacientes con FC que no recibían suplemento de vitamina D fue similar a la descrita en Buenos Aires<sup>13</sup> y en el centro de nuestro país (17,9 ng/ml) en la población adulta mayor ambulatoria sin sustitución.<sup>36</sup>

La importancia de una adecuada suplementación con vitamina D como medida para prevenir fracturas, descrita hace más de 20 años,<sup>26</sup> fue confirmada en un reciente metanálisis de once estudios: el uso de vitamina D en dosis mayores o iguales a 800 UI/día con o sin aporte de calcio se asoció a una reducción del riesgo de FC del 30% en mayores de 65 años. La conveniencia de tratar a esta población está ampliamente demostrada y su implementación es una medida importante para la salud pública.<sup>37</sup>

Los valores de 25(OH)D en FC mediales y laterales no mostraron diferencias significativas en concordancia con el estudio de Larrosa y col.<sup>34</sup> Sin embargo en este trabajo se correlacionó la deficiencia de vitamina D con fracturas de mayor gravedad (desplazamiento o conminución), eventualidad no evaluada en nuestro estudio.

En este trabajo advertimos diferencias estacionales con mayor porcentaje de FC en invierno-primavera en relación con otras épocas del año. Un estudio multicéntrico realizado en Europa, América del Norte y Australia reportó mayor frecuencia de FC en primavera en mujeres posmenopáusicas.<sup>38</sup> Distintas observaciones en países escandinavos mostraron aumento de FC en invierno y su relación con mayor latitud. La influencia de los cambios estacionales fue más pronunciada en varones, en población de menor edad y más sana.<sup>29,39-42</sup> Se plantearon como hipótesis la menor luminosidad en invierno y la mayor posibilidad de caídas por factores climáticos

(hielo, nieve y suelos resbaladizos). También hay publicaciones de países ubicados a menor latitud donde la incidencia fue mayor en invierno como el trabajo de Koren y col. realizado en Israel.<sup>43</sup>

En nuestro estudio la mayor frecuencia de FC observada durante los meses de invierno y primavera no sería explicable por fluctuaciones en los niveles circulantes de 25(OH)D y podría deberse a factores no evaluados (diferencias climáticas, luminosidad, salidas al exterior, entre otros).

Una de las debilidades de nuestro trabajo está relacionada con la falta de medición de 25(OH)D en muchos de los pacientes internados por FC. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin determinación de los niveles de 25(OH)D en edad ni en comorbilidades.

Dado que la mayoría de los estudios sobre prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con fracturas no son latinoamericanos, uno de los aspectos destacables de nuestro trabajo es que evaluó los niveles de 25(OH)D en una cantidad considerable de pacientes con FC en nuestro país.

En nuestro estudio verificamos deficiencia de vitamina D en la mayoría de los pacientes durante la internación por FC, especialmente en la población más añosa y en los que no recibían suplemento de vitamina D. Observamos variaciones estacionales en la FC con mayor frecuencia en invierno-primavera sin evidenciarse cambios en los niveles de 25(OH)D a lo largo del año.

Consideramos de fundamental importancia el tratamiento de la hipovitaminosis D en la población añosa con el objetivo de prevenir caídas y fracturas.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: octubre 2014.  
Aceptado: noviembre 2014)



## Referencias

1. Melton LJ, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, et al. Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167:131-8.
2. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen, O Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-5.
3. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1644-50.
4. Cipitria JA, Sosa MM, Pezotto SM, Puche RC, Bocanera R. *Outcome of hip fractures among elderly subjects*. *Medicina (B Aires)* 1997; 57(5): 530-4.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post -fracture complications. *Osteoporos Int* 2007; 18:1583-93.
6. Beratarrechea A, Diehl M, Saimovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech L. Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. *Actual Osteol* 2011; 7:9-18.
7. Von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1832-41.
8. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4:332-5.
9. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3:211-8.
10. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina. (resumen). *Osteology* 2000; 3:267.
11. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16:1339-44.
12. Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4:57:62.
13. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actual Osteol* 2005; 1:47-54.
14. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:349-54.
15. Cranney A, Horsley T, O' Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158:1-235.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-9.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
18. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:141-57.
19. Trossero AM, Beratarrechea A, Diehl M, et al. Programa de prevención secundaria en pacientes con fractura de cadera. *Rev Hosp Ital B Aires* 2011; 31:131-6.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
21. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-58.
22. Lauretani F, Frondini C, Davoli ML, et al. Vitamin D supplementation is required to normalize serum level of 25OH-vitamin D in older adults: an observational study of 974 hip fracture inpatients. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:921-4.
23. Stephens JR, Williams C, Edwards E, Ossman P,

- DeWalt DA. Getting hip to vitamin D: A hospitalist project for improving the assessment and treatment of vitamin D deficiency in elderly patients with hip fracture. *J Hosp Med* 2014; 9:714-9.
24. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int* 2013; 24:2765-73.
  25. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:56-61.
  26. Castro Vilela ME, Merino Taboada AS, Mesa Lampre MP. Concentraciones de vitamina D en ancianos hospitalizados con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)*, en prensa 2014. Carta al Editor.
  27. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
  28. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Malm J, Ridderstråle M, Akesson K. Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women. *Osteoporos Int* 2014; 25:2767-75.
  29. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2013; 28:997-1006.
  30. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3341-50.
  31. Seitz S, Koehne T, Ries C, et al. Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2013; 24:641-9.
  32. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Parathyroid hormone response to severe vitamin D deficiency is sex associated: an observational study of 571 hip fracture inpatients. *J Nutr Health Aging* 2013; 17:180-4.
  33. Madsen CM, Jørgensen HL, Lind B, et al. Secondary hyperparathyroidism and mortality in hip fracture patients compared to a control group from general practice. *Injury* 2012; 43:1052-7.
  34. Mak JC, Klein LA, Finnegan T, Mason RS, Cameron ID. An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: baseline characteristics of a randomized controlled trial (REVITAHIP). *BMC Geriatr* 2014; 14:101.
  35. Larrosa M, Gomez A, Casado E, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int* 2012; 23:607-14.
  36. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. Elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D en los adultos sanos mayores de 65 Años en diferentes regiones de la Argentina. *Actual Osteol* 2005; 1:40-46.
  37. Poole CD, Smith JC, Davies JS. The short-term impact of vitamin D-based hip fracture prevention in older adults in the United Kingdom. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:811-7.
  38. Costa AG, Wyman A, Siris ES, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PLoS One* 2013; 8:e83306.
  39. Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. The effect of latitude on the risk and seasonal variation in hip fracture in Sweden. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2217-23.
  40. Solbakken SM, Magnus JH, Meyer HE, et al. Impact of comorbidity, age, and gender on seasonal variation in hip fracture incidence. A NOREPOS study. *Arch Osteoporos* 2014; 9:191.
  41. Emaus N, Olsen LR, Ahmed LA, et al. Hip fractures in a city in Northern Norway over 15 years: time trends, seasonal variation and mortality: the Harstad Injury Prevention Study. *Osteoporos Int* 2011; 22:2603-10.
  42. Grønskag AB, Forsmo S, Romundstad P, Langhammer A, Schei B. Incidence and seasonal variation in hip fracture incidence among elderly women in Norway. The HUNT Study. *Bone* 2010; 46:1294-8.
  43. Koren L, Barak A, Norman D, Sachs O, Peled E. Effect of seasonality, weather and holidays on the incidence of proximal hip fracture. *Isr Med Assoc J* 2014; 16:299-302.

# || NOVEDADES ||

## ACTIVIDADES AAOMM 2015

### Ateneos Clínicos y Jornadas Científicas

Destinos: Bahía Blanca, Córdoba, Buenos Aires, entre otros

Programa de Subsidios Convocatoria 2015

Más información: [www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar)

XXXII Reunión Anual de la AAOMM

29 al 31 de octubre, Hotel Provincial, Sierra de la Ventana

## CONGRESOS NACIONALES

### 48° Congreso Argentino de Reumatología

26-29 de septiembre de 2015

Mar del Plata

### XIX Congreso Nacional Soc Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)

30 de noviembre – 2 de diciembre de 2015

Buenos Aires

### XXXI Reunión Anual AAOMM

29 -31 de octubre 2015

Sierra de la Ventana. Bahía Blanca

## CURSO DE OSTEOLÓGÍA AAOMM-HIBA

Directoras: Gonzalez-Plantalech

Marzo-Diciembre 2015

■ Módulo I. Enfermedades del metabolismo mineral.

■ Módulo II. Enfermedades óseas fragilizantes: osteoporosis, osteogenesis imperfecta.

■ Módulo III. Enfermedades del metabolismo óseo: Paget, tumores, displasias, esclerosis.

Modalidad presencial y trabajo en el campus virtual

4° viernes y sábado de cada mes

Talleres de casos clínicos 50 hs

Clases teóricas: 60 hs

Trabajo inter-mensual en el Campus Virtual: 30 hs

Total de horas 140

*Informes e Inscripción:*

Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano. Potosí 4234, 2° piso - Oficina Posgrado.

Tel 011 - 4959-0200. Int. 5324

[posgrado@hospitalitaliano.org.ar](mailto:posgrado@hospitalitaliano.org.ar)

## MAESTRÍA EN OSTEOLÓGÍA Y METABOLISMO MINERAL

Director: Prof. Dr. José R. Zanchetta

Duración: dos años. Modalidad: presencial organizada en 4 módulos cuatrimestrales.

Cursado: miércoles desde las 13 hs.

Informes e inscripción: IDIM

## CONGRESOS INTERNACIONALES

### ISCD 2015 Annual Meeting

26-28 de febrero de 2015

Chicago, USA

### 9th International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis

17-20 de junio de 2015

Montreal, Canada

### WCO-IOF-ESCEO Milan 2015

26-29 de marzo de 2015

Milan, Italia

### 7th International Conference on Childrens Bone Health

27-30 de junio de 2015

Salzburg, Austria

### 4th Joint Meeting of ECTS and IBMS

25-28 de abril de 2015

Rotterdam, Holanda

### ASBMR 2015 Annual Meeting

9-12 de octubre de 2015

Seattle, Washington, USA

### 17th European Congress of Endocrinology

16-20 de mayo de 2015

Dublin, Irlanda

## ACTUALIZACIONES / Reviews

# VITAMINA D EN EL EMBARAZO: SU IMPORTANCIA PARA LA MADRE Y EL FETO

Ariel Sánchez\*

Centro de Endocrinología, Rosario

### Resumen

En los últimos años se ha acumulado mucha evidencia sobre los efectos beneficiosos de la vitamina D en la salud general, y no solamente en la salud ósea como era el concepto tradicional. En esta minirrevisión se analizan en particular las consecuencias negativas de la hipovitaminosis D sobre la salud de la mujer gestante y del recién nacido. En la madre, la hipovitaminosis provoca hiperparatiroidismo secundario, es un factor de riesgo de resistencia insulínica, de preeclampsia y de parto prematuro. En el niño predispone a bajo peso neonatal y a hipocalcemia, además del conocido riesgo de raquitismo.

**Palabras clave:** hipovitaminosis D, embarazo, síndrome metabólico, preeclampsia, parto prematuro, bajo peso para edad gestacional.

### Summary

#### **VITAMIN D IN PREGNANCY: ITS IMPORTANCE FOR MOTHER AND FETUS**

*In the last few years abundant evidence has been published about the beneficial effects of vitamin D on general health, and not just on bone health, as traditional knowledge dic-*

*tates. In this minireview the negative consequences of vitamin D deficiency on the health of the gestating mother and her child will be considered. In the pregnant woman hypovitaminosis causes secondary hyperparathyroidism, and is a risk factor for insulin resistance, premature delivery, and eclampsia. In the neonate, it predisposes to low birth weight and hypocalcemia, besides the well known risk of rickets.*

**Key words:** *vitamin D deficiency, pregnancy, metabolic syndrome, eclampsia, premature delivery, small for gestational age.*

### Introducción

Durante el embarazo ocurren varias alteraciones endocrinas entre las que se encuentran cambios en el metabolismo óseo y mineral materno tendientes a cubrir los requerimientos de calcio del feto en crecimiento. Un niño nacido a término contiene aproximadamente 20-30 g de calcio, y, si bien la máxima mineralización del esqueleto fetal ocurre durante el tercer trimestre, la transferencia de calcio materno a través de la placenta comienza durante el segundo trimestre. El aumento en la

\* Correo electrónico: [asanchez@circulomedicorosario.org](mailto:asanchez@circulomedicorosario.org)



absorción de calcio ocurre a partir del primer trimestre y las evidencias sugieren que es el principal mecanismo de adaptación durante el embarazo.<sup>1</sup>

Ciertos factores que se encuentran aumentados durante el embarazo, como la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrp), el estradiol, la prolactina y el lactógeno placentario, estimulan la producción renal de calcitriol. Esta hormona aumenta desde el primer trimestre.<sup>1</sup>

En general la absorción neta se duplica, de 20-25% a aproximadamente 40%; este incremento sugiere que si las madres consumen cantidades adecuadas de calcio, las necesidades del feto en crecimiento pueden cubrirse sin recurrir al calcio del hueso materno. Contrariamente, las mujeres embarazadas con muy bajas ingestas de calcio podrían llegar a perder hasta un 3% de su contenido esquelético durante la preñez.<sup>2</sup>

La manera de evaluar el estado nutricional de vitamina D es dosar el nivel sérico de la 25-hidroxivitamina D (25OHD). Se considera "óptimo" cuando supera los 30 ng/ml, "insuficiente" cuando está entre 20 y 29 ng/ml y "deficiente" cuando está entre 10 y 19 ng/ml. La deficiencia se considera *severa* cuando el nivel es inferior a 10 ng/ml.<sup>3</sup>

La hipovitaminosis D, evaluada por los niveles circulantes disminuidos de 25OHD, está ampliamente distribuida mundialmente en los 6 continentes y representa un problema de Salud Pública.<sup>4</sup> Casi el 80% de las mujeres de la cohorte *NHANES III* eran deficientes en vitamina D, o tenían un estado marginal, lo que indica un problema muy extendido. El déficit continuaba después del parto.<sup>2</sup>

La hipovitaminosis D se asocia con mayor producción de citoquinas proinflamatorias y con activación de linfocitos T reguladores. Entre otros efectos, la vitamina D regula el sistema renina-angiotensina y tiene una influencia inhibitoria de la proliferación celular a nivel del músculo liso vascular. Además, disminuye la resistencia a la insulina.

### Efectos de la hipovitaminosis D en la madre

Se ha reportado que las embarazadas con un nivel <15 ng/ml antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia 5 veces mayor (a su vez, los neonatos de las mujeres con preeclampsia duplican el riesgo de sufrir hipovitaminosis D). Así, el déficit de vitamina D materno puede ser un factor de riesgo independiente para preeclampsia.<sup>5</sup> Un reciente metanálisis confirma la asociación entre niveles bajos de 25OHD materna (<20 ng/ml) y el riesgo de preeclampsia.<sup>6</sup>

Se han publicado dos estudios de intervención hechos con el objeto de evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D sobre distintos parámetros del síndrome metabólico en mujeres preñadas. En uno, 120 embarazadas fueron aleatorizadas para recibir vitamina D a partir de la 18ª semana y hasta el parto: a) 200 UI diarias, b) 50.000 UI mensuales, o c) 50.000 UI quincenales. Se siguieron los niveles séricos de 25OHD, los que aumentaron significativamente en los 3 grupos. El índice *HOMA-IR* disminuyó significativamente en los grupos A y C, lo que sugiere un efecto beneficioso de la vitamina D en mujeres embarazadas con síndrome metabólico.<sup>7</sup> En otro estudio de intervención en mujeres con diabetes gestacional, 54 embarazadas recibieron vitamina D (100.000 UI en 2 dosis separadas por 3 semanas); 27 testigos tomaron placebo. En las tratadas con la vitamina, aumentaron significativamente los niveles séricos de 25OHD y disminuyeron los de glucemia en ayunas, insulinemia, índice *HOMA-IR*, colesterol total y colesterol LDL.<sup>8</sup>

### Efectos de la hipovitaminosis D en el feto y el recién nacido

Respecto del feto en crecimiento, su esqueleto requiere una adecuada transferencia placentaria de calcio y vitamina D, especialmente durante el tercer trimestre. La desnutrición materna impacta sobre el crecimiento y el peso del niño al nacimiento y, en consecuencia, sobre su masa esquelética; se pue-

de observar, en ciertos casos, reducción en la densidad mineral ósea neonatal. A pesar de que los niveles de calcio fetal o su mineralización esquelética no se ven afectados por deficiencia materna de vitamina D, en el período neonatal tal deficiencia puede manifestarse como raquitismo congénito y mayor incidencia de hipocalcemia neonatal tardía.<sup>9</sup>

Al nacer el bebé, sus niveles circulantes de 25OHD son 60-80% de los maternos; la vida media de la 25OHD es de aproximadamente 3 semanas, o sea que el nivel sérico comienza a disminuir en el primer mes de vida si los niños no reciben suplementación con vitamina D o son expuestos al sol. En los últimos años se ha recomendado limitar en los menores de 6 meses la exposición solar por el posible daño cutáneo, con lo cual hay mayor riesgo de estado nutricional inadecuado en infantes.<sup>9</sup>

Los niños alimentados con pecho exclusivamente son un grupo de riesgo, ya que los niveles promedio en la leche materna son bajos: promedio 22 UI/l (rango 15-50 UI/l), incluso en madres que reciben dosis habituales de vitamina D.<sup>10</sup>

### **Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y neonatos**

A nivel mundial se han informado altas prevalencias de deficiencia de vitamina D en neonatos, incluso utilizando niveles de corte de 25OHD muy bajos, entre 10 y 15 ng/ml. La prevalencia varía entre 10 y 96%. Los mayores porcentajes se observaron en niños de piel oscura, especialmente de raza negra, en altas latitudes, nacidos en invierno o al final de la primavera, hijos de madres con muy escasa exposición solar por razones religiosas o culturales, con lactancia materna exclusiva y sin suplementación de vitamina D.<sup>11-17</sup>

En la Argentina numerosos estudios han comprobado una alta prevalencia de hipovitaminosis D en embarazadas y neonatos, tanto en la zona templada del país como (y sobre todo) en el Sur. Esto es más marcado en la población de bajo nivel socioeconómico. El nivel

promedio de 25OHD en sangre del cordón, a finales del invierno, osciló entre 4 y 11 ng/ml.<sup>4</sup> Un estudio de embarazadas en hospitales de la ciudad de Buenos Aires en primavera y verano encontró que el 88% tenían niveles de 25OHD inferiores a 30 ng/ml.<sup>18</sup> Esto llama la atención, ya que la Capital Federal tiene buena heliofanía. Quizás el problema radique en la polución atmosférica... En un estudio de 375 pares madre/hijo de la cohorte EDEN, de Francia, la exposición materna a la polución ambiental (NO<sub>2</sub>, y partículas <10 µm) se correlacionó inversamente con el nivel de 25OHD en el cordón umbilical.<sup>19</sup>

Un grupo de riesgo de hipovitaminosis es el de los hijos de mujeres con sobrepeso: el nivel de 25OHD es menor en la sangre de cordón de neonatos hijos de madres obesas.<sup>15,20</sup>

El peso neonatal y la circunferencia craneana están en relación directa con el nivel materno de 25OHD.<sup>21</sup> En la década de 1980 se realizaron trabajos de intervención con vitamina D en el tercer trimestre, que mostraron efecto preventivo del bajo peso en neonatos.<sup>22,23</sup>

Algunos datos más recientes del *US Collaborative Perinatal Project* muestran que la suficiencia de vitamina D materna previene el parto prematuro (antes de la 35ª semana) en mujeres afroamericanas.<sup>24</sup>

### **Suplementación de vitamina D en la mujer gestante**

Una reciente revisión Cochrane determina que no hay evidencia de ventajas para la mujer embarazada con la suplementación de vitamina D, salvo para la prevención de la preeclampsia en mujeres de riesgo (hipertensas, o que ya han tenido preeclampsia en embarazos previos).<sup>25</sup> Sin embargo, esa revisión excluyó un importantísimo trabajo de Hollis y col., que mostró menor incidencia de cesáreas y de preeclampsia en madres suplementadas con 2.000 o 4.000 UI *versus* las que recibían solo 200 UI diarias.<sup>26</sup>



En una cohorte de más de 1.100 embarazadas de bajo nivel socioeconómico se midieron 25OHD y PTH séricas a las 14 semanas. La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario fue de 6% en toda la cohorte, pero ascendía al 18% en las mujeres con hipovitaminosis. Las que tenían hipovitaminosis (<20 ng/ml) e hiperparatiroidismo secundario registraron cifras más elevadas de tensión arterial en la 20ª semana, y un riesgo 3 veces mayor de sufrir preeclampsia.<sup>27</sup>

A comienzos de la década de los años 90, los trabajos de un grupo rosarino (Belizán JM y cols.) establecieron el importante papel del calcio dietario en la prevención de la preeclampsia.<sup>28</sup> Veinte años más tarde está tomando cuerpo la noción de que también la vitamina D contribuye a la prevención de esa complicación obstétrica. ¿Estamos ante un nuevo paradigma?\*

La suplementación de mujeres embarazadas con las dosis actualmente recomendadas de vitamina D (800-1.200 UI/día)<sup>3</sup> es una intervención sin riesgo y de bajo costo que puede traer beneficios tanto para la madre como para el niño.

La Tabla 1 resume los conceptos centrales de esta minirrevisión.

**Tabla 1.** Efectos beneficiosos de la suficiencia de vitamina D en el embarazo.

---

**En la madre:**

Disminución de la resistencia insulínica  
Prevención del hiperparatiroidismo secundario  
Prevención de la preeclampsia

**En el niño:**

Prevención del parto prematuro  
Prevención del bajo peso neonatal  
Prevención de la hipocalcemia neonatal y del raquitismo congénito

---

**Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio 2014.  
Aceptado: septiembre 2014)

**Referencias**

1. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 1997; 18:832-72.
2. Hollis BW. Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res* 2007; 22(Suppl 2):V39-44.
3. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:140-56.
4. Sánchez A. Vitamina D: actualización. *Rev Med Rosario* 2010; 76:70-82.
5. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of pre-eclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3517-22.
6. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh MI, et al. Maternal vitamin D and risk of pre-eclampsia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3165-73.
7. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on

---

\**Paradigma: teoría cuyo núcleo central se acepta sin cuestionar y que suministra la base y modelo para resolver problemas y avanzar en el conocimiento (Diccionario de la Lengua Española, versión electrónica).*

- insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:396-9.
8. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1425-32.
  9. Sánchez A, Puche R, Zeni S, et al. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2002;11:201-17 (Parte I); 2003; 12:14-29 (Parte II).
  10. Leerbeck E, Søndergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr* 1980; 44:7-12.
  11. Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, et al. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int* 2005; 47:649-52.
  12. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1060-4.
  13. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Ped (Phila)* 2007; 46:42-4.
  14. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:372-7.
  15. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr* 2007; 137:2437-42.
  16. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90:577-9.
  17. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78:337-42.
  18. Oliveri B, Parisi M, López L, Brito G, Zeni S, Fernández C. Calcium and vitamin D nutritional status during pregnancy (Abstract). *J Bone Miner Res* 2009; 24(Suppl 1).
  19. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al.; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin D levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4087-95.
  20. Josefson JL, Feinglass J, Rademaker AW, et al. Maternal obesity and vitamin D sufficiency are associated with cord blood vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:114-9.
  21. Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:398-404.
  22. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280:751-4.
  23. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Ind J Med Res* 1988; 88:488-92.
  24. Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol* 2014; 179:168-76.
  25. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008873.
  26. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2341-57.
  27. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2011; 26:2341-57.
  28. Belizán JM, Villar J, González L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325:1399-405.



## ACTUALIZACIONES / *Reviews*

# INDEFINICIÓN EN EL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE FRACTURAS VERTEBRALES Y SU IMPACTO EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE OCURRENCIA

Rodolfo C. Puche

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

### Resumen

Las dificultades que presenta el diagnóstico de las fracturas de cuerpos vertebrales derivan de las proporciones del hueso trabecular respecto del cortical (75:25). En un hueso largo donde la relación trabecular a cortical es 25:75, la fractura se define claramente por la discontinuidad del tejido. Las fracturas de cuerpos vertebrales son de las más frecuentes asociadas con la osteoporosis. Para mujeres de 50 años, el riesgo de fractura vertebral duplica el de fractura de cadera o antebrazo. No obstante haberse publicado 27 propuestas de definición, el diagnóstico radiológico convencional de fracturas de cuerpos vertebrales carece de una definición de consenso. Su ausencia incide en la evaluación de la prevalencia y el cálculo del riesgo de fractura a 10 años y asimismo afecta la decisión terapéutica. Esta revisión recorre la adquisición de conocimientos desde la descripción de osteoporosis posmenopáusica de Albright (1941), los análisis de la prevalencia de fracturas de cuerpos vertebrales usando radiografía convencional, hasta la decisión terapéutica basada en el riesgo de fractura a 10 años mediante el auxilio de la densitometría dual por absorción de rayos X (DXA). Todos estos estudios han empleado alguna de las 27 de-

finiciones propuestas de fractura de cuerpos vertebrales.

**Palabras clave:** vértebras, fracturas, radiología convencional, DXA, TBS, *Trabecular Bone Score*, riesgo de fractura.

### Summary

#### **INDEFINITION IN THE RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF VERTEBRAL FRACTURES AND ITS IMPACT IN THE PREDICTION OF THEIR RISK OF OCCURRENCE**

*The difficulties inherent to the radiological diagnosis of fracture of vertebral bodies derive from the proportions between their trabecular to cortical bone contents (75:25). In long bones, where the proportion is reversed, the fracture is easily defined by the discontinuity of tissue. The fractures of vertebral bodies are the most frequent among those associated with osteoporosis. For 50-years old women, the risk of vertebral fracture is twice that of hip or forearm fractures. Though the literature contains a total of 27 definitions for the radiological assessment of vertebral fractures, no consensus has yet been attained. The absence of a gold standard affects the*

\* Correo electrónico: [rodolfopuche@ciudad.com.ar](mailto:rodolfopuche@ciudad.com.ar)

*analysis of prevalence, the estimation of the risk of fracture and the therapeutic decision. This revision reports the story of knowledge acquisition since the early description of osteoporosis by Albright (1941), the analysis of prevalence of vertebral fractures with conventional radiology to the calculation of 10-years risk of fracture using DXA. It may be noteworthy that the latter studies have not employed the same definition of vertebral fracture.*

**Keywords:** *vertebrae, fracture, radiology, DXA, TBS, Trabecular Bone Score, risk of fracture.*

### **El diagnóstico radiológico de fractura de cuerpos vertebrales**

El descubrimiento por Röntgen, en 1895, de los rayos X modificó sustancialmente el mundo médico al proveer nueva información de gran valor diagnóstico. Según E. Buzzi:<sup>1</sup> *No other innovation in medicine had ever before created the drama and astonishment that x-rays did. A central reason for the rapid acceptance of the use of x-rays was a perception of it as being a type of photography. And a photo is a depiction of reality.*

La primera definición de osteoporosis podría fecharse en 1941 con la comunicación de Albright y cols.<sup>2</sup> Dicha definición reflejó el reconocimiento de que la disminución de la masa y el deterioro de la arquitectura se combinaban para reducir la resistencia ósea que conduciría a la fractura. El resultado de esa definición conceptual conducía, en la práctica, a que el diagnóstico de osteoporosis se concretara recién cuando el paciente otorgaba al clínico una prueba de su fragilidad ósea: la ocurrencia de una fractura espontánea o como consecuencia de un traumatismo ligero.

Sin embargo, aún no existe una definición de consenso para el diagnóstico y la gradación de fractura de un cuerpo vertebral. Esa ausencia incide en la evaluación de la prevalencia, el cálculo del riesgo de fractura y la decisión terapéutica.

El diagnóstico radiológico de fractura vertebral es un proceso costoso en tiempo y trabajo. Comienza con una radiografía lateral de columna de alta calidad, que requiere el cumplimiento de normas precisas por parte del paciente y del radiólogo (ejecución de la placa y lectura de la imagen). El examen visual cualitativo depende de la experiencia del observador. Es un método subjetivo con baja concordancia entre observadores.

Una reciente revisión de la *European Society of Radiology*<sup>3</sup> compara los métodos disponibles y las definiciones propuestas para el diagnóstico por imágenes de las fracturas vertebrales. Mejor aún, el apéndice de un documento de la *International Osteoporosis Foundation*<sup>4</sup> revisa los métodos empleados para el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y las clasifica en:

a) estandarizados o morfométricos (11 referencias),

b) semicuantitativos (4 referencias) entre los que se destaca el propuesto por Genant<sup>5</sup>, muy difundido porque utiliza un amplio espectro de detalles para identificar las fracturas (16 referencias) y lo compara con los morfométricos (6 referencias adicionales) y

c) cuantitativos basados en un algoritmo informático<sup>6,7</sup> con énfasis en los detalles de las superficies articulares más que en el cambio de forma, con el objetivo de diferenciar entre deformación y fractura. La evaluación de imágenes digitales se efectúa con ayuda de una tableta y lápiz digitalizador que almacena los puntos de referencia en una PC a partir de los cuales se determina el resultado.

Una comparación de los tres métodos<sup>8</sup> concluye que, en la población estudiada, la prevalencia de fracturas vertebrales es de 10-13%. El acuerdo entre los métodos fue moderado. Las diferencias estuvieron relacionadas con: 1) la calificación diferencial de deformaciones incipientes, 2) la definición de fractura traumática por el algoritmo y 3) la reducción de la altura vertebral identificada por el algoritmo, no asociada a baja densitometría ósea (DMO).



### ¿Es la deformación igual a fractura?

La información de la literatura indica que el acuñaamiento vertebral comienza a edad temprana y que es consecuencia de solicitaciones mecánicas acompañadas de altas tasas de modelación y remodelación óseas. Con el progreso de la edad, la fractura es un determinante adicional de la forma y está asociada al deterioro de la estructura trabecular.<sup>9</sup>

Si la historia natural de una vértebra fuera sufrir una progresiva deformación hasta la ocurrencia del colapso estructural, la distribución de vértebras deformadas a lo largo de la columna vertebral debería ser similar a la de las colapsadas. Se ha publicado evidencia<sup>10-12</sup> que apoya la hipótesis de que la deformación de una vértebra no predice necesariamente su colapso y que la osteoporosis vertebral puede ocurrir como un fenómeno heterogéneo (focal) a lo largo de la columna.

Sin embargo, en pacientes con fracturas vertebrales,<sup>13</sup> después de excluir los cuerpos fracturados, el promedio de los ángulos de acuñaamiento de las vértebras remanentes fue identificado como un indicador de la vulnerabilidad vertebral. El aumento del valor promedio de los ángulos de acuñaamiento de las vértebras remanentes se encontró significativamente asociado con la edad, baja DMO del cuello femoral ( $DMO_{cf}$ ), cifosis clínica (ángulo de Cobb) y fracturas vertebrales. De modo que podríamos concluir que la deformación vertebral por encima de 2DS del acuñaamiento normal es una etapa previa a la fractura.

Los trabajos de predicción del riesgo de fracturas vertebrales han utilizado alguna de las 23 definiciones anotadas más arriba.

### La medición de densitometría ósea

Hasta la década de 1960 solo se podía diagnosticar la pérdida de masa ósea analizando imágenes radiológicas del hueso trabecular. Para que dicho cambio fuera visible se requería la pérdida de 30-50% del contenido mineral. Era evidente que se necesitaba algún método de mayor sensibilidad

y que produjera información cuantitativa.

La DMO fue introducida por Cameron y Sörensen en 1963<sup>14</sup> al describir la absorciometría monofotónica (SPA) utilizando la radiación gamma, monocromática, del isótopo <sup>125</sup>Yodo. La fuente de radiación fue rápidamente reemplazada por rayos X cuyo espectro era filtrado para producir un haz homogéneo (SXA). En la década de 1970 se introdujo la absorciometría con dos haces de fotones (DPA) utilizando una fuente de <sup>153</sup>Gadolinio, reemplazada en la década siguiente por una de rayos X. La introducción clínica de DXA ocurrió en 1988. El uso de radiación con dos distintos picos de energía, uno de los cuales es preferentemente atenuado por el hueso y el otro por los tejidos blandos permite, por diferencia, cuantificar el contenido mineral óseo en regiones con importantes masas de tejido blando tales como la columna lumbar y el fémur proximal. Estos desarrollos tecnológicos avanzaron a la sombra de la idea de que la resistencia ósea a la fractura era una función directa del contenido mineral.

### La densidad mineral ósea del cuello femoral ( $DMO_{cf}$ ) y el FRAX

La principal dificultad que ofrece la DMO al clínico es su baja sensibilidad diagnóstica: la mayoría de la fracturas osteoporóticas ocurren en individuos con valores de DMO por encima de los umbrales establecidos (en general osteopénicos). Además de la DMO, una serie de factores han sido identificados como contribuyentes al riesgo de fractura: edad, sexo, fractura/s previa/s, antecedentes familiares de fractura, inactividad física, cigarrillo, etc. Además, estos factores permiten calcular un riesgo de fractura sin conocer la DMO del sujeto.

La aparición del FRAX,<sup>15,16</sup> cuyo objetivo fue ayudar a identificar a los pacientes apropiados para recibir terapia farmacológica, consolidó el concepto de que la decisión terapéutica debe basarse en la estimación del riesgo de fractura y no solo en la medición de  $DMO_{cf}$ . El FRAX establece tres niveles de riesgo de fractura.

Riesgo de fractura	Definición
Bajo riesgo	<10% de probabilidad de fractura osteoporótica
Riesgo medio	10-19% de probabilidad de fractura osteoporótica
Alto riesgo	>20% de probabilidad de fractura osteoporótica

Según la probabilidad calculada para cada caso, el especialista decidiría la terapéutica por seguir. El instrumento está actualmente disponible en 39 países, incluso una versión para la Argentina formulada sobre la base de datos locales.<sup>17</sup> No todas las versiones de los diferentes países han usado la misma definición de fractura vertebral. No obstante la amplia base experimental y la experiencia clínica en las que se apoya, el FRAX tiene algunas limitaciones: trata a nueve factores de riesgo como variables categóricas, sin tener en cuenta la dosis o duración del tratamiento corticoide o el número, tipo y severidad de las fracturas sufridas anteriormente por el paciente.<sup>18,19</sup>

Varios estudios epidemiológicos han establecido que la fractura de cadera está asociada con el aumento de la mortalidad después de la injuria y que la tasa de mortalidad al año de la fractura oscila entre 14 y 36% en pacientes añosos (revisado en <sup>20</sup>).

### FRAX y las fracturas de cuerpos vertebrales

En la página web de FRAX se publica que, además de calcular la probabilidad de fractura de cadera a 10 años, también predice la probabilidad “of a major osteoporotic fracture (MOF) (spine, forearm, hip or shoulder fracture)”.

La evidencia acumulada (de la cual citaré solo cuatro referencias), producida por estudios *ex vivo*<sup>21,22</sup> e *in vivo*<sup>23,24</sup> ha establecido significativas relaciones entre la DMO vertebral (DMO<sub>v</sub>) y su comportamiento mecánico. Como el cálculo de la probabilidad a 10 años no requiere necesariamente el valor de la DMO<sub>cf</sub>, cabe preguntarse cuán aplicable es el FRAX para la predicción de fracturas vertebrales. Donaldson y cols.<sup>25</sup> han dado una primera respuesta

a este interrogante: el FRAX predice las MOF con el dato de la DMO<sub>cf</sub> o sin él. En su estudio con 3221 pacientes concluyen que, conociendo la edad y DMO<sub>cf</sub>, la inclusión de los 8 factores de riesgo adicionales no mejoran significativamente la capacidad predictiva. Los predictores más importantes fueron: la comparación de una radiografía actual con la de base, la DMO<sub>cf</sub> y la edad.

Como ejemplos del uso de FRAX como indicador de la eficacia terapéutica sobre fracturas vertebrales y no vertebrales, citaré los ensayos de Kanis y cols.<sup>26</sup> (efecto de bazedoxifeno) y de Kaufman y cols.<sup>27</sup> (raloxifeno y bazedoxifeno).

### ¿Es el FRAX la herramienta definitiva para predecir la ocurrencia de fracturas vertebrales?

La fractura de un hueso largo se define, sin lugar a dudas, por la discontinuidad del tejido. La fractura de un cuerpo vertebral (excepto el colapso) aún no tiene una definición inequívoca.

La calidad ósea ha sido descrita por Bouxsein<sup>28</sup> como “el conjunto de detalles y características que determinan la capacidad del hueso para resistir la fractura”. Esta definición reconoce el carácter multifactorial de la resistencia a la fractura: la microarquitectura,<sup>29,30</sup> las propiedades del tejido como su grado de mineralización<sup>31</sup> y la acumulación de microdaño.<sup>32,33</sup>

La DMO<sub>v</sub> y la microarquitectura de los cuerpos vertebrales se pueden evaluar con DXA, una tecnología de aplicación clínica, muy difundida, eficaz y no invasiva. El deterioro de la microarquitectura puede determinarse con el *Trabecular Bone Score* (TBS, revisado en <sup>34</sup>). El TBS se obtiene con un programa de análisis de imágenes digitales (TBS iNsight©) que analiza



la distribución de los niveles de gris de los píxeles de las imágenes obtenidas. Es un parámetro cuantitativo de la textura de las imágenes de los cuerpos vertebrales en proyección anteroposterior. Se ha demostrado que el TBS está fuertemente correlacionado con el número y la conectividad de las trabéculas.<sup>35,36</sup> Según los resultados publicados, el TBS puede predecir las fracturas con independencia de la  $DMO_v$ ; el empleo de los dos criterios mejora el valor predictivo en mujeres posmenopáusicas.<sup>36</sup>

Sin embargo, el grado de correlación del TBS con la  $DMO_v$  es pobre ( $r=0,40$ ;  $R^2=0,16$ ).<sup>37</sup> Según estos autores, el TBS predice fracturas vertebrales y las fracturas osteoporóticas, tan bien como la  $DMO_v$  e independientemente de la edad+ $DMO_v$ . Esto indica que el TBS evalúa una característica de la estructura diferente de la densidad ósea y así satisface el componente “microarquitectura” de la definición corriente de osteoporosis.

El primer informe de un estudio ajustando las probabilidades calculadas por FRAX para la predicción de fracturas vertebrales por los valores de TBS fue presentado por Johansson y cols.<sup>38</sup> El TBS puede adquirir valores entre 0,800 para microarquitectura deteriorada y 1,600 para vértebras no deterioradas. El trabajo, realizado con 33.368 mujeres de 40 a 100 años, tuvo dos objetivos: a) definir si el TBS provee información

independiente, igual o superior a la provista por FRAX y b) construir un modelo probabilístico para evaluar el efecto de incorporar TBS en la predicción de *major osteoporotic fractures*. Calcularon un factor de corrección para la predicción de fractura a 10 años, comparando las probabilidades de fractura calculadas con TBS y sin él. Identificaron una significativa interacción entre edad y TBS que se incorporó en el cálculo del factor:

$$\text{Factor} = 4,807 - [0,0342 \times \text{edad}] - [2,801 \times \text{TBS}] + [0,0235 \times (\text{edad} \times \text{TBS})]$$

El factor de ajuste guarda una relación inversa con el valor de TBS y tiene un mayor efecto en mujeres jóvenes que en añosas. Por ejemplo: para una mujer de 80 años con  $T\text{-score}$  -2,0 sin factores de riesgo adicionales, la predicción de MOF a 10 años es 16%. Si tiene un bajo valor de TBS (en el percentilo 10<sup>th</sup>), la probabilidad sería 17,7%. En cambio, si el TBS fuera alto (en el percentilo 90<sup>th</sup>), la probabilidad se reduciría a 11,3%.

Con el mismo objetivo, otro estudio (*The OsteoLaus Study*<sup>39</sup>) fue realizado sobre 631 mujeres de 50-80 años, residentes en Lausana. En un segundo informe de avance,<sup>40</sup> sobre una muestra ampliada ( $n=991$  mujeres), informan los siguientes resultados:

	Sensibilidad (%) <sup>A</sup>	Especificidad (%) <sup>A</sup>
BMD lumbar (umbral de $T\text{-score}$ : -2,5)	29,4	82,7
TBS lumbar (umbral: -1,200)	51,5	77,1
FRAX fx osteoporóticas mayores, umbral 20%	38,2	94,8
TBS o FRAX fx osteoporóticas mayores, umbral 20%	63,2	74,4
TBS ajustado al FRAX. Todas las fracturas (umbral 20%)	50,0	89,9

<sup>A</sup> La eficacia diagnóstica de un test se define en términos de sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la fracción de todos aquellos con fracturas que son identificados como tales por la aplicación del test. También es llamada fracción de verdaderos positivos (FVP). La especificidad es la fracción de todos aquellos no fracturados que son identificados como tales por la aplicación del test. También es llamada fracción de verdaderos negativos (FVN) y es igual a  $[1-FVP]$ .

Y proponen modificar las probabilidades calculadas por FRAX, ajustadas según los tercios de TBS vertebrales:

	Cambio de la probabilidad para fracturas osteoporóticas vertebrales	Cambio de la probabilidad para la fractura de cadera
TBS en el tercio inferior	>25%	>30%
TBS en el tercio medio	Sin cambio	Sin cambio
TBS en el tercio superior	<21%	Sin cambio

Aún no disponemos de la metodología necesaria para medir, *in vivo*, la acumulación de microdaño (fatiga del material). Esta variable es accesible mediante estudios histológicos y tiene dos categorías: microdaño intratrabecular y microfracturas de las trabéculas.<sup>38,39</sup> El microdaño se muestra como una serie de cortas fisuras en la superficie o larga fisuras a través del espesor trabecular.<sup>40</sup> Normalmente el microdaño es reparado por las BMU (unidades metabólicas óseas). Las microfracturas trabeculares son mucho menos frecuentes y se consideran como el resultado de la acumulación de microdaño.

### Conclusiones

- La excepcionalidad de las fracturas de cuerpos vertebrales derivan de la abundancia relativa de hueso trabecular respecto del cortical (75:25). En un hueso largo, la fractura se define radiográficamente por la discontinuidad del tejido; en estos huesos, la relación trabecular a cortical es de 25:75.

- La realización de estudios de prevalencia de fracturas de cuerpos vertebrales es compleja principalmente porque el diagnóstico radiológico carece de una definición inequívoca. Los requerimientos son múltiples: características de la población estudiada, el número de sujetos que se van a incluir, el costo y el equipo de investigadores, el tiempo y

costo de seguimiento si el objetivo es definir el riesgo de fractura a 10 años, etc. El lector apreciará que la falta de consenso radiológico en la definición de fractura de cuerpos vertebrales induce a dudar del resultado numérico de la prevalencia o la precisión del riesgo calculado.

- ¿Afecta la conclusión anterior la toma de decisión terapéutica? Me parece que no. El peso que el clínico le dará al valor del riesgo calculado será solo un elemento más en su decisión porque su paciente puede o no ser fiel representante de la población con la cual se calculó el riesgo.

Esta revisión ha procurado resumir el desarrollo de los acontecimientos desde Albright (1941) a la fecha. Mi generación ha tenido el privilegio de ser testigo de la acumulación exponencial del conocimiento osteológico. Es previsible que pronto se descubra cómo medir la magnitud del microdaño. Y entonces las investigaciones sobre predicción del riesgo de fractura a 10 años volverán a revisarse... en una trayectoria sin final previsible.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio 2014.  
Aceptado: septiembre 2014)



## Referencias

1. Buzzi E. A brief history of medicine before radiology. In: Lee S, Crean M. (eds). The story of radiology. Vienna, ESR-European Society of Radiology & ISHRAD-The International Society for the History of Radiology Deutsches Röntgen Museum, 2012. (2014 Set 10) [http://www.bshr.org.uk/The\\_Story\\_of\\_Radiology\\_Vol1.pdf](http://www.bshr.org.uk/The_Story_of_Radiology_Vol1.pdf)
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116:2465-74.
3. Oei L, Rivadeneira F, Ly F, et al. Review of radiological scoring methods of osteoporotic vertebral fractures for clinical and research settings. *Eur Radiol* 2012. (2014 Oct 8) [http://www.academia.edu/1951943/Review\\_of\\_radiological\\_scoring\\_methods\\_of\\_osteoporotic Vertebral\\_fractures\\_for\\_clinical\\_and\\_research\\_settings](http://www.academia.edu/1951943/Review_of_radiological_scoring_methods_of_osteoporotic Vertebral_fractures_for_clinical_and_research_settings)
4. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant HK. Vertebral Fracture Initiative. Part II. Radiological Assessment of Vertebral Fracture. *International Osteoporosis Foundation* (2014 Oct 8)
5. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
6. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004; 15:887-96.
7. Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 2005; 16:717-28.
8. Ferrar L, Jiang G, Cawthon PM, et al. Identification of vertebral fracture and non-osteoporotic short vertebral height in men: the MrOS study. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1434-41.
9. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int* 1993; Suppl. 1: S121-S126.
10. Puche RC, Morosano M, Masoni A, et al. The natural history of kyphosis in postmenopausal women. *Bone* 1995; 17:239-46.
11. Kleerekoper M, Nelson DA. Vertebral fracture or vertebral deformity? *Calcif Tissue Int* 1992; 50:5-6.
12. Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie WJ, Evans JF. Vertebral deformity, bone mineral density, back pain and height loss in women. *Osteoporos Int* 1993; 3:300-7.
13. Morosano ME, Menoyo I, Caferra DA, et al. Vulnerability of healthy vertebrae in patients with and without previous vertebral fracture. *Bone* 2011; 48:820-7.
14. Cameron I Jr, Sorenson J. Measurement of bone mineral in-vivo: An improved method. *Science* 1963; 142:230-2.
15. World Health Organization. 2008 FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
17. Sánchez A. ¿Para qué sirve el FRAX? *Actual Osteol* 2010; 6:169-73.
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809-16.
19. Blank RD. FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX1 clinical regarding prior fractures from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J Clin Densitom* 2011; 14:205-11.
20. Cipitria JA, Sosa MM, Pezzotto SM, Puche RC, Bocanera R. Outcome of hip fractures among elderly subjects. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:530-4.
21. Wegrzyn J, Roux J-P, Arlot M E, et al. Role of trabecular microarchitecture and its heterogeneity parameters in the mechanical behavior of ex vivo human L3 vertebrae. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2324-31.
22. Topolinski T, Mazurkiewicz A, Jung S, Cichanski A, Nowicki K. Microarchitecture parameters describe bone structure and its strength better than BMD. *The Scientific World Journal* 2012, Article ID 502781.

23. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, et al. Trabecular bone micro-architecture, bone mineral density and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:13-9.
24. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. FRAX: Prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population: The OPUS Study. *PlosOne* 8:e83436.
25. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1793-9.
26. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44:1049-54.
27. Kaufman JM, Palacios S, Silverman S, Sutradhar S, Chines A. An evaluation of the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) as an indicator of treatment efficacy; the effects of bazedoxifene and raloxifene on vertebral, nonvertebral and all clinical fractures as a function of baseline fracture risk assessed by FRAX. *Osteoporos Int* 2013; 10:2561-9.
28. Bouxsein M. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003; 14:118-27.
29. Ciarelli TE. Variation in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 2000; 15:32-40.
30. Ullrich DB, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 1999; 25:55-60.
31. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yater J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27:687-94.
32. Keaveny TM, Wachtel EF, Guo XE, Hayes WC. Mechanical behavior of damaged trabecular bone. *J Biomech* 1994; 27:1309-18.
33. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et al. Risedronate prevents new vertebral fracture in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:542-9.
34. Puche RC. El tejido óseo esponjoso y su evaluación por medio de imágenes. *Actual Osteol* 2013; 9:277-87.
35. Didier H, Barthe N, Boutry S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between Trabecular Bone Score measured using anteroposterior dual energy X-ray absorptiometry acquisition and 3-dimension parameters of bone microarchitecture. *J Clin Densitom* 2011; 14:302-31.
36. Piveteau T, Wiseznrieth R, Didier H. Assessment of correlations between 3D  $\mu$ CT microarchitecture parameters and TBS: Effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements. *J Clin Densitom* 2011; 14:169.
37. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2762-9.
38. Johansson H, Leslie WD, Kanis JA, et al. Derivation of a lumbar spine trabecular bone score (TBS) adjustment ratio for FRAX. The Manitoba BMD Cohort. *IOF Regionals – Hong Kong* 2013 [Abstract].
39. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The OsteoLaus Cohort Study. Bone mineral density, micro-architecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteology* 2012; 21:77-82.
40. Lamy O, Krieg M-A, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. What is the performance in vertebral fracture discrimination by bone mineral density, micro-architecture estimation, and FRAX in stand-alone, combined or adjusted approaches: the OsteoLaus Study. *Bone* 2013 [Abstract] 1PP339.



## CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA *Consense, Documents and Osteology Education*

# LAS CAÍDAS EN EL ADULTO MAYOR: FACTORES DE RIESGO Y CONSECUENCIAS

Eugenia Quintar, Fabiana Giber\*

*Subunidad de Evaluación de Caídas del Adulto Mayor, Evaluación Funcional del Anciano, Programa de Medicina Geriátrica, Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.*

### Resumen

Las caídas son un evento frecuente entre los adultos mayores de 65 años. Aproximadamente 1 de cada 3 adultos que viven en la comunidad tiene riesgo de presentar una caída en el último año. Ese riesgo también aumenta con la edad, la presencia de comorbilidades, el antecedente de caídas previas y los trastornos en la marcha, entre otros. Sus consecuencias son graves y pueden llevar a la institucionalización e incluso a la muerte.

Tienen implicancias sociales y de salud pública; por este motivo se considera de fundamental relevancia que los médicos puedan adquirir conocimientos básicos acerca de las caídas en los adultos mayores, para detectarlas e intervenir adecuadamente.

**Palabras clave:** caídas, adulto mayor, prevención.

### Summary

#### **THE FALLS IN THE ELDERLY: RISK FACTORS AND CONSEQUENCES**

*Falls frequently happen to adults over 65 years old. Approximately 1 every 3 adults may run the risk of falling during the next*

*year. The risk of falling increases with the age, comorbidities, if they had any previous fall, if they have any gait disorders, and others. The consequences of any fall may be serious thus leading the person to be institutionalized or even to death.*

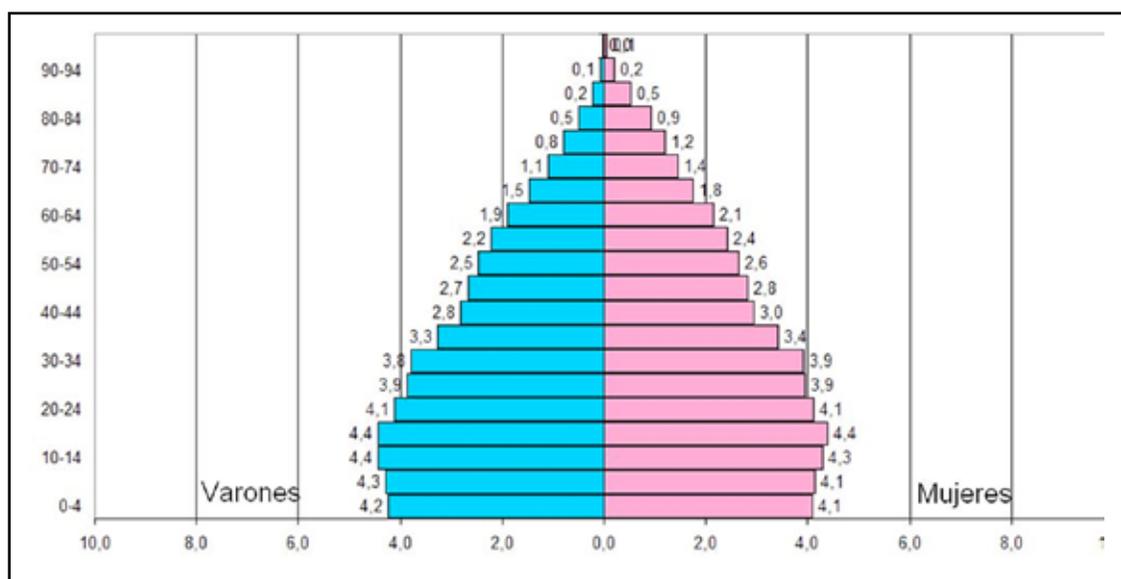
*Falls have both social and public health implications that is why we consider of great importance that physicians acquire basic knowledge about falls concerning to older adults, in order to know how to deal with them and work in consequence.*

**Key words:** falls, elderly, prevention.

### Introducción

En las últimas décadas se objetiva en la población mundial un envejecimiento progresivo. Los cálculos indican que para el año 2025 la población mundial mayor de 65 años, en los países desarrollados, alcanzaría el 21%. Algunas estimaciones calculan que para el 2050, 1 de cada 5 argentinos superará los 64 años de edad (Figura 1).

\* Correo electrónico: [fabiana.giber@hospitalitaliano.org.ar](mailto:fabiana.giber@hospitalitaliano.org.ar), [eugenia.quintar@hospitalitaliano.org.ar](mailto:eugenia.quintar@hospitalitaliano.org.ar)



**Figura 1.** Pirámide poblacional de la República Argentina (año 2010).

Fuente INDEC: Estadísticas vitales 2012. Ministerio de Salud de la Nación, Secretaria de políticas, regulación e institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (República Argentina). <http://www.indec.gov.ar>

El incremento en la edad se asocia con un aumento en la prevalencia de múltiples enfermedades y discapacidades.<sup>1</sup> Uno de los cambios que frecuentemente se producen en los adultos mayores es la aparición de trastornos en la marcha y del equilibrio. El 20% de los mayores de 65 años presenta algún trastorno de la deambulación entre los que se incluye la lentitud en la velocidad de la marcha. La frecuencia de este trastorno aumenta en la medida en que aumenta la edad de la persona.<sup>2-4</sup>

Para iniciar la marcha es necesario partir de una estabilidad mecánica en la bipedestación y, para que se lleve adelante, es necesario que se encuentren integrados el sistema musculoesquelético y los reflejos posturales (a partir de estímulos visuales, vestibulares y propioceptivos) asociados a un control integrador del sistema nervioso central (SNC).<sup>5-7</sup> En el adulto mayor, todos estos componentes pueden estar afectados en diferentes grados;

el riesgo de la caída está por lo tanto incrementado.<sup>3</sup>

Los ancianos también presentan alteraciones del equilibrio, cuyas causas son multifactoriales, como la sarcopenia expresada por la pérdida de fuerza muscular, el aumento de la masa grasa y el menor rendimiento físico.<sup>7-9</sup> Los cambios musculares descriptos se ven favorecidos por el efecto de la hipovitaminosis D muy frecuente en la población adulta mayor urbana.<sup>10-12</sup> Es posible que los valores elevados de la hormona paratiroidea asociados a déficit de vitamina D impacten en la función muscular evidenciando una acción neuroendocrina de la hormona.<sup>11,13</sup>

Son frecuentes también los cambios osteoarticulares puestos de manifiesto en una reducción de la excursión articular, que pueden estar asociados a dolor que limita aún más la movilidad, y también colaboran las fallas en la propiocepción, las alteraciones vestibulares y de la visión.<sup>2,7</sup> El anciano además



tiene un patrón de contracción muscular proximal ante el aumento de la base de sustentación (se contrae antes el cuádriceps, que los tibiales anteriores); esto hace que sea menos eficaz mantener la estabilidad postural ante un desequilibrio.<sup>11,14</sup>

La habilidad para desplazarse y caminar en forma segura depende de la coordinación de múltiples sistemas como la visión, los reflejos propioceptivos, el aparato vestibular, el sistema nervioso periférico y el musculoesquelético, entre otros.<sup>4,11,15</sup> La sumatoria de las alteraciones en estos sistemas provoca un aumento en el riesgo de caer.

Una caída se define como el paso no intencional del cuerpo a un nivel inferior, generalmente el piso.<sup>1-3</sup> Es un evento muy frecuente en la población anciana, con consecuencias muy importantes, y sin embargo a menudo se trata de una entidad que pasa inadvertida. Está incluida dentro del grupo de los Gigantes de la Geriatria.<sup>1-3</sup>

Cerca de un tercio de la población mayor de 65 años independiente, autónoma, y cae al menos una vez al año. Este porcentaje aumenta al 35% en los mayores de 75 años y al 50% en los mayores de 80 años.<sup>1-3</sup> Se conoce que aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes que caen sufrirán una nueva caída en los siguientes 6 meses. Es decir que una caída es un factor de riesgo de sufrir nuevas caídas.

El 10% de los ancianos que caen sufren lesiones serias, que pueden requerir un cuidado individual de su familia por un largo tiempo, y el 1%, una fractura de cadera.<sup>3,4</sup>

Las caídas en los adultos mayores constituyen un problema de la Salud Pública.<sup>4</sup> Se las vincula con lesiones (causas principales), incapacidad, institucionalización y muerte. Son más comunes en las mujeres aunque, con la edad, la frecuencia de las caídas tiende a igualarse en ambos sexos. La mayoría de las caídas se producen en lugares cerrados; entre los más frecuentes se mencionan el baño, el dormitorio y la cocina.<sup>1-3</sup> Se han identificado numerosos factores de riesgo

que propician las caídas y se resumen como factores intrínsecos, extrínsecos y situacionales (Figura 2).<sup>1,2</sup>

### Los factores intrínsecos

Son los inherentes al adulto mayor y sus comorbilidades. Se consignan los siguientes:

#### *Asociados con la edad*

Se refieren a los cambios asociados con el envejecimiento, por ejemplo los factores visuales, como las patologías que provocan visión monocular, diplopía, o que alteran el campo visual. También están las patologías vestibulares que originan problemas desde un vértigo agudo y en los casos leves sensación de inestabilidad por hipofunción. Los factores propioceptivos se vinculan a la disminución de la palestesia que nos permite ubicarnos en el espacio.<sup>1,2</sup>

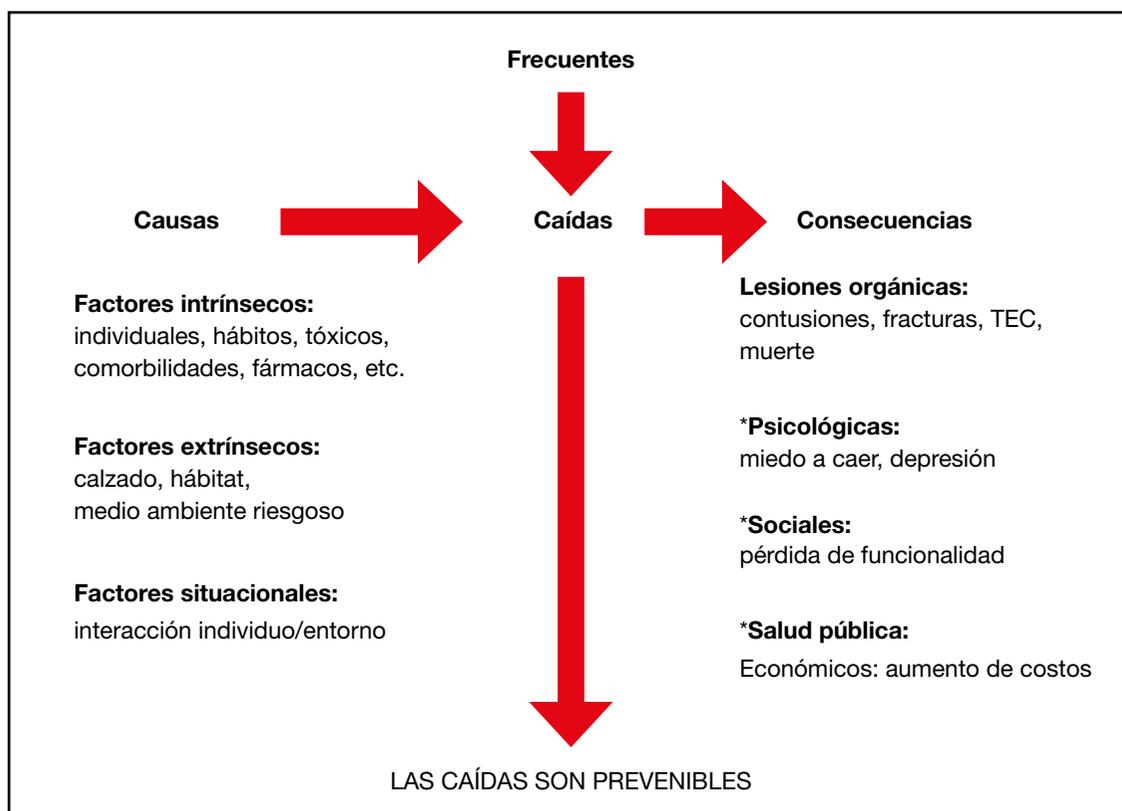
Los cambios musculares descritos previamente y el estado cognitivo cuya alteración puede afectar el desempeño y aumentar el riesgo de caídas son importantes factores para tener en cuenta.<sup>11-13,16,17</sup>

#### *Hábitos de vida*

Se destacan entre otros:

-una alimentación inadecuada y/o desequilibrada que favorece las hipovitaminosis y el bajo aporte proteico. Estas carencias nutricionales se relacionarían con un peor rendimiento físico como:

- escasa exposición al sol,
- el sedentarismo, que contribuye a la pérdida de fuerza, resistencia y potencia muscular,
- los cambios bruscos de peso (ganancia o pérdida de peso en breve tiempo) que favorecen el desarrollo de sarcopenia,<sup>11-13,18,19</sup>
- el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo favorecerían el desarrollo de trastornos circulatorios periféricos y propioceptivos que incrementan el riesgo de caídas sumado a su efecto negativo sobre la masa ósea.<sup>12,15,20,21</sup>



**Figura 2.** Diagrama de caídas, factores causales y consecuencias.

### Comorbilidades

Las enfermedades crónicas que se adquieren con los años, tanto *per se* o por sus tratamientos, pueden asociarse con las caídas. Entre ellas se destacan las patologías:

- Cardiovasculares: las valvulopatías, las arritmias, la cardiopatía isquémica, la hipotensión ortostática; éstas incrementan el riesgo de caídas por hipoflujo cerebral, sumado a alteraciones de barorreceptores.<sup>17-22</sup>

- Articulares: el dolor, la inestabilidad articular y las posiciones articulares viciosas (especialmente pie y rodilla) favorecen las caídas. Un ejemplo es la osteoartritis de rodilla, que es una de las causas más frecuentes de dolor y de discapacidad en el adulto mayor. Los trastornos articulares se asocian a caídas<sup>7,8</sup> como consecuencia del trastorno de la marcha que ocasionan, generalmente se adoptan posiciones antálgicas

o hay asimetría según la causa que les dé origen.<sup>23,24</sup>

- Trastornos cognitivos o psíquicos: la demencia y/o la depresión son patologías frecuentes en los ancianos. La marcha requiere la preservación de las funciones cognitivas y un estado anímico adecuado para ser llevada a cabo en forma correcta, pues implica tareas de planificación y control que se ven alteradas en estas situaciones.<sup>4,7,8</sup>

- Alteraciones visuales: se consignan los siguientes problemas oftalmológicos: por ejemplo disminución de la agudeza visual (maculopatías, cataratas, visión monocular), alteraciones de la percepción como la diplopía o de la visión de los colores y de la acomodación del ojo (mala adaptación a la oscuridad e intolerancia a la luz). Estas disfunciones o patologías comprometen la marcha que es insegura y por consecuencia favorecen las caídas.



- Neurológicas: ciertas enfermedades neurológicas de origen central provocan alteraciones en la marcha secundarias a alteraciones del tono muscular, plejías o paresias. En las enfermedades neurológicas periféricas la disfunción en la marcha es secundaria a la alteración de la sensibilidad profunda y/o superficial.

Se considera población de riesgo a los pacientes que padecen las secuelas de los accidentes vasculocerebrales, la enfermedad de Parkinson, la hidrocefalia normotensiva, la epilepsia, las neuropatías periféricas inducidas por diabetes mellitus, o el alcohol.<sup>7,8,9</sup>

- Urológicas: se asume que la incontinencia urinaria y/o nocturia se relacionan a un mayor riesgo de caídas debido a los despertares múltiples y la necesidad recurrente del uso del baño que provocaría apremio en la marcha y mayor predisposición a conductas inadecuadas que aumentan el riesgo de caer, por ejemplo deambular a oscuras y sin calzado.<sup>1-3</sup>

Un relevamiento exhaustivo de las enfermedades mencionadas en la historia clínica permite detectar la población de alto riesgo de padecer caídas.

### Factores extrínsecos

Tan importantes como los anteriores, comprenden todos los factores relacionados con el individuo y su medio ambiente doméstico y público. Estos factores se clasifican en:

#### Individuales

Relacionados con vestimenta y fármacos, como por ejemplo:

- calzado inadecuado: uso de zapatos sin sujeción firme, demasiado pesados, tacos altos, suela resbaladiza<sup>1,3,10</sup>

- la "polifarmacia": se demostró que aquellos pacientes que consumen más de 4 medicamentos tienen mayor riesgo de caer. Esta instancia predispone a una mayor interacción medicamentosa, favoreciendo la aparición de efectos adversos indeseables (mareos, somnolencia, hipotensión ortostática, sedación, etc.)<sup>25,26</sup>

- el uso de medicación potencialmente inapropiada, como las benzodiazepinas de vida media larga y los miorelajantes, que provocan una disminución del alerta y una reducción en la velocidad de respuesta muscular.<sup>1,3,11,27</sup>

#### Factores ambientales

Estos factores son de fácil corrección pero requieren una adecuada educación (hogar) y políticas socioculturales con intervención del Estado. Se destacan entre otros:

-Domésticos: los pisos irregulares, resbaladizos, con desniveles, presencia de alfombras o cables u otros elementos no fijados. Escaleras mal iluminadas, sin pasamanos, angostas, de peldaños altos o irregulares, ausencia de descansos. Iluminación insuficiente o irregular que genera conos de sombra. Lavabos e inodoros demasiado bajos, ausencia de barras en la ducha. Camas altas y estrechas, objetos en el piso, mobiliario inadecuado (con ruedas o inestables). Asientos demasiado bajos, sin apoyabrazos.<sup>23,28,29</sup>

Mala disposición de los muebles, obstaculizando el desplazamiento del anciano en su hogar.<sup>28,29</sup> La presencia de mascotas puede interrumpir o perturbar la marcha del adulto mayor y contribuye a la pérdida del equilibrio y posterior caída.<sup>21,25,27,28</sup>

- Fuera del hogar: estos factores son de resolución pública y más difíciles de acceder a su corrección, pero se deben contemplar y advertir a los adultos mayores acerca de su importancia para la prevención de las caídas.

Las llamadas barreras geográficas como calles con mala iluminación, aceras estrechas, con desniveles y obstáculos, veredas mal conservadas, semáforos de breve duración, espacios públicos sin áreas adecuadas de descanso, baños públicos no adaptados y de difícil acceso, transporte colectivo inadecuado, movimientos bruscos del vehículo, tiempos cortos para entrar o salir del vehículo, inaccesibilidad a edificios públicos son las dificultades urbanas que favorecen las caídas.<sup>21,25,27</sup>

## Las consecuencias

La caída se asocia con importantes consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas.

*Físicas:* incluyen contusiones, heridas, desgarros, fracturas, traumatismos encefálicos, torácicos y abdominales. Si la persona permaneció mucho tiempo en el suelo, puede presentar deshidratación, úlceras e infecciones. Se estima que el 1% de las caídas produce fracturas; sin embargo, el 90% de las fracturas presenta el antecedente de una caída previa.<sup>1,3</sup>

La incidencia de fractura aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 50 años. Hasta los 75 años, las fracturas más frecuentes se producen en las extremidades superiores (al colocar las manos). Por encima de esa edad son más frecuentes en los miembros inferiores por pérdida del reflejo de apoyo (fractura de cadera).<sup>18,19,21,22,29</sup>

*Psicológicas:* la más importante es el síndrome poscaída que se caracteriza por el miedo a volver a caer. Esto supone cambios en el comportamiento, con la declinación funcional, ya mencionada. Entre el 9 y 26% de las personas que sufrieron una caída, reconocen haber cambiado sus hábitos.<sup>30,31</sup>

En los pacientes que se fracturaron, el impacto sobre la calidad de vida es doble: físico y psíquico debido al miedo a caer.<sup>2</sup> En algunos casos se ha reportado que ese temor se prolongó hasta tres años en el tiempo. A las limitaciones funcionales poscaída (dolores, impotencia funcional) se añaden la ansiedad y el miedo a repetir un evento. Por otra parte, la familia puede ejercer un papel negativo, sobreprotegiendo al individuo.<sup>32,33</sup>

*Socioeconómicas:* los pacientes que sufren caídas realizan más consultas al médico, al servicio de emergencias, aumentan el ingreso en hospitales o instituciones geriátri-

cas. Los costos indirectos se refieren a un aumento en la necesidad de cuidados y en los gastos sociosanitarios.

*Incremento de la tasa de mortalidad:* es la consecuencia fatal de una caída. Los accidentes comprenden la sexta causa de muerte en los mayores de 75 años.<sup>34,35</sup> Las caídas son la causa más frecuente de accidentes en los mayores de 65 años. El riesgo de mortalidad asociado con una caída se relaciona en forma negativa con la edad, el sexo femenino, el tiempo de estancia en el suelo, las comorbilidades, la polimedicación y el deterioro cognitivo.<sup>36</sup>

Las intervenciones a través de equipos multidisciplinarios han demostrado reducir el riesgo de una nueva caída.<sup>15,17</sup> En la prevención de caídas y fracturas, la evidencia demuestra que está indicado el tratamiento con vitamina D,<sup>18,20,29</sup> la terapia física,<sup>21,24</sup> las modificaciones en la seguridad del hogar y la reducción de la polifarmacia.<sup>23,35-37</sup> Las intervenciones multifactoriales parecen ser las más eficaces, cuando se las adecua a cada individuo y se promueve su aplicación y adherencia.<sup>29,30,38</sup>

Mientras que estas medidas pueden reducir las caídas en forma individual, es menos conocida aún la eficacia en estudios poblacionales.

Es posible reducir el riesgo de caer, por lo cual prevenirlas debería ser una prioridad de la Salud Pública. Tomar decisiones al respecto incluye instruir a los médicos tratantes y a los pacientes ancianos mediante programas médicos de prevención y la promoción de los cuidados esenciales según informan las evidencias científicas.<sup>26-28</sup> Los sistemas de salud deberían entrenar a sus agentes, para identificar a aquellas personas con alto riesgo de caer y llevar políticas de asesoramiento, como proveer a la población la información necesaria sobre los riesgos y las medidas que prevengan las caídas.<sup>29,20</sup>

La prevención de las caídas en el adulto mayor constituye un desafío; este nuevo ca-



pítulo de la medicina debería incorporarse en la práctica clínica, a pesar de ciertos impedimentos como el escaso tiempo disponible en la consulta, la aparición de otras demandas y una anamnesis inadecuada.<sup>28,29</sup>

Otras barreras son la incapacidad del médico de manejar situaciones complejas en las cuales las condiciones de salud dependen de factores múltiples y la pérdida de coordinación con otras disciplinas para llevar adelante estrategias adecuadas. Una manera sencilla es utilizar herramientas de *screening* simples y conocidas como por ejemplo preguntar una vez al año al adulto mayor de 65 años si sufrió una caída;<sup>27</sup> y, por otra parte, realizar una prueba de evaluación llamada “levántate y anda”, modificando algunas condiciones predisponentes y trabajando en forma interdisciplinaria con otros miembros del equipo de salud (Figura 3).<sup>1,3,27</sup>

Debido a que las caídas y sus consecuen-

cias afectan la calidad de vida de los adultos mayores, las estrategias para su prevención se constituyen en un importante tema de Salud Pública.<sup>38</sup>

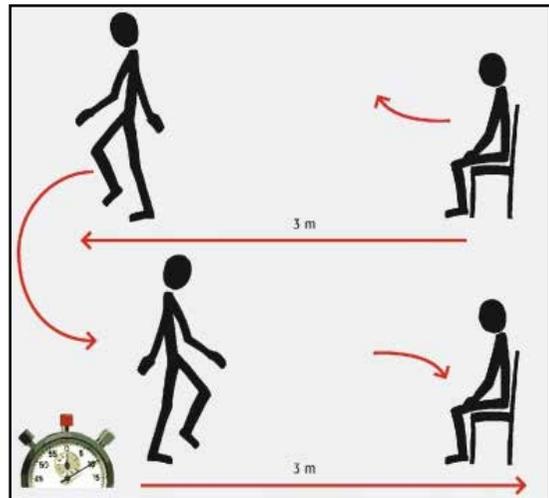


Figura 3. Test de equilibrio y marcha (*get up and go*, “levántate y anda”) medido en tiempo y distancia.

## Referencias

1. Pompei P, Murphy JB (eds). Gait impairment and falls. geriatrics review syllabus; A core curriculum in geriatric medicine, 6<sup>th</sup> ed. New York: American Geriatrics Society, 2006, p. 195-209.
2. Tallis R, Fillit H. Brocklehurst's Textbook of geriatric medicine and gerontology. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier: New York, 2005, p. 1337-46.
3. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319:1701-7.
4. Montero-Odasso M, Schapira M, Varela C, et al. Gait velocity in senior people. An easy test for detecting mobility impairment in community elderly. *J Nutr Health Aging* 2004; 8:340-3.
5. Muir S, Gopaul K, Montero Odasso M. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing* 2012; 41:299-308.
6. Beaucheta O, Celleb S, Bartheac R, Montero-Odassod M, Allalieg G, Annweiler C. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 31:1502-16.
7. Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait disturbances in old age: Classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:306-16.
8. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FI, Sorkin JD. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013; 70:183-90.
9. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention

- exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347:f6234.
10. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166:424-30.
  11. Ryu M, Jo J, Lee Y, Chung YS, Kim KM, Baek WC. Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age and Ageing* 2013; 42:734-40.
  12. Tagliafico AS, Ameri P, Bovio M, et al. Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:728-34.
  13. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav J. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:752-8.
  14. Jordan AJ, Manor B, Novak V. Slow gait speed an indicator of lower cerebral vasoreactivity in type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci* 2014; 6:135.
  15. Sibley KM, Voth J, Munce SE, Straus SE, Jaglal SB. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr* 2014; 14:22.
  16. Vásquez-Morales A, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Ejercicio físico y suplementos nutricionales; efectos de su uso combinado en las personas mayores de 65 años; una revisión. *Nutr Hosp* 2013; 28:1077-84.
  17. Cauley JA, Harrison SL, Cawthon PM, et al. Objective measures of physical activity, fractures and falls: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:1080-8.
  18. American Geriatrics Society Workgroup on vitamin D supplementation for older adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147-52.
  19. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59:295-9.
  20. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1283-304.
  21. Diamond T, Wong YK, Golombick T. Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2013; 24:1101-5.
  22. Burton E, Lewin G, Clemson L, Boldy D. Effectiveness of a lifestyle exercise program for older people receiving a restorative home care service: a pragmatic randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2013; 8:1591-601.
  23. Zou D, Tannenbaum C. Educational needs, practice patterns and quality indicators to improve geriatric pharmacy care. *Can Pharm J (Ott)* 2014; 147:110-7.
  24. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012; 29:477-94.
  25. Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelov T, Rosengren BE. Prevention of falls in the elderly - a review. *Osteoporos Int* 2013; 24:747-62.
  26. Tricco AC, Cogo E, Holroyd-Leduc J, et al. Efficacy of falls prevention interventions: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2:38.
  27. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:197-204.



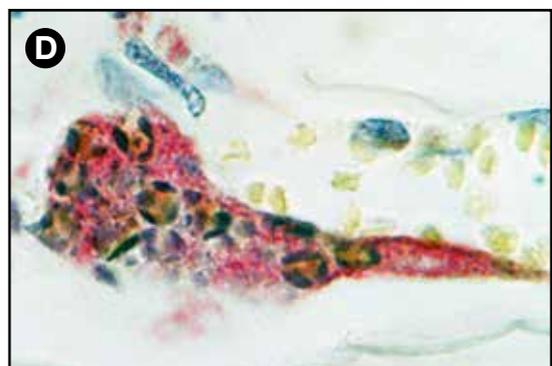
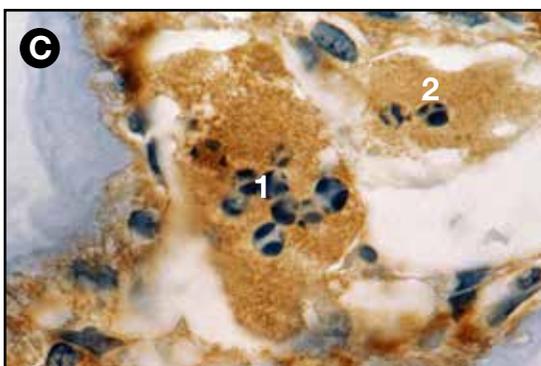
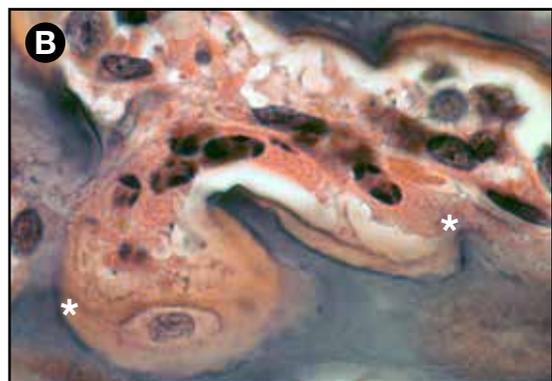
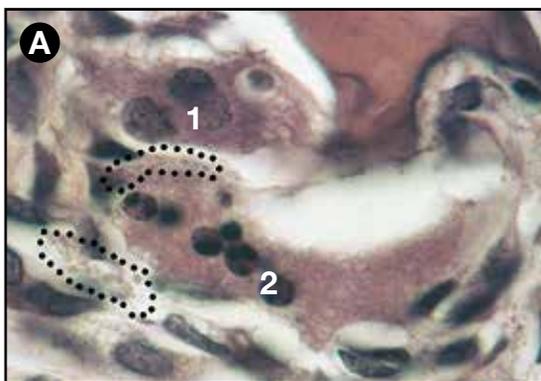
28. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:1397-402.
29. Luck T, Motzek T, Lupp M, et al. Effectiveness of preventive home visits in reducing the risk of falls in old age: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2013; 8:697-702.
30. Flabeau O, Laurendeau G, Laksir H, Castaings-Pelet S, Harston S, Bourdel-Marchasson I. Characteristics of patients who stop falling after a risk-based multidisciplinary intervention initiated in a geriatric day hospital. *J Nutr Health Aging* 2013; 17:199-204.
31. Miake-Lye IM, Hempel S, Ganz DA, Shekelle PG. Inpatient fall prevention programs as a patient safety strategy a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158:390-6.
32. Campbell AJ, Robertson MC. Rethinking individual and community fall prevention strategies: A meta-regression comparing single and multifactorial interventions. *Age and Ageing* 2007; 36:656-62.
33. Skelton DA, Howe TE, Ballinger C, Neil F, Palmer S, Gray L. Environmental and behavioural interventions for reducing physical activity limitation in community-dwelling visually impaired older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD009233.
34. Lach HW, Parsons JL. Impact of fear of falling in long term care: an integrative review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:573-7.
35. Flores EK, Henry R, Stewart DW. Pharmacist's role in an interdisciplinary falls clinic. *South Med J* 2011; 104:143-6.
36. Roger Bouillon R, Natasja M, Van Schoor NM, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1283-304.
37. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician* 2013; 87:331-6.
38. Radosavljevic N, Nikolic D, Lazovic M, Jeremic A. Hip fractures in a geriatric population-rehabilitation based on patients needs. *Ageing Dis* 2014; 5:177-82.

## IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

# APOPTOSIS DE OSTEOCLASTOS INDUCIDA POR BIFOSFONATOS

Natalia Escudero,\* Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, UBA.



En las cuatro microfotografías (1000x) se muestran osteoclastos en la fase final del proceso apoptótico, en la cual el proceso de muerte celular se manifiesta morfológicamente. En el estadio de estos osteoclastos, el ras-

go distintivo es la marginación del contenido nuclear, observable en las cuatro microfotografías. Este estadio es previo a la fragmentación nuclear y el redondeamiento de toda la célula.

\* Correo electrónico: [nataliaescudero5@yahoo.com.ar](mailto:nataliaescudero5@yahoo.com.ar)



**Panel A:** cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) de una rata Wistar tratada con olpadronato donde se observan dos osteoclastos (1 y 2) ubicados en el ligamento periodontal del hueso interradicular a nivel del primer molar de la mandíbula. El osteoclasto inferior se halla en apoptosis y emite pequeños fragmentos citoplasmáticos (encerrados por las líneas de puntos).

**Panel B:** cortes histológicos teñidos con H&E de un animal tratado con alendronato. Se observa un osteoclasto apoptótico de fémur, aún en contacto con una trabécula ósea (\*).

**Panel C:** detección inmunohistoquímica de RANKL (marrón) en dos osteoclastos apoptóticos de hueso interradicular de un animal tratado con olpadronato (1 y 2). Los osteoclastos poseen sus núcleos esféricos con el

contenido marginado previo a la cariorrexis. La forma del osteoclasto comienza a tornarse más redondeada al separarse de la trabécula.

**Panel D:** detección histoquímica de TRAP (fosfatasa ácida tartrato resistente), marcador de estirpe osteoclástica (rojo) e inmunohistoquímica de TUNEL, técnica utilizada para marcación de fragmentación de ADN durante la apoptosis (marrón amarillento) de un osteoclasto femoral de un animal tratado con olpadronato.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: octubre 2014)

## IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

# TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE CRÁNEO: DIFERENCIAS ENTRE ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y DISPLASIA FIBROSA

Osvaldo Velán\*, Matías Borensztein

*Intervencionismo, Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Tomografía axial computarizada (TAC) de base de cráneo, calota y senos paranasales de un paciente con enfermedad de Paget (Figura 1) y otro con displasia fibrosa (Figura 2).

*Enfermedad ósea de Paget* (Figura 1): Paciente de sexo femenino de 56 años de edad que se presenta a la consulta con cefaleas de intensidad media. En la radiografía simple se observan áreas de esclerosis y áreas radiolúcidas. Por laboratorio presentaba aumento de los marcadores de remodelado óseo. Se realizó centellograma óseo el cual mostraba hipercaptación en calota craneana e ilíaco derecho. En la TAC realizada se observa engrosamiento

del diploe, compromiso de senos paranasales donde se observan “masas densas algodono-sas” en los huesos afectados.

*Displasia fibrosa* (Figura 2): Paciente de 33 años de edad de sexo femenino que consulta por cefaleas intensas además de dolor en miembro inferior derecho. El centellograma muestra hipercaptación en cráneo, fémur, tibia y peroné derechos. Por laboratorio presenta aumento de fosfatasa alcalina y de C-telopéptidos. La TAC realizada evidencia engrosamiento del diploe con afectación de senos paranasales con matriz tipo “vidrio esmerilado”. Se interpreta como displasia fibrosa poliostótica.

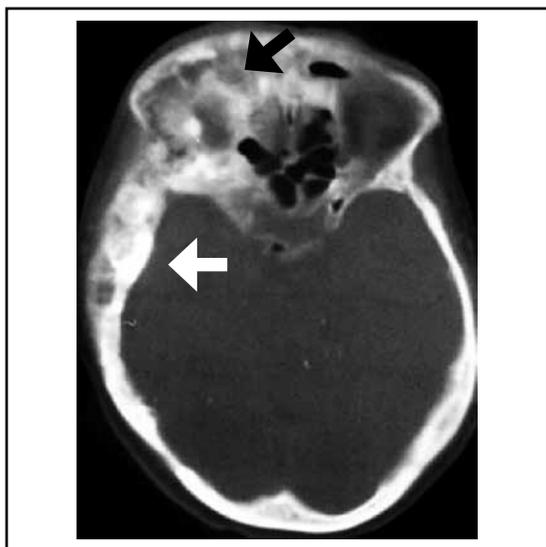


Figura 1. Enfermedad ósea de Paget.

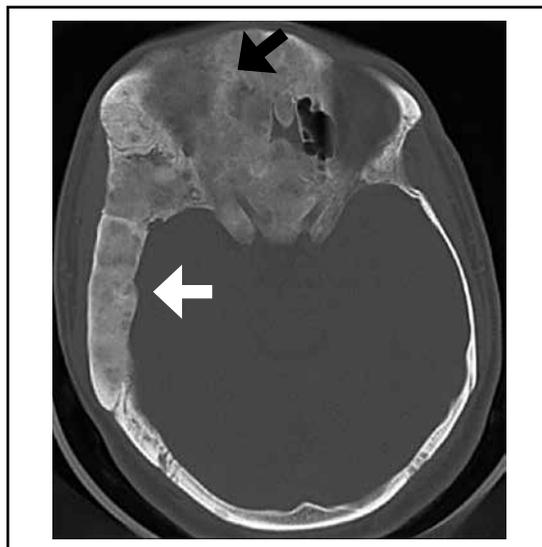


Figura 2. Displasia fibrosa.

\* Correo electrónico: [osvaldo.velan@hospitalitaliano.org.ar](mailto:osvaldo.velan@hospitalitaliano.org.ar)



## CASUÍSTICAS / Case Reports

# ENFERMEDAD DE PAGET POLIOSTÓTICA RESISTENTE A BIFOSFONATOS TRATADA CON DENOSUMAB: REPORTE DE UN CASO

Vanina Soledad Farías, María Belén Zanchetta\*

Instituto de Investigaciones Metabólicas. CABA.

### Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 85 años con enfermedad de Paget poliostótica, tratada con distintos bifosfonatos durante varios años (pamidronato, zoledronato e ibandronato). Sin embargo, luego de los distintos esquemas recibidos persistía con la enfermedad en actividad, clínicamente sintomática y con fosfatasa alcalina ósea elevada, motivo por el cual se decide iniciar un tratamiento antiresortivo alternativo con denosumab, con buena respuesta terapéutica y sin presentar complicaciones.

**Palabras clave:** enfermedad de Paget, denosumab

### Summary

#### **POLYOSTOTIC PAGET'S DISEASE RESISTANCE TO BIPHOSPHONATES TREATED WITH DENOSUMAB: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

*A case of a 85 years old woman with polyostotic Paget's disease treated with bisphosphonates for several years (pamidronate, zoledronate and ibandronate)*

*is presented. After the schemes received, the active disease persisted, clinically symptomatic and with high bone alkaline phosphatase. Consequently, it was decided to indicate an alternative antiresorptive treatment with denosumab, with a and good therapeutic response and without adverse effects.*

**Key words:** Paget's disease, denosumab

La enfermedad de Paget fue descrita por primera vez en 1876 por Sir James Paget, como "osteítis deformante" y caracterizada por una disrupción progresiva del proceso de remodelado óseo que derivaba en un hueso más débil;<sup>1</sup> si bien no fue reconocida como condición clínica hasta el siglo XIX, diversos estudios arqueológicos realizados sobre restos óseos de más de 500 años de antigüedad muestran una clara evidencia de la enfermedad.<sup>2</sup>

La característica patológica distintiva es la presencia de áreas de alto remodelado óseo, con un aumento de la actividad osteoclástica

\* Dirección postal: Libertad 836, primer piso. (1012) CABA. Correo electrónico: [mbzanchetta@idim.com.ar](mailto:mbzanchetta@idim.com.ar)

(tanto del tamaño como del número de osteoclastos), que causa una rápida resorción ósea. Esto se evidencia por áreas líticas, principalmente en cráneo y huesos largos. En respuesta a ello hay un aumento de la formación, pero el hueso neo formado es caótico y más débil, con una pérdida de la estructura laminar normal. Se manifiesta en general después de los 50 años y es relativamente más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>3</sup> Se caracteriza por ser una afección crónica que puede dañar una o más áreas del esqueleto adulto (enfermedad monostótica o poliostótica, respectivamente), y frecuentemente es diagnosticada de manera incidental por un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, no explicable por otras alteraciones óseas ni disturbios hepáticos.<sup>4</sup>

### Caso clínico

Una mujer de 85 años, concurre en 1995, por enfermedad de Paget poliostótica de 20 años de evolución. Al momento de la consulta manifestaba coxalgia derecha de 2 años de evolución y refería haber recibido tratamiento con calcitonina nasal durante el año 93, sin respuesta a ella.

Entre otros antecedentes personales refería hipertensión arterial, dislipidemia y fiebre reumática a los 13 años, recambio valvular aórtico en el año 2001.

Aportaba estudios previos: un centellograma óseo compatible con enfermedad de Paget en región coxal derecha y columna vertebral a nivel de D10, L3 y L5; en las radiografías presentaba lesiones compatibles con la patología, en la región ilíaca y el coxal derechos, columna (D10, L3, L5 y sacro) y un laboratorio basal con una fosfatasa alcalina total (FAL) 450 UI/l (valor normal: 90-280) y fracción ósea (FAo): 87%; el resto del laboratorio, dentro de parámetros normales (Tabla 1).

Debido a que presentaba la enfermedad activa, manifestada por dolor óseo y FAL elevada, se decidió iniciar tratamiento con pamidronato, más suplemento de calcio y vitamina D.

Recibió en el año 1995 ciento ochenta miligramos (mg) por vía endovenosa (ev), con buena respuesta, evidenciada por mejoría del dolor óseo y descenso de la FAL (Tabla 1).

Posteriormente recibió nuevas infusiones en los años 1998, 1999 y 2001. Pero, luego de esta última, persistió con FAL elevada (Tabla 1).

Abandonó el seguimiento durante 10 años y consultó nuevamente en 2011. Refiere haber recibido una dosis de 5 mg de ácido zoledrónico (ev), en marzo de ese año, con mala tolerancia; como reacción adversa presentó síndrome pseudo gripal pos infusión.

Se realizó una reevaluación de la paciente con tomografía computarizada y resonancia magnética que evidencia deformación ósea asociada a Paget, en columna dorsal a nivel de D10 y lesiones compatibles con enfermedad de Paget en región coxal e ilíaca derecha. La densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) presenta valores no evaluables en columna lumbar por artrosis y normales en cuello femoral. En cuanto a los marcadores de recambio óseo, presenta una FAL total y ósea elevadas, con el resto de los parámetros bioquímicos dentro del rango normal. Se descarta deficiencia de vitamina D y otras causas secundarias como enfermedad celíaca que pudieran justificar la falta de respuesta a la dosis de ácido zoledrónico recibida. Debido a que continuaba con la enfermedad en actividad se le indicó ibandronato 3 mg por vía intravenosa.

Recibió una primera dosis en octubre de 2011 y luego una nueva infusión en febrero de 2012, con escasa respuesta al tratamiento, pues persistía con FAL elevada (Tabla 1) y dolor óseo en cadera derecha debida a la osteoartrosis, complicación secundaria de la enfermedad de Paget. Se decidió administrar una dosis menor que la habitualmente utilizada en este tipo de patologías, teniendo en cuenta la edad de la paciente y la dosis de ácido zoledrónico recibida recientemente con mala tolerancia.

Ante la falta de respuesta en el último tiem-



po a diversos tipos de bifosfonatos, y dado que la paciente persistía con la enfermedad en actividad, evidenciada tanto a nivel clínico como bioquímico, se decidió iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab 60 mg subcutáneo semestral, asociado a vitamina D<sub>3</sub> 100.000 UI cada 3 meses y adecuada ingesta láctea (aproximadamente 1000 mg de calcio diarios). Se le explicaron a la paciente los riesgos y beneficios de utilizar este tipo de fármaco y luego de firmar el consentimiento informado, recibió la primera dosis en octubre

de ese año, con buena tolerancia a la medicación, tras lo cual refirió mejoría del dolor óseo y presentó una reducción de la FAL total de casi un 40%. Posteriormente recibió una segunda aplicación, en abril de 2013.

Actualmente la paciente presenta una FAL total sérica de 294 UI/l (Vn= 90-280) y FAO: 42,6 µg/l (valor normal hasta 21,3 µg/l), C-telopéptido del colágeno tipo 1 (CTX): 137 (VN: 556±226 pg/ml); además se encuentra clínicamente asintomática y manifiesta mejoría del dolor óseo en cadera.

**Tabla 1.** Valores de fosfatasa alcalina basales y según tipo de tratamiento en una paciente con enfermedad de Paget polioestósico.

Fecha	Tratamiento	FAL total (UI/l) Pretratamiento VR = 90-280	FAL total (UI/l) Postratamiento VR = 90-280	% Variación
1995	Pamidronato (180 mg ev)	450	127	-71,7%
2001	Pamidronato (180 mg ev)	834	647	-22,4%
Marzo/2011	Zoledronato (5 mg ev)	485	570	+17%
Octubre/2011	Ibandronato (3 mg ev)	570	527	-7,5%
Febrero/2012	Ibandornato (3 mg ev)	527	506	-3,9%
Octubre/2012	Denosumab (60 mg sc)	506	331	-34,6
Abril/2013	Denosumab (60 mg sc)	331	294	-11,1%

## Discusión

La enfermedad de Paget es una afección crónica del remodelado óseo, cuya incidencia varía según la zona geográfica: es más prevalente en Europa Occidental, Gran Bretaña, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos de Norteamérica. En Estados Unidos tiene una prevalencia de aproximadamente el 1% en la población mayor de 40 años.<sup>4</sup>

Su etiología no está aún totalmente esclarecida, pero se cree que involucraría a factores genéticos y ambientales. La hipótesis de

origen viral se basa en el análisis microscópico de osteoclastos en hueso pagético, en los cuales se encontraron inclusiones nucleares que se asemejan a la nucleocápside de paramixovirus. En cuanto al componente genético, se ha visto que más del 15-30% de los pacientes con antecedentes familiares tienen un riesgo relativo siete veces mayor que los individuos sin familiares afectados. El defecto genético más comúnmente hallado es el del gen sequestosoma1. La proteína que codifica este gen, también conocida como p62, pare-

ce intervenir en la señalización de RANK, por su papel en la activación del NFκB, produciendo cambios en la expresión génica que son requeridos para la osteoclastogénesis y la actividad resortiva de los osteoclastos.<sup>5,6</sup>

Otro factor genético asociado son las mutaciones en la osteoprotegerina, la cual es un regulador negativo del RANK e impide su unión al RANKL y, por ende, la activación osteoclástica. Diversas mutaciones con pérdida de función de esta proteína han sido descritas en pacientes con enfermedad de Paget juvenil.<sup>5</sup>

Usualmente es una afección asintomática y se descubre de manera incidental por una FAL sérica elevada obtenida en estudios de rutina o por radiografías obtenidas a causa de enfermedades no relacionadas; solo un pequeño porcentaje de los afectados presentan alguna sintomatología. El síntoma más común es el dolor óseo en el sitio de afección de Paget.<sup>3</sup>

En el caso de nuestra paciente, esta refería dolor óseo en cadera derecha, que era uno de los sitios afectados por la enfermedad. El dolor puede deberse también a complicaciones como osteoartritis o fracturas patológicas.

En general involucra a uno o varios huesos (monostótica o poliestótica, respectivamente), principalmente cráneo, pelvis, columna vertebral o huesos largos como fémur o tibia. Las zonas afectadas pueden evidenciarse en radiografías como zonas líticas o de esclerosis, o también en centellograma óseo como zonas de hipercaptación del radiotrazador. En el caso de nuestra paciente presentaba afección en columna lumbar, sacro y coxal e íliaca derecha, evidenciadas tanto a nivel radiológico como centellográfico. En general, no son necesarios estudios de mayor complejidad como tomografías o resonancias, las cuales pueden ser útiles en para descartar complicaciones como los osteosarcomas, los cuales se desarrollan en menos del 1% de los afectados. Otras complicaciones descritas

son: neurológicas por compresión o isquemia a nivel espinal, que pueden manifestarse como disestesias o parálisis, o pérdida de la audición por afección en la región craneana. También pueden verse casos de hipercalcemia, más común en Paget poliestótico e inmovilizados o por deshidratación.<sup>4</sup> En el caso descrito no se evidenció hasta el momento ninguna de esas complicaciones.

Una característica importante encontrada en estos pacientes es la elevación de los marcadores de remodelado óseo, los cuales son útiles también para el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. El marcador más característico del recambio óseo y que refleja la extensión y actividad de la enfermedad es la FAL ósea. En la enfermedad poliestótica tanto la FAL total como su fracción ósea y el propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) presentan un rendimiento similar para el diagnóstico y seguimiento. El CTX es más variable, y la osteocalcina no muestra cambios significativos tanto en la enfermedad como en la respuesta al tratamiento.<sup>7</sup>

Nuestra paciente presentaba una FAL total elevada en la primera consulta, con descenso luego del primer ciclo de tratamiento con bifosfonatos, al igual que lo descrito en la literatura; pero presentó con el tiempo resistencia a los diferentes tipos de bifosfonatos recibidos.

Los estudios anatomopatológicos no son necesarios en la práctica diaria y solo estarían indicados para un diagnóstico diferencial ante la sospecha de tumor óseo o malignización de lesiones pagéticas. Las lesiones pagéticas presentan aumento del número de osteoclastos multinucleados de mayor tamaño, osteoblastos y una estructura ósea desorganizada, rica en osteoide no mineralizado, dado que al aumentar la tasa de remodelado no llega a mineralizarse completamente,<sup>4-8</sup> en el caso presentado, como en la mayoría de los pacientes, no fue necesaria su realización.

El objetivo terapéutico es la normalización del recambio óseo, y los fármacos de primera



elección son los bifosfonatos. Los aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso en enfermedad de Paget son: ácido zoledrónico, pamidronato, risedronato, alendronato, tiludronato y etidronato. Estos dos últimos no se comercializan en la Argentina.<sup>4,9</sup>

La principal indicación de tratamiento es el dolor óseo, o en aquellos pacientes asintomáticos con enfermedad activa en sitios pasibles de complicaciones, en pacientes con hipercalcemia y también previo a un tratamiento quirúrgico del hueso con osteítis de Paget, para disminuir la vascularización y así evitar posibles complicaciones.<sup>9,10</sup>

Alrededor de un 60-70% de los pacientes normalizan la FAL, y mantienen los valores normales durante 18 meses o más. El re-tratamiento está indicado cuando los niveles de FAL vuelven a superar los valores normales o aumentan más de un 25% del valor mínimo alcanzado postratamiento.<sup>9</sup> A su vez el tratamiento también mejora el dolor óseo.<sup>3,4</sup>

La utilización de ácido zoledrónico ha demostrado tener mayor potencia antirresortiva; los marcadores de resorción llegan al nadir a los 10 días de la aplicación aproximadamente y los de formación a los 3-6 meses al igual que con los otros agentes. En distintos estudios el ácido zoledrónico ha evidenciado ser el más eficaz y de efecto más duradero a largo plazo.<sup>11</sup> Otro fármaco autorizado para el uso en la enfermedad de Paget es la calcitonina, pero presenta menor potencia, mayores recidivas y efectos adversos que los bifosfonatos, debido a lo cual no es muy utilizada en la actualidad.<sup>4</sup> En lo que respecta al tratamiento de nuestra paciente, al momento de la primera consulta, solo había recibido calcitonina en el año 1993 por pocos meses, y, luego de la evaluación inicial, debido a que persistía con enfermedad activa, se decidió iniciar tratamiento con pamidronato. Recibió infusiones de dicha droga durante varios años, con buena respuesta al inicio, pero luego de la última infusión en el año 2001, per-

sistía con marcadores elevados y dolor óseo, presentando "resistencia" a este tratamiento.

Posteriormente la paciente abandonó el seguimiento por 10 años y retomó los controles en el año 2011. Recibió ese año una infusión de ácido zoledrónico, con mala tolerancia y persistencia de enfermedad activa. A diferencia de lo referido en la literatura, nuestra paciente presentó ausencia total de respuesta, con un valor de FAL 17% superior al basal a los 6 meses de recibida la infusión, motivo por el cual se decidió iniciar tratamiento con ibandronato ev. Sin embargo, presentó nuevamente resistencia al tratamiento recibido, persistiendo con dolor óseo y FAL elevada.

Si bien la resistencia a los bifosfonatos es un hecho conocido, se desconocen claramente los mecanismos intrínsecos por los cuales con el tiempo se pierde la respuesta al tratamiento.

La resistencia a los bifosfonatos en la enfermedad de Paget se ha descrito de varias maneras, a saber: ante un progresivo incremento en el valor mínimo alcanzado de FAL luego de cada curso de tratamiento, o la necesidad de utilizar dosis más altas para conseguir igual respuesta, o bien frente al menor tiempo de remisión luego de cada curso de tratamiento.<sup>12</sup>

Teóricamente, los osteoclastos del hueso con osteítis de Paget dejarían de responder con el tiempo a los bifosfonatos, quizá debido a una reducción de su absorción intracelular o a la existencia de una alteración en su diana molecular. Hay mecanismos no conocidos que pueden afectar, con el tiempo, la absorción de los bifosfonatos por los osteoclastos.

Asimismo, varios estudios con estatinas, que utilizan la misma vía enzimática que los bifosfonatos, pero *upstream* de la vía enzimática (farnesil-pirofosfatasa), no mostraron evidencia de desarrollo de resistencia a su acción. Algunos autores sugieren que quizá se relacione con factores intrínsecos de la enfermedad, y no esté vinculado con una disminución de la acción a nivel de su diana

molecular. Esta idea está sustentada por algunos estudios en los que la resistencia se desarrolla más frecuentemente en pacientes con enfermedad de Paget polioestótica.

También se ha sugerido que la potencia del bifosfonato usado pueda estar relacionada con esta situación; quizás el pamidronato, al ser menos potente, constituya una de las razones de la resistencia a este tipo de fármacos. Sin embargo, esta última hipótesis no sería aplicable a nuestra paciente, dado que desarrolló resistencia a otros tipos de bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico, el cual presenta mayor potencia que el pamidronato.<sup>12</sup> Otra hipótesis referida en la literatura, que intenta clarificar esta situación, se centra en el papel de la interleuquina 1 beta, un potente activador de los osteoclastos y, por ende, promotor de la resorción ósea tanto *in vivo* como *in vitro*. Se ha encontrado que distintos polimorfismos del gen de esta citoquina están asociados con la resistencia al tratamiento observada en algunos pacientes.<sup>13</sup>

Por otra parte, ante la resistencia que presentó la paciente a los distintos bifosfonatos, también se descartó la posibilidad de transformación maligna, dado que en la tomografía y la resonancia realizadas, no evidenciaba lesión compatible con osteosarcoma. Asimismo está descrito en la literatura un aumento en la intensidad del dolor en la zona afectada, con valores de FAL variables; en el caso presentado, no hubo cambios en la intensidad del dolor referido por la paciente, que permaneció estable luego de cada curso de tratamiento no eficaz.<sup>14</sup>

Debido a la resistencia que con el tiempo la paciente presentó a los distintos tipos de bifosfonatos, se decidió iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y de forma específica al RANKL, impidiendo de esta manera la interacción RANK-RANKL, imitando el efecto de la osteoprotegerina endógena. El sistema RANK-RANKL es el principal mediador de la

diferenciación osteoclástica, su activación y sobrelvida, por lo cual -al impedir esta interacción- se inhibe la osteoclastogénesis. Presenta un rápido inicio de acción y a los tres días de la aplicación se observa un descenso de los marcadores de resorción (CTX), y un descenso de los de formación (FAL) al mes de tratamiento.<sup>15</sup>

El denosumab está aprobado en la actualidad para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y, si bien aún no está autorizado para su uso en la enfermedad de Paget, se decidió administrarlo a esta paciente, teniendo en cuenta su mecanismo de acción y la fisiopatología de la enfermedad, luego del fracaso terapéutico con fármacos de primera y segunda línea indicados para el tratamiento de esta patología. Existen escasos reportes del uso de esta droga en este tipo de patología. En un artículo publicado en enero del año 2012 por Schwarz et al., se describe un paciente de 86 años, con enfermedad de Paget e insuficiencia renal con un filtrado glomerular de 11 ml/min, quien había realizado tratamiento previo con calcitonina, sin respuesta a este, por lo cual, debido a la imposibilidad de tratamiento con bifosfonatos, se le indicó denosumab 60 mg durante 15 meses, con una favorable respuesta bioquímica, centellográfica y clínica, con disminución de los valores de FAL al mes de tratamiento, y con un ascenso gradual a partir del cuarto mes.<sup>16</sup>

En otro artículo publicado en marzo de este año, Polyzos et al. describen 2 pacientes con enfermedad de Paget juvenil, en los cuales se utilizó denosumab como tratamiento de segunda línea luego del uso de bifosfonatos y calcitonina.<sup>17</sup> Grasemann et al. publicaron, en 2013, el caso de una niña de 8 años con la misma patología. En ambos artículos se refiere buena respuesta al denosumab, con la precaución de una adecuada suplementación con calcio y vitamina D dado el riesgo de hipocalcemia en pacientes con alto *turnover*.<sup>18</sup>



En el caso de nuestra paciente, recibió una primera dosis de 60 mg subcutánea (sc) en octubre de 2012 y se repitió en abril de 2013. Presentó una respuesta satisfactoria evidenciada ya al primer mes de la aplicación, con descenso de los valores de FAL, al igual que lo observado en diferentes estudios cuando se administra en pacientes con osteoporosis. Sin embargo, la dosis requerida por nuestra paciente con la cual disminuyó los valores de FAL (aunque sin normalizarlos) y mejoró el dolor óseo referido en cadera, fue menor que las descritas en la literatura. No se observaron otro tipo de complicaciones por la droga.

Podemos concluir que, si bien la paciente presentó una buena respuesta al tratamien-

to con denosumab, evidenciada tanto a nivel bioquímico con descenso de la FAL, así como también clínico, con mejoría del dolor óseo, creemos que son necesarios estudios futuros para evaluar la eficacia y seguridad del uso de este nuevo fármaco antirresortivo en este tipo de patología, en pacientes que presentan resistencia al tratamiento de primera línea para la enfermedad de Paget.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: agosto 2014.  
Aceptado: noviembre 2014)

### Referencias

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60:37-64.9.
2. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1127-34.
3. Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update. *J Clin Pathol* 2013; 66:924-7.
4. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355:593-600.
5. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9:1-13.
6. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. Cap. 28; pp. 1306-9.
7. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:22-7.
8. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, Windle JJ, Roodman GD. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:51-4.
9. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006; 21:94-8.
10. Selby PL. Guidelines for the diagnosis and management of Paget's disease: A UK perspective. *J Bone Miner Res* 2006; 21:92-3.
11. Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety; *J Bone Miner Res* 2006; 21:83-7.
12. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:88-91.
13. Corral-Gudino L, del Pino-Montes J, García-Aparicio J, Corral E, Montilla CA, González-Sarmiento R. 511 C/T IL1B gene polymorphism is associated to resistance to bisphosphonates treatment in Paget disease of bone. *Bone* 2006; 4:589-94.

14. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:58-63.
15. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
16. Schwarz P, Qvist Rasmussen A, Kvist TM, Andersen UB, Jorgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with denosumab: A case report. *Bone* 2012; 50: 1023-5.
17. Polyzos SA, Singhellakis PN, Naot D, et al. Denosumab treatment for Juvenile Paget's disease: results from two adult patients with osteoprotegerin deficiency ("Balkan" Mutation in the TNFRSF11B Gene). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:703-7.
18. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, et al. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3121-6.



## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

### COMENTARIOS DE TRABAJOS PRESENTADOS EN LA ASMBR 2014

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

#### **Holidays bisphosphonates and risk of fractures**

Adams A, Gozansky W, Adams J, Kuntz J, McGlynn A, Vijayadeva V, Raebel M, Tang B.  
*Kaiser Permanente Center for Effectiveness and Safety Research, USA.*

#### **Alicia Bagur**

*MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina*

**Síntesis del trabajo:** el objetivo fue evaluar una población de mujeres que recibieron bifosfonatos por 3 o más años por osteoporosis. Se comparó el riesgo de fracturas por osteoporosis en quienes tomaron vacaciones de bifosfonatos (VB) por al menos 12 meses *versus* quienes continuaron su uso persistente (UP). El estudio fue retrospectivo e incluyó a mujeres de 45 y más años que iniciaron su tratamiento entre el 1/1/1998 y el 31/12/2009. Se definió VB como 0% de adherencia a bifosfonatos durante 12 o más meses y UP como mayor o igual al 50% de adherencia. De las historias clínicas electrónicas se identificaron variables como: raza/etnia, edad, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, historia o nuevas fracturas por fragilidad, bajo *T-score*, riesgo de caídas, riesgo de fracturas en 10 años, medicación ósea previa y concomitante. La población fue seguida hasta una fractura, salida del plan de salud, muerte o hasta el 31/12/2012. Los grupos UP y VB se compararon por sus características clínicas

y demográficas. Fueron analizadas 28.620 de 111.997 mujeres; de ellas 17.497 correspondían al grupo UP (59,8%) y 11.497 al grupo VB (40,2%). El grupo VB presentó menos comorbilidades, mejor *T-score* basal y menos riesgo de fracturas y caídas. Se registraron 3571 fracturas por osteoporosis. UP: Riesgo Relativo (RR) 0,87 (95%, CI 0,81-0,94) para fracturas en general y de cadera RR 1,0 (95%, CI 0,9-1,2). No hubo diferencias entre ambos grupos en el riesgo de fractura ajustado por caídas, riesgo de fracturas basales, comorbilidades y uso de otras medicaciones activas óseas (*hazard ratio* [HR] 0,90, 95% CI 0,80-1,00). Tampoco en el riesgo de fracturas de cadera (HR 0,84, 95% CI 0,68-1,03) Conclusión: las mujeres con osteoporosis que realizaron tratamiento con bifosfonatos por al menos 3 años y tomaron vacaciones de la medicación no tuvieron mayor riesgo de fracturas por osteoporosis con respecto a las que continuaron recibiendo bifosfonatos.

**Comentario del experto:** este interrogante se presenta a diario en la práctica clínica. Las mujeres con osteoporosis que reciben por varios años bifosfonatos en las cuales se decide suspender el tratamiento ¿tienen mayor riesgo de fracturas en el futuro cercano?, ¿es necesario iniciar rápidamente otro tratamiento? Este trabajo muestra que perdura el efecto antifractura del bifosfonato durante los primeros años después de la suspensión del tratamiento.

**PTH(1-84) treatment is safe and effective in hypoparathyroidism for six years**

Rubin M, Cusano N, Anderson L, Irani D, Sliney J, Levy E, Fan WW, McMahon D, Bilezikian J. *Columbia University College of Physicians and Surgeons, USA.*

**Ana María Galich**

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

**Síntesis del trabajo:** en este trabajo, los autores describieron 27 pacientes con hipoparatiroidismo, la mayoría de los cuales fueron posquirúrgicos (16), 10 autoinmunes y 1 con síndrome de DiGeorge. Los pacientes eran jóvenes,  $47,7 \pm 2$  años, con predominio de mujeres (20) y estaban tratados con importantes dosis de calcio:  $2858 \pm 450$  mg/día, calcitriol:  $0,66 \pm 0,1$  µg/día, vitamina D:  $13.389 \pm 3247$  IU/día y tiazidas:  $9 \pm 3$  mg/día para mantener las calcemias en límite inferior normal  $8,5 \pm 1$  mg/dl. Estos pacientes fueron tratados posteriormente con parathormona 1-84 administrada, al inicio, en dosis de 100 µg/día y luego del 2°-3° año algunos (n=15) disminuyeron a 50 µg/día, en tanto que otros se mantuvieron entre 25-100 µg/día. Como consecuencia de este tratamiento, los pacientes necesitaron menos dosis de calcio ( $1250 \pm 267$  mg/día;  $p < 0,001$ ), de calcitriol ( $0,27 \pm 0,1$  µg/día;  $p < 0,001$ ) y de vitamina D ( $2045 \pm 3633$  p=0,04); sin variaciones en la dosis de tiazidas. Las densitometrías óseas mejoraron en raquis y cadera, en tanto descendió en radio medio. Presentaron muy pocas complicaciones: 6% de hipercalcemias y un paciente con litiasis renal. No se describió ningún caso de neoplasia asociada a la medicación. Concluyeron que el tratamiento con parathormona 1-84 durante 6 años fue seguro, mejoró el metabolismo del calcio, corrigió la hipocalcemia, la hiperfosfatemia, la hipercalcemia y disminuyó los requerimientos de suplementos minerales y vitamínicos. Es una buena opción para los pacientes con hipoparatiroidismo.

**Comentario del experto:** es un trabajo muy importante porque demuestra que el tratamiento sustitutivo de este déficit hormonal es seguro y muy beneficioso. El hipoparatiroidismo es la única deficiencia hormonal clásica que, hasta la actualidad, no tenía reemplazo hormonal como terapéutica aprobada. Varios trabajos se han realizado al respecto evaluando la respuesta de las parathormonas disponibles, tanto 1-84 como 1-34. La diferencia entre ambas radica en la vida media más larga de PTH 1-84, lo cual permite una única aplicación diaria manteniendo su actividad.

La parathormona fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis por un lapso limitado de tiempo, solo 24 meses, basándose en la aparición de sarcomas óseos en ratones que recibieron tratamiento con muy altas dosis. El hipoparatiroidismo, por ser una deficiencia crónica, necesita tratamiento hormonal por largo tiempo. De allí la necesidad de evaluar su seguridad. La dosis de PTH también debe ser establecida, porque como se ha verificado en este trabajo, algunos pacientes se mantuvieron estables con muy bajas dosis.

Por lo tanto, es necesaria la evaluación adecuada de cada paciente en forma individual, tratando de usar la menor dosis efectiva posible.

**Increasing 25-hydroxyvitamin D levels over time: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)**

Mitchell D, Lee H, Greendale G, Cauley J, Burnett-Bowie SA, Finkelstein J. *Massachusetts General Hospital, University of California and University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, USA.*

**Beatriz Oliveri**

*Servicio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas/INIGEM, UBA-CONICET, Hospital de Clínicas, y MAUTALEN, Salud e Investigación*



**Síntesis del trabajo:** con el objetivo de evaluar la tendencia en los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en la última década y sus predictores, se estudió una cohorte de mujeres de estudio SWAN. Este es multicéntrico, de seguimiento longitudinal, de mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas a través de su transición a la menopausia. Se midieron los niveles de 25OHD (por espectrofotometría de masa) en las muestras de 1998-2000 (edad:  $48 \pm 3$  años) y en las de 2011 ( $60 \pm 3$  años), en 1582 mujeres de diferentes etnias y razas. En ese intervalo de 11 años se observó en el grupo total un aumento de los niveles de 25OHD promedio de 6,5 ng/ml: de  $21,5 \pm 9,8$  a  $28 \pm 11,5$  ng/ml ( $p < 0,001$  ajustado por edad, IMC, estado menopáusico y estación del año). En la visita de 2009-2011, el 49% de las mujeres comunicaron que recibían multivitamínicos o suplementos de vitamina D. Este subgrupo mostró un aumento de 25OHD (comparado con los niveles basales) de 10,1 ng/ml vs. 3,2 ng/ml en aquellas que no los recibían ( $p < 0,001$ ). El porcentaje con 25OHD  $< 20$  ng/ml (deficientes, según IOM) disminuyó del 35 al 6% en el grupo suplementado y de 51 a 39% en el no suplementado. En el grupo sin suplementación, los niveles  $< 20$  ng/ml variaban por raza/etnia de 60% en afronorteamericanas, 40% en hispanicas y japonesas y 25% en caucásicas y chinas. En cambio, en las suplementadas, los niveles deficientes fueron: 18% en afronorteamericanas y entre 5-8 % en el resto. El mayor determinante de estos cambios de 25OHD fue la suplementación con vitamina D.

**Comentario del experto:** en las últimas décadas tanto a nivel mundial como en nuestro país se ha documentado una alta prevalencia de hipovitaminosis D en diferentes grupos etarios. Esto condujo a una controversia, que aún persiste, para establecer cuáles serían los niveles adecuados y la suplementación requerida, y para profundizar sus consecuencias sobre las acciones clásicas y no clásicas

de la vitamina D. También ha influido en la mayor indicación y toma de suplementos de vitamina D. Los grupos más estudiados han sido los adultos mayores, seguidos de las mujeres menopáusicas. El estudio SWAN, en cambio, evalúa en forma observacional los diferentes tipos de cambios en mujeres en la transición menopáusica. En el presente resumen se documenta la mejoría de los niveles de 25OHD, fundamentalmente por la suplementación (aunque no especifica dosis) con disminución marcada de la deficiencia. Este mismo grupo presentó además otro *abstract* donde mostró la relación entre los niveles de 25OHD, la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas atraumáticas en el mismo período, aunque en un número menor (791 mujeres). Si bien no se encontró asociación con los cambios de DMO, se observó una disminución del riesgo de fracturas del 25% (luego de ajustar por IMC, DMO, etc.) por cada aumento de 10 ng/ml de 25OHD. Además, las mujeres con 25OHD  $> 20$  ng/ml tenían un riesgo de fracturas 42% menor. Uniendo ambos resúmenes se acentúa la importancia de la suplementación con vitamina D en esta etapa de la vida, la cual podría influir en un menor riesgo de fractura.

*Plenary orals: John H. Carstens Memorial Session on New Treatment Strategies*

**Odanacatib anti-fracture efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT)**

McClung M, Langdahl B, Papapoulos S, et al.

**Paula Rey**

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

**Síntesis del trabajo:** el odanacatib es un antirresortivo que no se fija en el tejido óseo,

ni deteriora la comunicación osteoclasto-osteoblasto.

Este fármaco inhibe en forma altamente selectiva la catepsina K, proteasa lisosomal, que degrada colágeno óseo al ser liberada por el osteoclasto para resorber el tejido que se va a reparar. No impide la activación del osteoclasto, solo disminuye su actividad, es decir, su habilidad para la destrucción tisular, por lo cual se observa una reducción sérica en los productos de degradación del colágeno óseo y un aumento significativo de la densidad mineral ósea tanto a nivel de columna lumbar como de cadera. Luego de varios estudios en fase II, que incluyeron a mujeres posmenopáusicas y varones, con densitometrías cuyos puntajes T fueran entre -2,0 y -3,5, internacionales, multicéntricos, doble ciego, contra placebo, se presentaron los resultados de cinco años de seguimiento (fase III), con 16.000 pacientes, estudio LOFT, con una reducción significativa mayor del 40% del riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales. La dosis es 50 mg, vía oral, en una toma semanal, sin requerimiento de ayuno en especial. Su metabolismo es local vía citocromo y podría ser indicado, si bien aún no hay estudios, en la insuficiencia renal. Hay datos en osteoporosis masculina con igual seguridad y eficacia. Los marcadores de resorción se mantienen bajos (-67%) respecto del valor basal, como también descienden los marcadores de formación, pero estos últimos con tendencia a alcanzar los valores basales a partir de los dos años de tratamiento. La fosfatasa ácida como representante de la actividad osteoclástica no cambia en el grupo tratado frente al placebo, asegurando la supervivencia del osteoclasto. Existen estudios a dos años con tomografía computarizada cuantitativa y su análisis con elementos finitos que registran mejoría del área y volumétrica tanto cortical como trabecular con beneficios en la resistencia ósea y con tomogra-

fía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución que aumenta la densidad volumétrica y el grosor cortical tanto de radio como de tibia, con beneficios también en la resistencia ósea.

Los efectos adversos serios para comentar fueron 1) MORFEA símil, en 12 de 8043 pacientes del grupo tratado (0,1%), *versus* 3 de 8028 en placebo, y 5/10.000 pacientes/año, esclerodermia limitada a piel con placas eritematosas menos agresivas, de menor tiempo de evolución, 2) fracturas atípicas, 5 en el grupo tratado *versus* 0 en placebo, 2/10.000 pacientes/año, fracturas que, a diferencia de las características enunciadas para las fracturas atípicas, no tuvieron pródromos, no presentaron reacción perióstica ni evolucionaron a fracturas espontáneas; además se observaron en pacientes con osteoporosis severa de columna (T-score: -4), y cuello femoral (T-score: -3,2), sin encontrarse relación con la duración del tratamiento. No ocurrieron hasta ahora casos de osteonecrosis del maxilar. Las enfermedades cardiovasculares no fueron hechos significativos pero, como se presentaron eventos fatales en 19 pacientes de los tratados frente a 8 pacientes en placebo, así como también tendencia a más eventos fatales cerebrovasculares, se mantiene la evaluación de la seguridad vascular. La densidad mineral ósea responde con aumento sostenido, luego de 5 años +11,88% en columna lumbar, +9,81% en cuello femoral y +8,5% en cadera total. La conclusión general sugiere su uso para pacientes en los que la resorción ya ha sido muy inhibida, preservando la comunicación por citoquinas de osteoclasto-osteoblasto, sin depresión importante de la formación ósea.

**Comentario del experto:** fármaco antirresortivo de potencia intermedia que supone una inhibición no drástica del osteoclasto ni del osteoblasto, seguramente útil en pacientes con resorción ósea elevada y osteoporosis leve a moderada.



*Plenary orals: John H Carstens Memorial Session on New Treatment Strategies*

**Effects of blosozumab on bone mineral density: 52 weeks follow-up of a phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density**

*Benson C, Chiang A, Recker R, et al.*

**Paula Rey**

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

**Síntesis del trabajo:** los anticuerpos anti-esclerostina son estimuladores de la formación ósea distintos de los análogos de PTH.

La esclerostina es una glicoproteína que produce el gen SOST y que el osteocito envía al osteoblasto para regular la formación ósea. Aparentemente, la expresión del gen SOST estaría limitada al tejido esquelético. Su función es inhibir al sistema Wnt, es decir, impedir la formación ósea. Al disminuir la acción de la esclerostina, se libera Wnt vía metabólica que fomenta la formación ósea. Con ese objetivo se desarrollaron anticuerpos monoclonales humanizados que neutralizan la acción de la esclerostina y así promueven mayor actividad osteoblástica con mayor producción de tejido colágeno y capacidad de mineralización.

*Blosozumab.* En agosto de este año se aceptó la publicación en el JBMR de la experiencia en fase II de este otro anticuerpo monoclonal humanizado IgG 4 anti-esclerostina, en 120 mujeres posmenopáusicas cuyos valores de densitometría ósea como puntajes T oscilaban entre -2,0 y -3,5 en columna lumbar, cuello femoral y/o cadera total, luego de 13 meses de tratamiento. Se excluyeron también las mujeres con fracturas previas por fragilidad, las enfermedades que afectan el metabolismo fosfocálcico, la patología de los pares craneanos y patologías crónicas o neoplasias preexistentes. La densidad mineral ósea se incrementó con la mayor dosis (270 mg subcutáneo cada 2 semanas), un 17,7% en columna

lumbar, 6,7% en cadera total y 6,3% en cuello femoral. Los marcadores de formación se elevaron rápidamente y permanecieron durante 6 meses en niveles superiores a los basales, retornando, luego a los niveles iniciales; la fosfatasa alcalina se mantuvo elevada durante todo el estudio. Los marcadores de resorción disminuyeron en forma sostenida. Como eventos adversos serios se reportaron 4 cánceres de mama en el grupo tratado, todos ocurridos en mujeres japonesas, sin que se pudiera establecer una relación directa con la medicación. La calcemia disminuyó entre 0,04 y 0,20 mg en el primer mes con el consiguiente aumento de PTH, que se mantuvo con mayores niveles entre 24-36 semanas. Se elevaron también los niveles de 25(OH)vitamina D y 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D sin efectos adversos relacionados. El 35% de los tratados desarrollaron anticuerpos pero solo 1 de los pacientes tuvo efectos neutralizantes sin respuesta en la densidad mineral ósea. Se evaluaron potenciales evocados auditivos en un subgrupo pero no se encontró patología que supusiera sobrecrecimiento óseo y deterioro de los pares craneanos como está descrito en la enfermedad homocigota sin SOST, es decir, sin esclerostina con liberación de la estimulación osteoblástica. No se encontró aumento desproporcionado del contenido mineral óseo en huesos del cráneo al medir el cuerpo entero. Conocida la estimulación de la esclerostina en el osteoblasto para la formación del ligando del RANK, RANKL, al reducirse la esclerostina disminuye la producción de este ligando activador del osteoclasto, mientras que el sistema Wnt desinhibido por la menor concentración de esclerostina aumenta la producción de osteoprotegerina. Vale decir que la proporción RANKL/OPG disminuye y hay menor activación osteoclástica con menor resorción. Esto explica la resorción baja permanente que muestra la población tratada. Parte del estímulo de la formación podría explicarse con el aumento de la PTH. En comparación con el romosozumab, este estudio consideró dosis mayores, logrando una mayor

elevación de la densidad mineral ósea; en este estudio se tuvo en cuenta las mediciones del cuerpo entero y la evaluación de potenciales evocados auditivos. Luego de recibir blosomzumab por 52 semanas se suspendió el tratamiento y se constató al año una pérdida significativa de lo ganado quedando una ganancia del 7% en columna lumbar.

**Comentario del experto:** las drogas que estimulan la formación de tejido óseo son necesarias; quedará por probar si esta es útil en la reducción del riesgo de nuevas fracturas por fragilidad.

#### **What generates porosity in cortical bone?**

Lassen N, Andersen T, Thomsen J, Brüel A, Hauge E, Harving S, Eschen G, Delaisse JM. *Vejle Hospital, Lillebaelt Hospital, IRS, University of Southern Denmark, Aarhus University, Aarhus University Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Aalborg Hospital, Department of Plastic Surgery, Aarhus Hospital, Denmark.*

#### **Lilian Plotkin**

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

**Síntesis del trabajo:** el compartimiento cortical contribuye en forma significativa a la fortaleza del hueso. El aumento de la remodelación ósea con la edad lleva a una mayor porosidad del hueso cortical y compromete la habilidad del hueso para resistir a las fracturas. El objetivo de este trabajo es identificar las actividades biológicas que llevan a un aumento en la porosidad ósea.

El estudio se realizó con cortes de hueso humano, hechos en la dirección de los canales haversianos, de tal manera que se pudieran seguir secuencialmente los pasos del remodelado óseo. Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas para marcadores de osteoclastos

(TRAP y catepsina K) y osteoblastos (Runx2 y CD56), seguidas de la reconstrucción tridimensional de la distribución de osteoclastos y osteoblastos en la unidad de remodelación. Lo que encontraron es que, en la llamada fase de reversión, estaban presentes no solamente los precursores de osteoblastos (definidos como células positivas para Runx2 y CD56), sino también de los osteoclastos. Estas últimas células ejercerían resorción “secundaria” en las superficies laterales de los canales, ensanchándolos. Esto ocurre solo en las llamadas “superficies de reversión temprana”, cerca del cono de corte y no en las zonas tardías, donde solo encontraron osteoblastos y sus progenitores cubriendo el osteoide. En la presentación, los autores definen 3 etapas de la resorción ósea, una llamada primaria, caracterizada por la presencia de osteoclastos; la secundaria, en la cual los osteoclastos se intercalan con los osteoblastos y compiten por la misma superficie ósea, y la terciaria, a través de la cual se forman canales que se ramifican a partir de los canales haversianos, formando lo que llaman canales símil-Volkman.

Los autores concluyen que la fase de reversión de la remodelación del hueso cortical no representa simplemente la conversión de la resorción a la formación ósea. En cambio, aparece como una fase en la cual los osteoclastos y los osteoblastos compiten, determinando cuánto hueso se va a eliminar en los lados del canal de resorción y cuán rápido los osteoblastos van a reemplazar a los osteoclastos.

**Comentario del experto:** este es un trabajo interesante y provocativo. Hasta ahora, existía un consenso entre los “histomorfometristas”: los osteoblastos y los osteoclastos ocupan espacios separados y aparecen en forma secuencial en la unidad de resorción ósea. La presencia simultánea de los 2 tipos celulares crea la posibilidad de modular la formación y resorción interfiriendo o aumentando la comunicación entre osteoclastos y osteoblastos en la fase secundaria.



## SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

# UN PEZ CON ESCAMAS ÓSEAS

Ariel Sánchez\*

Centro de Endocrinología, Rosario

*Osteolepis* es un género extinto de celacantimorfos de aletas lobuladas del período Devónico. Vivieron en los lagos orcadianos del norte de Escocia.

Este pez medía menos de 20 cm de longitud, y tenía escamas cuadradas. Las escamas y las placas sobre la cabeza estaban cubiertas con una capa delgada de material óseo esponjoso, llamado cosmina. Esta capa contenía canales, los cuales estaban conectados a células sensoriales debajo de la piel. Los canales terminaban en poros sobre la su-

perficie, y su probable función era percibir las vibraciones en el agua.

La Figura 1 muestra un osteolepis fósil, del *Museum für Naturkunde*, de Berlín. La Figura 2 muestra un osteolepis tallado en hueso, contemporáneo.

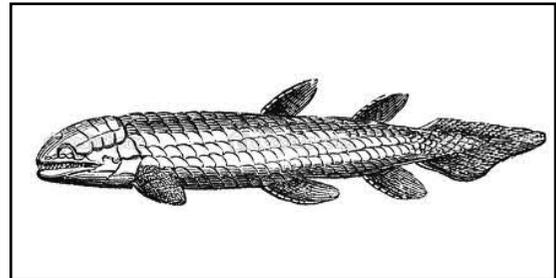
**Fuente:** Wikipedia

(Recibido: febrero 2014.

Aceptado: marzo 2014)



**Figura 1.** Osteolepis fósil.



**Figura 2.** Osteolepis tallado en hueso.

\* Correo electrónico: [asanchez@circulomedicorosario.org](mailto:asanchez@circulomedicorosario.org)

## SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

# OLAV BIJVOET. EL DESCUBRIDOR DE LOS BISFOSFONATOS

Emilio J. A. Roldán\*

Dirección Científica, Gador S.A., Buenos Aires, República Argentina

### Resumen

En memoria del Prof. Olav Bijvoet, fallecido el 2 de julio pasado, recordamos aquí sus contribuciones al entendimiento del valor terapéutico de los bisfosfonatos. Olav tempranamente comprendió la interrelación entre las células óseas y su modulación con bisfosfonatos para tratar diferentes enfermedades del metabolismo óseo. El pamidronato y el olpadronato fueron dos productos que aparecieron desde sus conceptos.

**Palabras clave:** Olav Bijvoet, bisfosfonatos, pamidronato.

### Summary

#### OLAV BIJVOET. THE DISCOVERER OF BISPHOSPHONATES

*In memory of Prof. Olav Bijvoet, who passed away last July, we hereby recall his main contributions to the understanding of the therapeutic value of bisphosphonates. Olav early grasped the interrelation between bone cells and its modulation with a bisphosphonate*

*in order to treat different bone diseases. Pamidronate and olpadronate where two products emerging from his concepts.*

**Key words:** Olav Bijvoet, bisphosphonates, pamidronate.

El 2 de julio pasado falleció en Harlem, Holanda, el profesor Olav Leonard Maria Bijvoet a los 85 años. Olav era médico internista; desarrolló gran parte de su vida profesional en la Universidad de Leiden de la cual se retiró como Profesor Emérito. Acerca de sus dotes personales y humanísticas -que eran muchas- me ocupé en una nota reciente.<sup>1</sup>

Entonces quisiera enfocar aquí el papel histórico que desempeñó Olav como descubridor de una familia de compuestos que hoy constituyen la opción más clásica de tratamiento para la osteoporosis, los bisfosfonatos.<sup>2</sup> Por supuesto, como con cada historia, solo puedo relatar los hechos personalmente percibidos y seguramente existirán detalles o

\* Correo electrónico: [eroldan@gador.com.ar](mailto:eroldan@gador.com.ar)



datos que escapan a mi conocimiento, pero creo que eso poco cambia la esencia del valor de Olav como médico e investigador.

Los bisfosfonatos son en realidad estructuras conocidas desde el siglo XIX, con la síntesis del etidronato por parte de Von Bayer.<sup>3</sup> Sí, el mismo químico que sintetizó la aspirina, probablemente el medicamento más consumido en la historia de la farmacia. Solo que para los bisfosfonatos no supo hallar un uso útil.

Años más tarde, obligados por la escasez de insumos durante la Segunda Gran Guerra, el etidronato se usó como un detergente industrial en los Estados Unidos, elaborado en las fábricas de la empresa Procter & Gamble. Casi naturalmente, a fines de los 50 se lo empezó a utilizar allí como un componente activo de pastas dentales, las que actualmente siguen exitosamente en el comercio.

Casualmente, reunidos en una mesa de café de un congreso médico europeo, en la década del sesenta, se encontraron estos químicos norteamericanos con el Dr. Herbert Fleisch de Suiza. Fleisch y el entonces joven Graham Russel del Reino Unido tenían desarrollado un primer modelo biológico experimental para el estudio del metabolismo óseo. En él utilizaron con éxito el etidronato de Procter & Gamble para modificar la calcificación ósea en animales de laboratorio. Los resultados eran estables pero el bisfosfonato no tenía aplicación clínica salvo, pensaron ellos, en condiciones de calcificaciones extraesqueléticas, litiasis renal y otras que consistían en utilizar positivamente lo que hoy conocemos como uno de los efectos adversos del etidronato, que es la disolución física de las matrices calcificadas.

Estos experimentos eran seguidos muy de cerca por Olav en Holanda, interesado en opciones para la enfermedad ósea de Paget, a la que él trataba con calcitonina,<sup>4</sup> toda una revolución para la época. La osteítis de Paget es una enfermedad en mosaico metabólico en la que ocurren focos de lisis junto con otros

de sobreformación ósea que le dan al hueso su aspecto radiológico característico. Olav entendió que el efecto de la calcitonina en Paget era algo más que un efecto analgésico especial y apoyó la concepción de modulación celular sobre el osteoclasto. En ese tiempo, el seguimiento de esta enfermedad se asociaba mayormente a las cifras elevadas de fosfatasa alcalina en plasma. La fosfatasa alcalina ósea proviene de la actividad formadora de hueso y cabía preguntarse por qué disminuía tan drásticamente al mejorar la enfermedad y en especial los focos líticos. Fue entonces Olav un pionero al contribuir a descifrar la actividad acoplada de la resorción y la formación óseas. Todo lo que disminuía la resorción disminuirá la formación y entonces un agente antiosteoclasto también disminuirá la formación y la expresión de fosfatasa alcalina. Lo mismo que la calcitonina, el etidronato resultó eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Paget,<sup>5</sup> solo que se lo seguía utilizando en forma parecida a los esquemas para descalcificación y con consecuencias adversas para el paciente cuando los tratamientos se prolongaban. Olav rescató entonces el hecho de que el mecanismo celular era independiente del mecanismo físico sobre la matriz calcificada y consiguientemente era cuestión de hallar un bisfosfonato de mayor potencia, capaz de modular las células a concentraciones inocuas para la matriz. Así Olav eligió el pamidronato, en su forma oral y en la inyectable, entre varias opciones a su alcance, y efectuó los primeros estudios con resultados muy convincentes.<sup>6</sup>

Ya avanzada la década de los 70, los usos del pamidronato se extendieron a varias condiciones osteolíticas o por exceso de resorción ósea y Olav decidió derivar sus investigaciones a la industria farmacéutica con la intención de posibilitar un medicamento formal. Luego de un largo tiempo de insistencia, en Europa le es finalmente aceptada su idea de un inyectable. Coincidentemente, en la Argentina, él se relaciona con Gador para contribuir al desarrollo de una forma oral. Finalmente, en

1987, ambas formulaciones salen al mercado con distinta suerte por sus factibilidades de patentes.

En esos años, Olav se interesó por el trastorno metabólico elemental de la osteoporosis aunque no tenía recursos tecnológicos específicos. En esa enfermedad existe un desequilibrio metabólico en el cual el ritmo de formación ósea no puede alcanzar al de resorción, con la consiguiente pérdida progresiva de masa ósea hasta debilitar los huesos. Siguiendo sus ideas, un medicamento osteotrópico desacopla al sistema celular óseo para luego de un tiempo volver a acoplarse fisiológicamente y en un nuevo nivel de equilibrio. Pues bien, los bisfosfonatos reducen la resorción en una proporción significativa; al cabo de un tiempo la formación ósea es también reducida pero en un nivel donde la formación puede equilibrarse con la resorción y entonces el balance metabólico se vuelve positivo, y el hueso se fortalece con los tratamientos prolongados. De esta manera se explica el motivo por el cual un reductor indirecto de formación ósea puede aumentar la masa calcificada total.

En esos años se sabía que las sales de flúor, también vigentes para el tratamiento de la osteoporosis, aumentan la masa ósea por un estímulo osteoblástico. Pero ese aumento se intentaba acoplar luego a un aumento exagerado de la resorción ósea y así provocaba daños microestructurales en el esqueleto, lo que hizo abandonar la práctica en los años siguientes. Se muestra entonces que un formador de hueso puede debilitarlo. Entonces, cuando las células óseas trabajan acopladas, el resultado es positivo y, cuando se desacoplan ya sea por una condición mórbida o un tratamiento, el resultado es negativo. Lógicamente años después aprendimos mucho más de la íntima relación entre clastos y blastos y cómo ambas líneas celulares cooperan con el osteocito para generar la calidad biomecánica del hueso. Pero desarrollar tales conceptos muchos años atrás fue tarea de innovadores. Olav preparó

pamidronato oral para que una Universidad de Bélgica (Lovaina), que disponía de uno de los primeros absorciómetros óseos en Europa, pudiera comprobar que efectivamente el pamidronato mejoraba la densidad mineral ósea del radio en pacientes con osteoporosis.<sup>7</sup> Allí nace toda la historia exitosa de los bisfosfonatos en el tratamiento de esta enfermedad que hoy todos conocemos.

Para ser justos, en los archivos de la ANMAT, en Buenos Aires, existe el legajo original del registro de pamidronato oral en la Argentina (1985-1986). Entre sus varias páginas figura la documentación presentada por los Dres. Günther Fromm y Carlos Mautalen, describiendo en un grupo de pocos pacientes el aumento de la densidad mineral ósea del radio, con un sistema absorciométrico pionero. Para mí ese es el testimonio más antiguo de la constatación del efecto de un bisfosfonato mediante la densitometría. Algo que hoy es lo más común, pero muy pocos saben de su antecedente argentino. Lamentablemente la publicación –que apareció en el número inaugural de *Osteoporosis International*–<sup>8</sup> se concretó con posterioridad a la de los investigadores belgas.

Ya cerca de su retiro profesional, en la década de los años 90, Olav desarrolló otro bisfosfonato, el olpadronato.<sup>9</sup> Este compuesto era más potente aún y además tenía propiedades diferentes, algunas de las cuales fueron publicadas por varios investigadores de nuestro país. El olpadronato resulta la expresión conceptual más afinada de los bisfosfonatos con grupos nitrógeno en su molécula, también esta una idea original de Olav. Pero, en efecto, decepcionado quizá con la forma de traslación de sus ideas a la industria, Olav prefirió volcar sus últimas ideas entre nosotros y nos decía: “...después de todo hemos compartido un sueño trabajando toda una vida con los bisfosfonatos”. De hecho, su última publicación de carácter científico la hizo cooperando con autores argentinos en la revista *Medicina (B Aires)*,<sup>2</sup> y fue artífice importante de la trans-



ferencia tecnológica de bisfosfonatos nitrogenados hacia Gador, haciendo del olpadronato casi un bisfosfonato argentino.

Olav se retiró de la Universidad de Leiden, pero dejó allí un equipo de trabajo que luego multiplicó sus proyectos y alcanzó liderazgo internacional. También dejó una impronta de médico práctico, junto al paciente, pero a la vez dedicado a la investigación pura y desinteresada. Tuvo ideas originales, desarrolló conceptos y produjo innovaciones fundamen-

tales. Quienes lo conocieron en sus años de médico saben de su honestidad y fortaleza para defender una medicina lógica y discutir con fiereza cuando consideraba a una afirmación contaminada por intereses. Fue entonces un rebelde excepcional, una persona íntegra y un modelo de médico en el más amplio sentido de la profesión.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: octubre 2014)

## Referencias

1. Roldán EJA. Falleció el descubridor del pamidronato y del olpadronato, Prof. Olav Leonard Maria Bijvoet. *Medicina (B Aires)* 2014; 74:425.
2. Bijvoet OL. Una vida con el bisfosfonato. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:5-9.
3. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4<sup>th</sup> ed. London: Academic Press; 2000.
4. Bijvoet OL, Jansen AP. Thyrocalcitonin in Paget's disease. *Lancet* 1967, ii:471-2.
5. de Vries HR, Bijvoet OLM. Results of prolonged treatment of Paget's disease of bone with disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP). *Neth J Med* 1974; 17:281-98.
6. Frijlink WB, Bijvoet OLM, Te Velde J, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet* 1979, i:799-803.
7. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinckx W, Depresseux G, Rombouts-Lindemans C, Huax JP. Non hormonal treatment of osteoporosis. *Brit Med J* 1983; 286:1648.
8. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1:129-33.
9. Schweitzer DH, Zwinderman AH, Vermeij P, Bijvoet OL, Papapoulos SE. Improved treatment of Paget's disease with dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Min Res* 1993; 8:175-82.

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

### ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

El artículo podrá ser redactado en **castellano** o en **inglés** y deberán ser enviados a [actualizaciones@osteologia.org.ar](mailto:actualizaciones@osteologia.org.ar).

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

#### **GUÍA DE PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Revistas**

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

#### **Libros**

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

#### **Congresos**

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

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

### **Sitios de internet**

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

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

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

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

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

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

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



## POLÍTICA EDITORIAL

### **Transferencia de Derechos de Autor**

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

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

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

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

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

## **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

### **ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA**

Manuscripts may be written in Spanish or in English and should be sent to [actualizaciones@osteologia.org.ar](mailto:actualizaciones@osteologia.org.ar).

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

#### **MANUSCRIPT SUBMISSION GUIDELINES**

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### **Journals**

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

### **Books**

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

### **Congresses**

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

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

### **Websites**

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

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

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

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

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

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

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



## PUBLISHING POLICY

### **Transfer of Copyright**

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

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

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

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

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

## ÍNDICE ACUMULADO

**VOL. 10, N° 1**  
**enero / abril 2014**

### **EDITORIAL / Editorial**

---

**Densitometría ósea por DXA: sobrevida asegurada**

*Bone densitometry by DXA: safe survival*

Diana C. González

7

### **CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology Education**

---

**Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario  
en la enfermedad renal crónica**

*Hungry bone syndrome associated to secondary hyperparathyroidism due  
to chronic renal failure*

Soledad Crucelegui, Guillermo Rosa Diez, Diego Serra, María Inés Ortiz, María Diehl

11

### **ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

---

**Efectos de la ingesta de cafeína materna en los niveles de cortisol materno  
y en la osificación endocondral de la prole**

*Effects of caffeine intake in mothers on maternal cortisol levels  
and offspring endochondral ossification*

Amanda Maria Sena Reis, Ana Cláudia Moura Batista, Natália de Melo Ocarino, Rogéria Serakides

20

### **COMUNICACIONES BREVES / Short Communication**

---

**Densidad de calcio de los alimentos lácteos  
clasificados según su densidad calórica**

*Calcium density from dairy foods classified according to their caloric density*

Florencia Botticella, María Verónica Cámpora, María Josefina Ferro,

Florencia Scibona, Julieta Villalba, María Elena Torresani

37



---

**SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section**

---

**El colmillo del narval***Narwhal's tusks*

Ariel Sánchez

42

---

**ACTUALIZACIONES / Reviews**

---

**Osteocitos mirando hacia arriba (o “La estructura ósea vista desde abajo”)***Osteocytes looking upwards (OR “bone structure watched from below”)*

José Luis Ferretti, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

43

---

**IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology**

---

**El receptor de la vitamina D en células de músculo esquelético***Vitamin D receptor in skeletal muscle cells*

Ana Paula Irazoqui, Ricardo Boland, Claudia Buitrago

81

**Diagnóstico de las calcificaciones vasculares  
por métodos radiológicos semicuantitativos***Diagnosis of vascular calcification by radiology and semiquantitative methods*

Guillermo Rosa Diez, María Soledad Crucelegui, Griselda Irina Bratti, María Diehl, Ana María Galich

82

---

**CONTROVERSIAS / Controversies**

---

**Controversias en la medición de 25-hidroxivitamina D***Controversies in measuring 25-hydroxyvitamin D*

Erich Fradinger

85

---

**CASUÍSTICAS / Case Reports**

---

**Hipofosfatemia e hiperfosfatemia espurias en una paciente  
con mieloma múltiple***Spurious hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a patient  
with multiple myeloma*

María Diehl, Carolina L. Carrizo, Dorotea Fantl, Graciela B. Jiménez

91

---

**COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments**

---

**Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate.***FASEB J 2011; 25: 3366-76.*

Carola B. Bozal

97

---

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors**

100

**VOL. 10, N° 2**  
**mayo / agosto 2014**

**EDITORIAL / Editorial**

---

**Relación médico-paciente en el tercer milenio**

*Physician-patient relationship in the third millennium*

Francisco Maglio

115

**Cafeína y salud ósea**

*Caffeine and bone health*

Fernando D. Saraví

119

**ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

---

**El 17 $\beta$ -estradiol y la testosterona protegen a las mitocondrias contra el estrés oxidativo en células del músculo esquelético**

*17 $\beta$ -estradiol and testosterone protect mitochondria against oxidative stress in skeletal muscle cells*

Anabela La Colla, Lucia Pronsato, Ana Carolina Ronda, Lorena Milanesi, Andrea Vasconsuelo\*, Ricardo Boland

122

**ACTUALIZACIONES / Reviews**

---

**Sarcopenia: enfoque clínico**

*Sarcopenia: clinical approach*

Silvina Mastaglia, Carlos Mautalen

136

**Niveles normales de vitamina D previenen/atenuan el envejecimiento cardiovascular, las enfermedades autoinmunes y el cáncer: ¿Realidad o ficción?**

*Normal vitamin D levels prevent/atenuate cardiovascular aging, autoimmune diseases and cancer: Fact or fiction?*

Adriana S. Dusso

152

**IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology**

---

**Resorción ósea en un modelo experimental para evaluación de cementos endodónticos en la zona de la furca de molares de rata**

*Bone resorption in an experimental model for assessing of endodontic cements in the furcation area of rat molar teeth*

Rubén A. Domínguez Pérez, Manuel López Rodríguez, Graciela Letechipia Vallejo

173

**Enfermedad de paget monostótica**

*Monostotic Paget disease*

María Lorena Brance

175



## **CONTROVERSIAS / Controversies**

---

### **Uso de marcadores de remodelación ósea en la práctica clínica**

*Bone turnover markers in clinical setting*

María Josefina Pozzo

177

## **CASUÍSTICAS / Case Reports**

---

### **Fractura vertebral dorsal secundaria a enfermedad de Paget**

*Spinal dorsal fracture secondary a Paget disease*

Luis Agustín Ramírez Stieben, Pablo Caballini, Alexis Ostinelli, Cristian Díaz,  
Pablo Toni, Mariana Negri, Domingo Cera

186

## **ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

---

### **Raquitismo hipofosfatémico familiar y esporádico: clínica y hallazgos moleculares**

*Familial and sporadic hypophosphatemic rickets: clinical and molecular findings*

Guillermo Alonso, Luisa Plantalech, Rodolfo Guelman, Sergio Gonzalez,  
María Redal, Hamilton Cassinelli, Titania Pasqualini

192

## **COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments**

---

### **Romozumab in postmenopausal women with low bone mineral density**

*N Engl J Med 2014; 370:412-20*

León Schurman

206

## **SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section**

---

### **Scrimshaw**

*Scrimshaw*

Ariel Sánchez

209

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

---

### **¿El mecanostato, un sistema autoregulado?**

Haraldo Claus-Hermberg

210

### **Respuesta a la carta “¿El mecanostato, un sistema autoregulado?”**

José Luis Ferretti, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

212

## **INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors**

216

**VOL. 10, N° 3**  
**septiembre / diciembre 2014**

**IN MEMORIAM / In Memoriam**

---

**En memoria del Dr. Ricardo Boland**

*In memory of Dr. Ricardo Boland*

Virginia Massheimer 231

**La contribución del Dr. Ricardo Boland en la creación y crecimiento de AAOMM**

*The contribution of Dr. Ricardo Boland on the creation and growth of AAOMM*

Rodolfo C. Puche 233

**EDITORIAL / Editorial**

---

**Hipercalcemia causada por granulomas inducidos por inyección de metacrilato: una nueva entidad de gravedad insospechada**

*Hypercalcemia secondary to methacrylate-induced granulomas: a new entity of unexpected severity*

María Josefina Pozzo 234

**ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

---

**Efecto diferencial del ácido zoledrónico sobre el hueso trabecular y cortical de ratas ovariectomizadas**

*Differential effects of zoledronic acid on trabecular and cortical bone in ovariectomized rats*

Mercedes Lombarte, Lucas Ricardo Brun, María Lorena Brance, Florencia Bues, Verónica Elina Di Loreto 238

**Efecto de la eritropoyetina sobre la fosfatasa ácida durante el daño producido por la isquemia reperusión en ratas**

*The effect of erythropoietin on acid phosphatase levels during ischemia reperfusion injury in rats*

Constantinos Tsompos, Constantinos Panoulis, Konstantinos Toutouzas, George Zografos, Apostolos Papalois 247

**Niveles de vitamina D en pacientes con fractura de cadera**

*Vitamin D levels in patients with hip fracture*

María Diehl, Andrea Beratarrechea, Javier Saimovici, Natalia Pace, Adriana Trossero, Gimena Giardino, Gastón Perman 254

**NOVEDADES / News** 264

**ACTUALIZACIONES / Reviews**

---

**Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto**

*Vitamin D in pregnancy: its importance for mother and fetus*

Ariel Sánchez 265

**Indefinición en el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y su impacto en la predicción del riesgo de ocurrencia**

*Indefinition in the radiological diagnosis of vertebral fractures and its impact in the prediction of their risk of occurrence*

Rodolfo C. Puche

270

**CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / *Consense Documents and Osteology Education*****Las caídas en el adulto mayor: factores de riesgo y consecuencias**

*The falls in the elderly: risk factors and consequences*

Eugenia Quintar, Fabiana Giber

278

**IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*****Apoptosis de osteoclastos inducida por bifosfonatos**

*Osteoclast apoptosis induced by bisphosphonates*

Natalia Escudero, Patricia Mandalunis

287

**Tomografía axial computarizada de cráneo: diferencias entre enfermedad ósea de Paget y displasia fibrosa**

*Computed tomography of the skull: differences between Paget's disease and fibrous dysplasia.*

Osvaldo Velán

289

**CASUÍSTICAS / *Case Reports*****Enfermedad de Paget poliostótica resistente a bifosfonatos tratada con denosumab: reporte de caso y revisión de la literatura**

*Polyostotic Paget's disease resistance to bisphosphonates treated with denosumab: case report and literature review*

Vanina Soledad Farías, María Belén Zanchetta

290

**COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*****Comentarios de trabajos presentados en la ASMBR 2014 discutidos por expertos, parte I**

Alicia Bagur, Ana María Galich, Beatriz Oliveri, Paula Rey, Lilian Plotkin

298

**SECCIÓN CULTURAL / *Cultural Section*****Un pez con escamas óseas**

*A fish with bony scales*

Ariel Sánchez

304

**Olav Bijvoet. El descubridor de los bisfosfonatos**

*Olav Bijvoet. The discoverer of bisphosphonates*

Emilio J. A. Roldán

305

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Information for Authors***

309

**ÍNDICE ACUMULADO / *Cumulative Index***

317

# Egresados y docentes del Primer Curso Universitario de Osteología AAOMM- IUEMHIBA 2013-2014





## **LLORAR**

Fue en la selva, en la amazonía ecuatoriana. Los indios shuar estaban llorando a una abuela moribunda. Lloraban sentados, a la orilla de su agonía. Un testigo, venido de otros mundos preguntó:

— ¿Por qué lloran delante de ella, si todavía está viva?

Y contestaron los que lloraban:

— Para que sepa que la queremos mucho.

Eduardo Galeano. El libro de los abrazos