

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 9, Nº 2 - mayo / agosto 2013

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



30 años de Investigación, Docencia y Asistencia



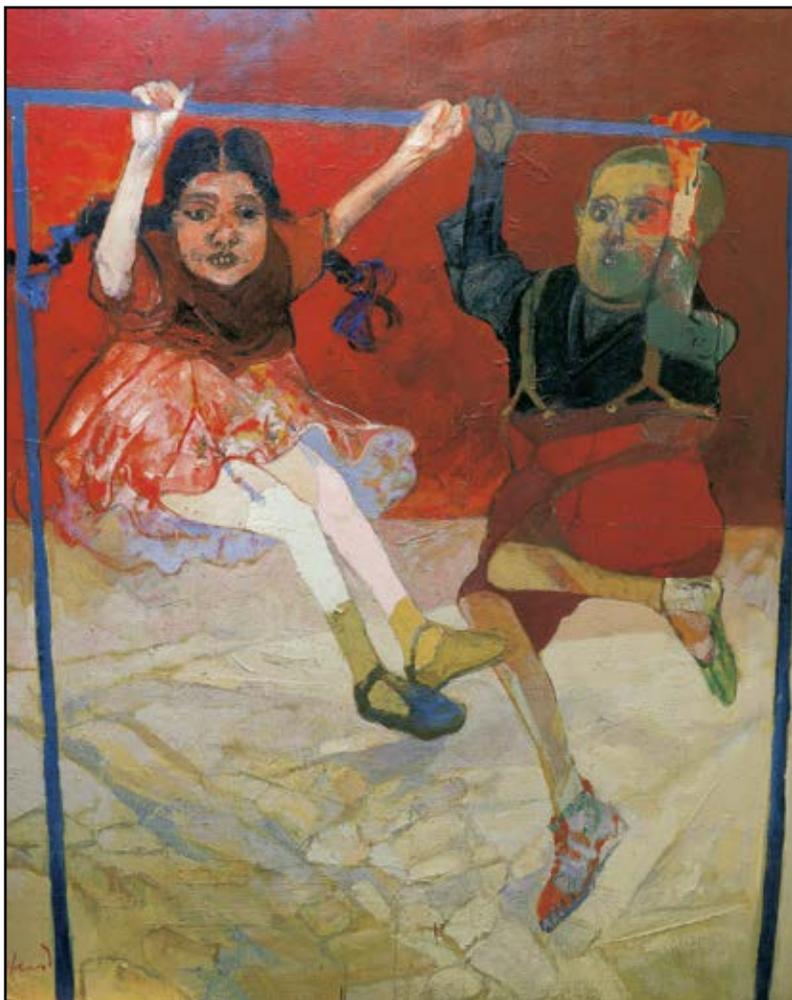
A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



Carlos Alonso
Niños colgados n°3, 1989
Óleo sobre madera, 160 x 125 cm
Agradecimiento al Archivo fotográfico
de la RO Galería de Arte (www.roart.com.ar)

VOL. 9, Nº 2
mayo / agosto 2013
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. 9, Nº 2

mayo / agosto 2013

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

www.osteologia.org.ar

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Directora: Luisa Carmen Plantalech

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

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

9 de Julio 1324, (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina

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

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

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

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

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

Actualizaciones en Osteología is the scientific body 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.

DIRECTORA

Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. editora-responsable@osteologia.org.ar

DIRECTORES ASOCIADOS

Lucas R. M. Brun

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

María Lorena Brance

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

CORRECTORA DE TEXTO

Prof. María Isabel Siracusa. maisiracusa@yahoo.com.ar

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology Adjunct Professor. 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)

Haraldo Claus Hermberg

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

Adriana Dusso

Investigador Senior. 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.

José Luis Ferretti

Director del Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y del CIUNR. Miembro del Committee of Scientific Advisors (CSA) de la International Osteoporosis Foundation (IOF, Lyon).

Carlos Mautalen

Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

José Luis Millán

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



Armando Negri

Profesor de Fisiología y Medicina. Profesor de la cátedra de postgrado en Osteología. Universidad del Salvador. Médico osteólogo y nefrólogo. Médico de Planta senior. Instituto de Investigaciones Metabólicas.

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

Assistant professor, Department of Anatomy & Cell Biology Adjunct Professor. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.

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. Córdoba, Argentina.

Helena Salerni

Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Médica especialista en Osteopatías Médicas. División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Julio Ariel Sánchez

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

Eduardo Slatopolsky

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

José R. Zanchetta

Director de la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral de la Escuela de Posgrado de la Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Director del Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Argentina.



**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2013**

Presidente

Dra. Ana María Galich

Vicepresidente

Dra. Virginia Massheimer

Secretaria

Dra. Elisa Isabel Cambiazzo

Tesorera

Dra. Marcela Morán

Vocales

Dra. Carola Bozal

Dra. María Lorena Brance

Dra. Mirena Buttazzoni

Dra. María Diehl

Dra. Gloria Rovai

Dra. Susana Morelli

Dra. Graciela Santillán

Dra. María Belén Zanchetta

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 9, Nº2, mayo / agosto 2013

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

**Fuentes de calcio, biodisponibilidad y salud ósea:
evidencias e interrogantes**

*Sources of calcium bioavailability and bone health:
evidence and questions*

María Luz Pita Martín de Portela

118

CONSENSOS Y EDUCACIÓN EN OSTEOLOGÍA / Consense Documents and Osteology Education

**Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención
y el tratamiento de la osteoporosis**

*Guidelines 2012 for the diagnosis, prevention
and treatment of osteoporosis*

León Schurman, Alicia Bagur, Haraldo Claus-Hermberg,
Osvaldo D. Messina, Armando L. Negri, Ariel Sánchez,
Claudio González, María Diehl, Paula Rey, Julieta Gamba,
Javier Chiarpenello, María Susana Moggia, Silvina Mastaglia.

123

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

**Disminución del riesgo de mortalidad
en pacientes tratados con bifosfonatos
luego de una fractura de cadera por osteoporosis**

*Bisphosphonate treatment and mortality
risk reduction after osteoporotic hip fracture*

María Diehl, Andrea Beratarrechea, Natalia Pace,
Javier Saimovici, Adriana Trossero, Gastón Perman, Luisa Plantalech

154

**Modulación por la hormona paratiroidea del ciclo celular
en células de adenocarcinoma de colon humano**

*Cell cycle modulation by parathyroid hormone
in human colon adenocarcinoma cells*

Natalia Calvo, Ana Russo de Boland, Claudia Gentili

165

**ACTUALIZACIONES / Reviews**

Los osteocitos como mecanosensores del hueso*Osteocytes as mechanosensors in bone*

Carola B. Bozal

176

Osteomalacia tumoral*Tumor-induced osteomalacia*

Silvina Mastaglia, Julia Somoza, Diana González, Beatriz Oliveri

194

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / Imaging in Osteology

Características de la red osteocitaria observadas por microscopía láser de barrido confocal*The osteocyte network by confocal laser scanning microscopy*

Carola B. Bozal, Angela M. Ubios

203

Densitometría ósea de cadera: artefacto*Hip bone densitometry: artifact*

Ariel Sánchez

204

Grave deterioro de la microarquitectura ósea inducido por desuso y denervación crónica*Severe bone microarchitecture deterioration caused by chronic denervation and disuse*

María Celeste Balonga, María Belén Zanchetta

205

CONTROVERSIAS / Controversies

Controversia sobre los niveles adecuados de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la Comunidad Médica Internacional*Controversy referred to the adequate vitamin D levels concerning bone health proposed by institute of medicine and the international medical community*

Silvina Mastaglia, Dana Z Watson, Beatriz Oliveri

207

CASUÍSTICAS / Case Reports

**Osteólisis multicéntrica no hereditaria con nefropatía:
reporte de un caso y revisión de la literatura**

*No hereditary multicentric osteolysis with nephropathy:
report of a case and review of the literature*

Leandro Ferreyra-Garrott, Gabriel Meneses, Luisa Plantalech

217

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

**Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment
of knee osteoarthritis: results of a double-blind,
randomised placebo-controlled trial**

Ann Rheum Dis 2013

María Lorena Brance

225

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

Deformaciones culturales en los huesos

Cultural changes in the bones

Ariel Sánchez

228

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Information for Authors

230



EDITORIAL / Editorial

FUENTES DE CALCIO, BIODISPONIBILIDAD Y SALUD ÓSEA: EVIDENCIAS E INTERROGANTES

María Luz Pita Martín de Portela

Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

La osteoporosis es un problema de salud pública del siglo XXI, vinculado al envejecimiento, cuya prevalencia se ha incrementado, especialmente en la mujer, por la mayor expectativa de vida de la población en general.

El hueso se renueva continuamente mediante un proceso adaptativo regulado por las hormonas y fuertemente dependiente de factores nutricionales, que condicionan la adquisición de masa ósea durante el crecimiento, su composición, las propiedades físicas y la magnitud de su pérdida, en mujeres posmenopáusicas y en la vejez. Por ello, la prevención deberá integrarse en un amplio marco de estrategias, una de las cuales es la alimentación equilibrada desde los primeros años de vida. Los nutrientes más estudiados son calcio, fósforo, magnesio, zinc y fluoruro, entre los minerales, y las proteínas y vitaminas C, D y K.

El aporte adecuado de calcio desempeña un papel fundamental, ya que es el mineral mayoritario del hueso. En la Argentina, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS, Argentina, 2006) ha corroborado en mujeres, entre 10 y 49 años, una alarmante deficiencia de ingesta de calcio, que no está ligada al nivel socioeconómico, sino a los hábitos alimentarios.¹ Esta deficiencia sería uno de los factores responsables de elevada incidencia de osteoporosis y fracturas en la edad adulta y senil. Por ello, es prioritario actuar a nivel de la prevención para mejorar la calidad de vida de los individuos y evitar altos costos en los sistemas de salud.

El calcio no es un mineral abundante en la mayoría de los alimentos habituales de la dieta occidental. Las principales fuentes son los lácteos, en los cuales se encuentra unido a la caseína del suero. Por ello, los productos descremados contienen la misma cantidad que los enteros; la manteca y la crema contienen mínimas cantidades y en los quesos las cantidades varían ampliamente de acuerdo con el proceso de elaboración.

Se debe tener en cuenta que la cantidad de nutrientes de un alimento determinada por métodos químicos convencionales no siempre indica la utilización que hace el organismo. Por dicho motivo, es importante tener en cuenta el concepto de *biodisponibilidad* que informa acerca de “la proporción del nutriente ingerido que puede ser digerido, absorbido y metabolizado o utilizado por el organismo para los fines que le son propios”. Los estudios de biodisponibilidad se dificultan, entre otros motivos, por los mecanismos homeostáticos del organismo. Por consiguiente, muchos métodos evalúan de forma general la absorción, la que se toma erróneamente como sinónimo de biodisponibilidad.²⁻⁴

El calcio es ionizado en el medio ácido del estómago, según sus características químicas. En el intestino interacciona con las secreciones digestivas y con los demás componentes de la dieta, formando complejos con constantes de estabilidad y solubilidad dependientes del pH intestinal, que condicionan la absorción.

Los factores que favorecen la solubilidad y la absorción son algunas proteínas, aminoácidos y péptidos, el ácido cítrico, la lactosa y algunos otros compuestos que forman complejos solubles o modifican el pH intestinal, manteniendo al calcio soluble en el intestino delgado y permitiendo que sea absorbido. La relación calcio/fósforo desempeña un papel muy importante en la biodisponibilidad del calcio ya que el exceso de fósforo forma fosfatos de calcio de baja solubilidad.

Los factores que disminuyen la absorción, por formación de complejos insolubles, son oxalato, fitato, ácidos grasos de cadena larga, fluoruro, fosfato, componentes de la fibra y cationes bivalentes que interaccionan por un mecanismo competitivo. Por dicho motivo, los vegetales como la espinaca, por su contenido de oxalato, y los cereales integrales, que contienen alta proporción de fósforo bajo la forma de fitato, disminuyen la absorción de calcio si se consumen conjuntamente con productos lácteos. Algunas especies animales, como los rumiantes son capaces de hidrolizar los fitatos por poseer una fitasa en la microflora intestinal, lo cual permite aumentar la biodisponibilidad de los nutrientes minerales. Este conocimiento se está aplicando a nivel industrial para aumentar la absorción de calcio en algunos productos elaborados, agregando fitasas.

Por otra parte, algunos alimentos vegetales (p. ej., los tubérculos) contienen carbohidratos complejos no digeribles, como inulina y oligofruktosa, denominados prebióticos, que estimulan el crecimiento de la microflora colónica produciendo ácidos grasos de cadena corta que favorecen la absorción de calcio. Esos compuestos presentan también efectos inmunitarios beneficiosos sobre la salud en la prevención del riesgo de enfermedades y están siendo utilizados para el desarrollo de ciertos alimentos funcionales.⁵

La evaluación de la biodisponibilidad del calcio no es fácil, por lo cual se debe recurrir a métodos de balance o de densitometría ósea. La absorción puede determinarse mediante metodología de balance o isótopos, radiactivos (⁴⁵Ca, ⁴⁷Ca), limitados a mujeres posmenopáusicas o varones adultos o estables (⁴²Ca, ⁴⁴Ca), que se pueden utilizar en adultos jóvenes, mujeres en edad fértil, niños y adolescentes. Existen algunos trabajos que determinan la absorción en ratas y otros que aplican la dializabilidad *in vitro*, proporcionando resultados que se pueden considerar aproximados al extrapolarlos al ser humano.

La absorción de calcio de leche entera, leche chocolatada, yogur, sucedáneos de la leche, queso y carbonato de calcio arrojó resultados entre 21 y 26% sin diferencias significativas entre las fuentes, determinada con ⁴⁵Ca en mujeres posmenopáusicas.⁶

La leche humana presenta una óptima biodisponibilidad del calcio para el niño lactante (entre 40-70%), por la presencia de factores potenciadores de la absorción. Por otra parte, en el caso de recuperación de niños desnutridos puede llegar al 80%. Sin embargo, la absorción del calcio es menor en los niños alimentados con fórmulas lácteas, por la diferencia cualitativa y cuantitativa en su composición (tipo de ácidos grasos, de proteínas y relación calcio/fósforo). Por dicho motivo se precisan mayores ingestas para lograr la misma retención que en los niños alimentados con leche materna.

El efecto inhibitorio de la fibra sobre la absorción de calcio se ha atribuido al efecto del pH, sobre la base de estudios *in vitro*. Sin embargo, los estudios de absorción de dietas altas o bajas en fibra, en individuos añosos con aclorhidria, utilizando ⁴⁷Ca y retención de calcio en



cuerpo entero, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en relación con individuos sanos (19,6 a 21% vs. 26%).⁷

El efecto inhibitorio del fitato de la soja fue comprobado en mujeres normales, utilizando soja, con alto o bajo contenido de fitato, intrínsecamente marcada con ⁴⁵Ca (30% vs. 41,4%).⁸

Los individuos lactovegetarianos son capaces de consumir calcio suficiente para mantener la masa ósea si incluyen lácteos en su dieta y vegetales como col, raíces y tubérculos, que presentan una absorción entre 41 y 65%, por contener baja cantidad de oxalato y sustancias promotoras de la absorción.^{9,10}

Existen otras fuentes de calcio no tradicionales que podrían aportar cantidades importantes. La cáscara de huevo está constituida en su mayor parte por carbonato de calcio y aporta cerca de 2 g de calcio/unidad. La evaluación de la absorción del carbonato de calcio en seres humanos y la absorción del calcio de la cáscara de huevo en ratas muestra que la absorción es elevada. La cáscara de huevo molida, con tratamiento térmico que asegure la inocuidad microbiológica, podría ser utilizada como un ingrediente de diversos productos elaborados, en los que no solo no altera las características organolépticas sino que contribuye a incrementar la ingesta de calcio.^{11,12}

El amaranto es un cultivo americano actualmente revalorizado, que aporta calcio entre otros minerales. Sin embargo, la harina integral del grano presenta factores antinutricionales en los tegumentos externos. La evaluación de la dializabilidad del calcio ha evidenciado que el proceso de fermentación del pan elaborado con una mezcla de harina de trigo y de amaranto, sumado al agregado de fitasas y promotores de minerales podría ser favorable para mejorar la biodisponibilidad mineral.¹³

El consumo de maíz nixtamalizado constituye un aporte importante de calcio en las regiones donde se lo consume habitualmente, como Centroamérica.^{14,15}

No existen indicadores bioquímicos de ingesta de calcio pero sí existe una adaptación del organismo a amplios rangos de ingesta, lo que dificulta la evaluación del estado nutricional, dando lugar a recomendaciones de ingesta que han ido variando de acuerdo con los criterios utilizados. Los efectos de la deficiencia de calcio tienen manifestaciones clínicas tardías que habitualmente se hacen evidentes por la baja masa ósea alcanzada durante el crecimiento y por la pérdida de masa ósea en las mujeres luego de la menopausia. Los criterios analizados para establecer las ingestas recomendadas en el último Documento (NAS 2010) han sido absorción de calcio, balance de calcio, salud esquelética, contenido mineral óseo, caídas y riesgo de fracturas.¹⁶ Se ha tenido en cuenta que la absorción en una dieta mixta, aplicando el método de balance, oscila entre 30-40% en el adulto; aunque puede ser mayor en niños y adolescentes y en mujeres jóvenes, presenta un amplio rango, atribuido a la diferente cantidad de grasa y de fibra en las dietas utilizadas. Por ello, las recomendaciones de ingesta de calcio hacen hincapié en la necesidad de intensificar las investigaciones sobre biodisponibilidad de calcio de distintas fuentes no tradicionales, con rangos amplios de ingesta y/o por períodos de tiempo prolongados, así como la necesidad de profundizar los estudios acerca de la validez de los indicadores bioquímicos.

Existen trabajos que evidencian relación entre la baja ingesta de calcio y la incidencia de preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo (HIE), ciertos cánceres (mamario, de colon, pólipos colorrectales, de próstata), enfermedades cardiovasculares e hipertensión, diabetes tipo II, síndrome metabólico (obesidad), algunas enfermedades inmunológicas e infecciosas (tuberculosis, influenza/infecciones del tracto respiratorio superior), funcionamiento neuropsicológico (autismo, función cognitiva, depresión). Sin embargo, esas patologías se descartaron como potenciales indicadores de adecuación nutricional para establecer las ingestas recomendadas de calcio.¹⁶

Por ello, el manejo nutricional preventivo de la osteoporosis debe considerar la deficiencia de calcio como uno de los factores de riesgo, para desarrollar al máximo la masa ósea durante la maduración esquelética y disminuir la pérdida ósea durante la etapa de pérdida del hueso. En relación con la dieta argentina contribuyen a acentuar el efecto del escaso aporte de calcio, la relación aumentada fósforo/calcio y factores nutricionales que afectan la excreción urinaria de calcio; los principales son el sodio, las proteínas y la cafeína.

La alimentación y su impacto en la seguridad alimentaria y nutrición de la población deben ser pilares fundamentales en el área de salud pública. La ingesta adecuada de calcio y de otros nutrientes es imprescindible para mantener la salud ósea y para prevenir otros problemas prevalentes como la obesidad y la hipertensión inducida por el embarazo. Para ello es indispensable disponer de datos actualizados y fiables de la composición de los principales alimentos que el país produce, consume, exporta o importa, mediante la actualización de las Tablas Nacionales y las Bases de Datos de Composición de Alimentos.

Sin embargo, el país presenta, en relación con este conocimiento, una situación deficitaria ya que no cuenta con una Base Nacional de Datos de Composición de Alimentos,¹⁷ cuyo desarrollo y mantenimiento no es fácil y resulta muy costoso. Las Tablas Argentinas de Composición de Alimentos precisan incorporar datos de contenido de calcio de los distintos quesos del mercado nacional,¹⁸ para no recurrir a datos “prestados” de tablas extranjeras, que no se corresponden con las denominaciones nacionales y además proporcionan datos no fiables cuando se estima la ingesta de calcio de encuestas nutricionales. Es imprescindible un trabajo conjunto coordinado desde el Gobierno Nacional entre las universidades, la industria de alimentos, instituciones provinciales y sociedades científicas de modo de generar la información que se requiere cumpliendo los requerimientos que aseguren la calidad de esa información y las normativas internacionales.

Referencias

1. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Buenos Aires, Argentina. Documento de Resultados. 2007: www.msal.gov.ar
2. Heaney RP, Recker RR. Estimation of true calcium absorption. *Ann Int Med* 1985; 103:516-21.
3. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 1999; 129:9-12.
4. Heaney RP, Weaver CM. Oxalate: effect on calcium absorbability. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:830-2.
5. Martin BR, Braun MM, Wigertz K, et al. Fructooligosaccharides and calcium absorption and retention in adolescent girls. *J Am Coll Nutr* 2010; 29(4):382-6.
6. Reeker RR, Aarti Bammi RD, Barger-Lux MJ, Heaney RP. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:93-5.
7. Knox TA, Kassarian Z, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Sanjeev A, Russell RM. Calcium absorption in elderly subjects on high- and low-fiber diets: effect of gastric acidity. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1480-6.
8. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:745-7.
9. Weaver CM, Plawecki KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (Suppl):1238S-41S.



10. Heaney RP, Weaver CM. Calcium absorption from kale. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:656-7.
11. Brun LR, Lupo M, Delorenzi DA, Di Loreto VE, Rigalli A. Chicken eggshell as suitable calcium source at home. 2013. *Int J Food Sciences and Nutr*. In press.
12. Ascar J, De Bortoff MA, Salinas E. Cáscara de huevo como suplemento cálcico en la alimentación humana. *La Alimentación Latinoamericana* 1993; 197:61-4.
13. Dyner L, Drago S, Piñeiro A, Sánchez H, González R, Valencia ME. Composición y aporte potencial de hierro, calcio y zinc de panes y fideos elaborados con harinas de trigo y amaranto. *Arch Latinoamer Nutr* 2007; 57:69-77.
14. Hambidge M, Krebs N, Westcott JL, et al. Absorption of calcium from tortilla meals prepared from low-phytate maize. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:84-7.
15. Castillo VKC, Ochoa MLA, Figueroa CJD, Delgado LE, Gallegos IJA, Morales CJ. Contenido de calcio en maíz nixtamalizado, según temperatura y concentración de hidróxido de calcio. *Arch Latinoamer Nutr* 2009; 59(4):425-32.
16. A. Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (editors); Committee to Review. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Food and Nutrition Board & Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, D.C.; 2010.
17. Sammán N, Pita Martín de Portela ML. Situación actual y perspectivas futuras de las tablas y base de datos sobre composición de alimentos en el marco de las redes LATINFOODS/ INFOODS. *Diaeta* 2010; 28(132):29-34.
18. Brun LR, Brance ML, Lupo M, Rigalli A. Relevamiento del contenido de calcio en lácteos de uso masivo. *Actual Osteol* 2012; 8(3):158-63.

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

GUÍAS 2012 PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS[^]

León Schurman,^{1*} Alicia Bagur,^{2*} Haraldo Claus-Herberg,^{3*} Osvaldo D. Messina,^{4*} Armando L. Negri,^{5*} Ariel Sánchez,^{6*} Claudio González,⁷⁺ María Diehl,^{8#} Paula Rey,^{5#} Julieta Gamba,^{4#} Javier Chiarpello,^{9#} María Susana Moggia,^{10#} Silvina Mastaglia^{11#}

1 Grupo de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (GIOMM), 2 Centro de Osteopatías Médicas "Dr. Carlos Mautalen", Buenos Aires, 3 Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán, Buenos Aires, 4 Servicio de Reumatología del Hospital Argerich, Buenos Aires, 5 Universidad del Salvador, Buenos Aires, 6 Centro de Endocrinología, Rosario, 7 Cátedra de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, 8 Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, 9 Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, 10 Sección Climaterio, División Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, 11 Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-UBA.

**Comité de Expertos designados por la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.*

+Asesor para la clasificación de la evidencia.

#Grupo de búsqueda y actualización bibliográfica.

Resumen

La osteoporosis es una patología en constante crecimiento y que afecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial. Las recomendaciones presentes son guías para el diagnóstico, la prevención y tratamiento pero no normas para las decisiones clínicas en pacientes individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones y pacientes individuales,

incorporando factores personales que trascienden los límites de estas guías y hacen al saber y al arte del médico. Como todo conocimiento médico científico deben ser revisadas y actualizadas periódicamente a medida que se adquieran nuevas, mejores y más efectivas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: osteoporosis, guías, prevención, diagnóstico, tratamiento

[^]Artículo publicado en *Medicina (B Aires)* 2013; 73:44-74. Se reproduce en *Actualizaciones en Osteología* por cortesía de la publicación original.



Summary

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS 2012

Osteoporosis is a constantly growing disease which affects over 200 million people worldwide. The present recommendations are guidelines for its diagnosis, prevention and treatment, but they do not constitute standards for clinical decisions in individual patients. The physician must adapt them to individual patients and special situations, incorporating personal factors that transcend the limits of these guidelines and are dependent on the knowledge and art of the physician. These guidelines should be reviewed and updated periodically as new, better and more effective diagnostic and therapeutic tools become available.

Key words: osteoporosis, guidelines, prevention, diagnosis, treatment

Con el objeto de revisar y ampliar las Guías elaboradas en el año 2007¹ la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis han incorporado a las mismas los últimos adelantos en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Todos los aspectos del cuidado de la osteoporosis y de sus complicaciones fueron revisados y descriptos con sus niveles de evidencia, expresando asimismo una serie de recomendaciones.

Las recomendaciones fueron clasificadas según las Guías de Prácticas Clínicas para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en Canadá, 2002.²

Epidemiología y costos

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial, presen-

tándola en la actualidad más de 200 millones de personas. Se calcula que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán.³

En los Estados Unidos aproximadamente el 40% de mujeres blancas y el 13% de hombres de 50 y más años de edad sufren por lo menos una fractura osteoporótica clínica en la cadera, la muñeca o la columna vertebral a lo largo de su vida.^{4,5}

Luego de una fractura de cadera, la tasa de mortalidad al año es en promedio 20%. Aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes, el 19% requiere cuidados domiciliarios y entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales.⁶ En la Argentina se han hecho algunos estudios sobre este tema: la mortalidad intrahospitalaria posfractura de cadera está en un rango de 5-10%; entre 7 y 33% de los pacientes fracturados murieron durante el año posterior a la fractura.⁷⁻⁹ También se ha comprobado mayor mortalidad en varones que en mujeres. Recientes trabajos demuestran que la mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aun pasando los 5 y 10 años.¹⁰

Datos demográficos generales

Si bien en la mayoría de los países de la región predomina la población mestiza, en la Argentina la composición racial es predominantemente blanca.

La expectativa de vida en nuestro país es actualmente de 77 años y se estima que llegará a 82 años para el 2050,¹¹ con lo cual la osteoporosis constituye un serio problema de salud, y será aún mayor en el futuro.

Prevalencia de osteoporosis y osteopenia

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Argentina una de cada 4 mujeres mayores de 50 años presenta densitometría normal, 2 tienen osteopenia y 1 osteoporosis.

Siguiendo las proyecciones antes mencionadas, para el 2025 se estima que habrá 3,3

millones de mujeres mayores de 50 años con osteopenia, y 1,65 millones con osteoporosis; cifras que aumentarán a 5,24 y 2,62 millones respectivamente para el 2050.⁴

Si bien la tasa de fracturas por fragilidad es más alta en los pacientes con osteoporosis, el número absoluto de fracturas es mayor en los pacientes osteopénicos.^{12,13}

Fracturas de cadera

En la Argentina la tasa media anual de fracturas de cadera es de 298 cada 100.000 mujeres mayores de 50 años, y 118 en varones.^{8,14-19} Esto implica una relación M/V de 2,5/1. De esta manera son más de 34.000 fracturas de cadera las que ocurren cada año en esta población, lo que representa un promedio aproximado de 90 fracturas por día.

En los países desarrollados la incidencia de fractura de cadera es máxima a la edad de 75-79 años.²⁰ Según el estudio más numeroso publicado en nuestro país, la edad promedio de los pacientes con fractura de cadera fue de 82 años en mujeres, y 79 años en varones; la mayoría de las fracturas ocurrieron durante el día y en la casa. Más del 40% de los pacientes habían sufrido fracturas previas.¹⁷

De acuerdo a las proyecciones, para el 2050 ocurrirán más de 63.000 fracturas de cadera en mujeres y más de 13.000 en hombres (casi el doble de los números actuales), implicando un considerable incremento en los costos en salud para el tratamiento de las mismas.³

Fracturas vertebrales

Se estima que solo una de cada tres fracturas vertebrales recibe atención clínica.⁵

Estas fracturas implican un importante factor de riesgo de futuras fracturas osteoporóticas a nivel vertebral y también en otros sitios anatómicos. El LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*), un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años o mayores, encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 16,2% en la Ar-

gentina.²¹ Estas fracturas aumentaban con la edad, y en la población de más de 80 años, una de cada cuatro mujeres tenía una fractura vertebral prevalente. Los dos factores de riesgo más importantes que este estudio develó fueron el antecedente de fractura y la pérdida de talla. La terapia hormonal de reemplazo se asoció con una reducción del 35% de probabilidad de tener una fractura vertebral, y otro factor protector fue la actividad física, con reducción del 27%.

Costos

Los gastos en salud atribuibles a las fracturas osteoporóticas en los EE.UU. rondan los 14 mil millones de dólares anuales.^{4,6} En Bélgica se calculan en 150 millones de euros anuales.^{20,22} A medida que crece la expectativa de vida aumenta la población añosa proclive a fracturarse, con lo cual los costos directos e indirectos relacionados con la osteoporosis serán mayores en el futuro a nivel mundial.

En la Argentina los costos directos del tratamiento de una fractura de cadera reciente se estiman para este año en 3.800 dólares estadounidenses, y los de tratar una fractura vertebral en 163 dólares, de modo que por año los costos del tratamiento de fracturas de cadera y vertebrales ascienden a 130 millones y 62 millones de dólares, respectivamente.⁴ Se calcula para el año 2050 un crecimiento del 13% de nuestra población, pero si consideramos solo a los mayores de 50 años, la población susceptible crecerá un 20%. Si consideramos que en el 2009 el número de habitantes era aproximadamente de 40 millones, con una relación V/M de 1/1,2, para 2050 la población aumentará a más de 53 millones (19,5 millones de personas mayores de 50 años).⁴

Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas

Cuando se evalúa a sujetos para descartar osteoporosis hay que considerar ciertos factores de riesgo que han sido ampliamente estu-



diados. Es importante tener presentes dichos factores, como así también enfermedades y medicamentos que causan secundariamente osteoporosis. La existencia de factores de riesgo surge de la información recabada en un

buen interrogatorio y un examen físico completo realizado durante la consulta médica.

Los factores de riesgo se enumeran en la Tabla 1; los más importantes se describen a continuación.²³

Tabla 1. Factores de riesgo de osteoporosis

Historia personal de fracturas
Antecedentes de fractura en familiares de 1 ^{er} grado
Enfermedades asociadas
Menopausia precoz (<40 años) o quirúrgica (<45 años)
Carencia de estrógenos en la premenopausia
Delgadez (IMC* <20) o trastornos en la conducta alimentaria
Ingesta de corticoides u otras drogas
Tabaquismo (>10 cigarrillos diarios)
Trasplante de órganos
Amenorrea primaria o secundaria
Inmovilización prolongada
Bajo consumo de calcio

*IMC: Índice de masa corporal: peso en kg/talla en m²

Sexo, edad y raza

La incidencia de fracturas osteoporóticas es mayor en las mujeres posmenopáusicas de raza blanca. La mayor parte de las investigaciones se han realizado en estas poblaciones; de todas formas mujeres y hombres de otras edades y razas también pueden verse afectados por la enfermedad.

Ciertas fracturas, como la fractura de cadera, que es la que presenta mayor morbi-mortalidad, se producen en edad avanzada. En nuestro país, el promedio de edad de los pacientes con este tipo de fractura ronda los 80 años en ambos sexos.¹⁷

Menopausia precoz y deficiencia de estrógenos en la premenopausia

El cese de la secreción estrogénica, cuando se produce en forma precoz (antes de los 40 años), y más aún cuando es abrupta, como sucede en la ooforectomía bilateral, lle-

va aparejada una pérdida importante de masa ósea. En estas circunstancias, está indicado un tratamiento preventivo con terapia hormonal de reemplazo hasta la edad fisiológica de la menopausia, para prevenir osteoporosis.²⁴ Las amenorreas prolongadas no hiperandrogénicas previas a la menopausia también producen un deterioro óseo que debe ser diagnosticado; el tratamiento de la enfermedad que causa el hipoestrogenismo beneficiará al hueso.²⁴

Delgadez

Hay que tener en cuenta el adelgazamiento extremo. Se considera que cuando el índice de masa corporal (IMC: kg/m²) es inferior o igual a 20, el sujeto es delgado y tiene un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis; en mujeres puede tomarse simplemente el bajo peso (<55 kg) como indicador de riesgo.²⁵

El interrogatorio debe abarcar los antece-

dentes de trastornos de la conducta alimentaria, ya que los pacientes con estas enfermedades no solo presentan delgadez extrema sino que también suelen tener hipoestrogenismo u otros trastornos hormonales, y disminución de la absorción de nutrientes que pueden afectar al hueso.

Historia de fracturas previas por traumas leves

Las personas con antecedente de fracturas por traumas leves (osteoporóticas) tienen un riesgo mayor de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas en el futuro. Estas pacientes posiblemente ya padecen la enfermedad sin diagnóstico. La disminución de 3 cm o más en la talla del sujeto y/o el aumento de la cifosis dorsal pueden orientar al médico hacia la presencia de aplastamientos vertebrales.

El antecedente de fractura en vértebras o huesos largos prácticamente duplica o triplica el riesgo de sufrir una nueva fractura.^{26,27}

Antecedentes familiares

Las pacientes cuyos familiares cercanos (como la madre o la abuela) han sufrido fracturas, principalmente de cadera, vertebrales o de muñeca, tienen un riesgo aumentado de padecer osteoporosis.²²

Sedentarismo

El ejercicio influye en forma positiva durante la etapa de crecimiento para aumentar la masa ósea; en la vida adulta favorece su mantenimiento. Es importante para conservar un tono muscular adecuado y mejorar los reflejos, factores que disminuyen la incidencia de caídas que predisponen a fracturas.²⁸

Tabaco

El riesgo de osteoporosis está aumentado en los fumadores. Esta población suele ser más delgada y tener menor actividad física, motivos que influyen negativamente sobre la masa ósea. También el tabaco actúa negativamente por múltiples mecanismos patogénicos.^{29,30}

Alto recambio óseo

Los niveles elevados de marcadores del recambio óseo constituyen un indicador de riesgo aumentado de fracturas, independientemente del valor de la DMO.^{31,32}

Corticoides

El uso de corticoides supone un sustancial riesgo para futuras fracturas, y este riesgo es en gran parte independiente de la DMO. El riesgo relativo (RR) para fractura vertebral es de 5,2 con dosis >7,5 mg de prednisona por día o equivalente, mientras que con dosis menores a ese valor umbral el RR es <5. Sin embargo, dosis tan bajas como 2,5 mg de prednisona aumentan el RR cuando los sujetos tratados se comparan con una población que no recibe corticoides. El aumento del RR es dependiente de la dosis y del tiempo de administración, y disminuye progresivamente cuanto más tiempo pasa desde la interrupción del corticoide, aunque los pacientes que han tomado corticoides alguna vez tienen un aumento del RR cuando se comparan con aquéllos que nunca los han recibido.^{1,33}

Si el paciente tiene alguna de las enfermedades que se enumeran en la Tabla 2, o si recibe algún medicamento de los que se detallan en la Tabla 3, debe ser estudiado para descartar la presencia de osteoporosis secundaria a dichas enfermedades o medicamentos. En estos casos la conducta a seguir es el tratamiento de la enfermedad de base en primer lugar y, de ser posible, reemplazar o disminuir la dosis del medicamento que produce el efecto adverso sobre el esqueleto.

Diagnóstico

Radiografía

Es útil para detectar fracturas vertebrales, debiendo ser indicada con este objetivo; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de osteoporosis (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas³⁹ (grado A).



Tabla 2. Enfermedades y hábitos que causan disminución de la densidad ósea²²⁻³⁴

Trastornos de la conducta alimentaria
Osteomalacia
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hipogonadismo
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia con trastornos del ciclo menstrual
Insuficiencia renal crónica
Litiasis renal, hipercalciuria
Enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas)
Síndrome de malabsorción
Enfermedad celíaca
Gastrectomía-Cirugía bariátrica
Artropatías inflamatorias crónicas
Mieloma múltiple
Enfermedades hematológicas crónicas
Neoplasias hematológicas
Diabetes tipo 1
Osteogénesis imperfecta
Tabaquismo
Alcoholismo
Inmovilización prolongada (más de 3 meses)
Neoplasias en general
SIDA

Tabla 3. Fármacos que causan disminución de la densidad ósea³³⁻³⁶

Corticoides a cualquier dosis
Hormona tiroidea a dosis supresivas de la TSH
Análogos de la GnRH
Antiandrógenos
Inhibidores de la aromatasa
Anticonvulsivantes
Anticoagulantes
Furosemida
Tiazolidindionas
Inhibidores de la bomba de protones
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Antipsicóticos de segunda generación
Litio

Clínicamente puede sospecharse la existencia de fractura vertebral cuando exista una pérdida documentada de 3 cm en la estatura o de 4-6 cm desde la talla recordada en la juventud, por lo que en estas situaciones puede estar justificada la realización de una radiografía de columna. La presencia de fracturas vertebrales permite realizar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas) y es un factor de riesgo para nuevas fracturas⁴⁰ (grado A).

La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la densidad mineral ósea.

Se deben solicitar radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil, o morfometría vertebral por DXA si la evidencia clínica es sugestiva de fractura vertebral. La radiografía debe ser leída por un observador entrenado, a fin de diferenciar las deformidades vertebrales mínimas debidas a fracturas de aquellas causadas por otras etiologías e informadas siguiendo un método de clasificación conocido, como el semicuantitativo de Genant.⁴¹

La técnica de DXA, en algunos equipos densitométricos, brinda la posibilidad de medir las dimensiones de las vértebras en proyección lateral con una sensibilidad similar a la radiología convencional y menor dosis de radiación. La técnica se conoce por su sigla en inglés: VFA (*Vertebral Fracture Assessment*). Tiene algunas limitaciones: es operador-dependiente, su costo en nuestro

país es mayor que el de la radiografía, está menos disponible, permite evaluar de T4 a L5 pero puede haber inconvenientes en la visualización de T4-6 (aunque las fracturas osteoporóticas suelen ser inferiores a T6).

Densitometría mineral ósea

En la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994.³¹ La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza.⁴²

A continuación se detalla la nomenclatura aceptada internacionalmente (DXA significa absorciometría dual de rayos X):

Nomenclatura

- DXA: en lugar de DEXA
- T-score: en lugar de T score, *t*-score, o *t* score
- Z-score: en lugar de Z score, *z*-score, o *z* score

En la clasificación se considera el T-score, que es el número de desvíos estándar por arriba o por debajo de la media de DMO normal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central (Tabla 4).

En la Tabla 5 se detallan las indicaciones y criterios para solicitar DMO consensuados en el Informe de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) en 2007.⁴³

Tabla 4. Clasificación de los valores de densidad mineral ósea, según el Comité de Expertos de la OMS⁴²

Normal: hasta -1,0
Osteopenia: inferior a -1,0 y hasta -2,5
Osteoporosis: inferior a -2,5
Osteoporosis grave: inferior a -2,5 más la presencia de fractura



Tabla 5. Indicaciones para la solicitud de una densitometría ósea (ISCD)

Mujer de edad mayor o igual a 65 años.
Mujer postmenopáusica menor a 65 años con factores de riesgo para fractura.
Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
Hombres de edad mayor o igual a 70 años.
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fractura.
Adultos con antecedente de fractura por fragilidad.
Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea.
En cualquier persona tratada o en la que se considera la posibilidad de tratamiento farmacológico para monitorear la eficacia del tratamiento.
En cualquier persona no tratada si la evidencia de pérdida ósea va a determinar un tratamiento.
Las mujeres que interrumpan un tratamiento con estrógenos.

DXA central para diagnóstico

Como ya se dijo, la OMS plantea como estándar de referencia para el diagnóstico de osteoporosis un T-score menor a -2,5.⁴²

El estándar de referencia para calcular ese T-score es la mujer blanca entre 20 y 29 años de la base de datos NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*).

Si bien en la Argentina hay datos de referencia nacionales para las marcas más difundidas de equipos densitométricos (Lunar, Hologic y Norland), se usa con frecuencia la base de referencia de población caucásica estadounidense.

El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años si el T-score es menor a -2.5 en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral. En algunas circunstancias puede utilizarse el radio 33%.

Nota: Otras regiones de interés en la cadera, incluyendo el área de Ward y el trocánter, no deberían usarse para diagnóstico.⁴³

La aplicación de estas recomendaciones

puede variar de acuerdo a requerimientos locales.

Sitios esqueléticos a medir

- Medir en todos los pacientes la cadera y la columna anteroposterior.^{43,44}

- Medir antebrazo en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo (grado C).

Columna

Esta comisión revisora recomienda:

- Usar L1-L4 para la medición de la DMO

- Usar todas las vértebras evaluables y excluir solamente las afectadas por artefactos o cambios estructurales locales. Si no se pueden utilizar cuatro vértebras, usar tres o dos.

- No utilizar la clasificación diagnóstica densitométrica en base a una sola vértebra lumbar.

- Si solo una vértebra es evaluable el diagnóstico debería basarse en otra área válida.

- Las vértebras anatómicamente anormales podrían excluirse del análisis si son clara-

mente anormales y no evaluables con la resolución del sistema; o hay más de 1.0 T-score de diferencia entre la vértebra en cuestión y las adyacentes.

- Cuando se excluyen vértebras, la DMO de las restantes se utiliza para calcular el T-score.

- La columna lateral no debería usarse para diagnóstico (grado C).

Cadera

- Utilizar el cuello femoral o el fémur proximal total (el que sea menor).

- La DMO puede medirse en cualquier cadera.

- Los datos para determinar si el T-score promedio de la cadera bilateral puede usarse para diagnóstico son insuficientes.

- Se puede usar la DMO promedio de la cadera (cuello femoral + trocánter / 2) para monitorear el efecto del tratamiento, pero es preferible el valor de la cadera total⁴¹ (grado C).

Cadera uni o bilateral

Numerosos estudios han demostrado diferencias pequeñas pero significativas en las densidades minerales óseas de ambos fémures proximales en sujetos individuales. En algunos casos las diferencias pueden llegar a ½ y hasta 1 desvío estándar, lo que haría cambiar la categoría diagnóstica e influiría en la decisión terapéutica (grado C).

Se recomienda incluir ambos fémures proximales en la evaluación inicial (grado D). Tanto para el seguimiento como para el diagnóstico, se debe usar el fémur con menor valor.⁴⁵

Se recomienda la medición de ambas caderas en sujetos con escoliosis.

Antebrazo

- Usar el radio 33% del antebrazo no dominante para diagnóstico. No se recomienda el uso de otras regiones de interés del antebrazo (grado C).

Informe de la DMO en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años

- Se prefieren los T-scores.

- Es aplicable la clasificación densitométrica de la OMS.

Contenido del informe de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años.

- Se prefieren los Z-scores, no los T-scores. Esto es particularmente importante en los niños. Un Z-score menor o igual a -2,0 se define como “por debajo del rango esperado para la edad” y un Z-score > a -2,0 como “dentro del rango esperado para la edad”. No puede diagnosticarse osteoporosis en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años solamente en base a la DMO.⁴³

DXA central para seguimiento

Esta comisión revisora recomienda la realización de densitometría para la evaluación de la eficacia terapéutica y la identificación de los pacientes no respondedores (grado A).

El intervalo del seguimiento debe establecerse sobre la base del estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Con el objetivo de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable:

- 1) En pacientes sin tratamiento: más de 2 años.
- 2) En el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis al primer año; en controles sucesivos, intervalo de 2 años.
- 3) En circunstancias excepcionales (por ejemplo, tratamiento con corticoides, trasplante): 6-12 meses (grado D).

Los sectores del esqueleto periférico no son apropiados para el seguimiento ni para el diagnóstico.⁴³

Cada centro de densitometría debería determinar su error de precisión y calcular el cambio significativo mínimo.



Datos clínicos importantes

1. Medir talla anualmente y evaluar la presencia de fracturas vertebrales (grado A).
2. Evaluar la historia de caídas en el año previo. Si las hubo, se debe realizar evaluación multifactorial del riesgo incluyendo la capacidad para levantarse de la silla sin usar los brazos⁴⁶ (grado A).

Laboratorio

Estudios iniciales

Esta comisión revisora recomienda efectuar los siguientes estudios iniciales de laboratorio en los pacientes con osteoporosis:

- Hemograma completo
- Calcio corregido (por albúmina o por proteínas séricas totales)
- Fosfatemia
- Creatininemia

- Calciuria
- Hepatograma
- Creatinina urinaria
- Fosfatasa alcalina sérica
- Proteinograma electroforético (en pacientes con fracturas vertebrales)
- 25-hidroxivitamina D; medir basal y luego de 3 meses de adecuada suplementación (grado D).

Otras determinaciones bioquímicas suelen ser necesarias para confirmar o descartar causas de osteoporosis secundaria (por ejemplo, cortisol sérico, TSH sérica, PTH sérica, etc.).

El aumento de los marcadores de remodelamiento óseo ha sido asociado con duplicación del riesgo de fracturas; esto es independiente de la DMO. Sin embargo, la utilidad de su medición para estimar el riesgo individual de fractura no es clara (Tabla 6).³¹

Tabla 6. Marcadores de formación y resorción ósea

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Osteocalcina	Piridinolina
Fosfatasa alcalina ósea	Desoxipiridinolina
Propéptidos carboxilo o aminoterminal del procolágeno tipo I	Telopéptidos carboxilo o aminoterminal del colágeno I (CTX sérico y urinario, y NTX urinario)

No deben ser considerados para diagnóstico de osteoporosis de acuerdo con la evidencia actual, pero sí para evaluar el recambio óseo en un paciente con osteoporosis; son útiles junto a los factores de riesgo para detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura (grado B) y fundamentalmente para evaluar precozmente la respuesta al tratamiento instituido³⁹ (grado B).

Es importante tener en cuenta los valores de referencia de los mismos, su variación con la edad, y el ritmo circadiano.

Un tema controvertido es el cambio que

debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento, este debería ser superior al valor de la diferencia crítica del marcador utilizado y se ha sugerido que debería considerarse buena respuesta al tratamiento si alcanza los valores de la población sana (mujeres premenopáusicas).³⁹ Se recomienda efectuar los controles bioquímicos siempre en el mismo laboratorio.

En conclusión, la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del ries-

go de fractura y de la respuesta terapéutica (grado B).

Se recomienda realizar estudios adicionales para descartar causas secundarias de osteoporosis en base a la evaluación clínica (grado D), y también medir 25-hidroxivitamina D (25OHD) en personas que van a recibir tratamiento farmacológico para osteoporosis, en personas con fracturas recurrentes o con pérdida ósea a pesar del tratamiento, en aquéllos con condiciones que afecten la absorción o acción de la vitamina D y sistemáticamente en los mayores de 65 años (grado D).

Evaluación del riesgo de fractura a 10 años

El FRAX™ es un algoritmo (calculador), diseñado para cuantificar el riesgo de fractura en los próximos diez años aplicable en poblaciones de distintos países y regiones geográficas, de ambos sexos, sin distinción de razas. A partir de un metaanálisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX®: sexo, edad, peso y talla (para el cálculo del índice de masa corporal, IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria y DMO de cuello femoral (opcional) expresado en T-score o Z-score con referencia a la población femenina de la encuesta NHANES III, aplicable también a los hombres. Seleccionando la opción que incorpora la DMO, el algoritmo deja de tener en cuenta el IMC y las otras causas de osteoporosis porque ya no contribuyen en la predicción del riesgo de fractura. Está ajustado para varios países, entre ellos la Argentina⁴⁷ (grado D).

Medidas generales de prevención de osteoporosis y fracturas

La prevención debe iniciarse con un estilo de vida adecuado desde la adolescencia y mantenido durante la adultez. Todas las recomendaciones enunciadas son verdaderamen-

te útiles en ese período y se basan en revertir los factores de riesgo que sean modificables, no tanto para la osteoporosis sino fundamentalmente para disminuir el riesgo de fracturas en edades más avanzadas. Se puede actuar sobre los hábitos de vida, de los cuales los más importantes se enumeran a continuación:

Ingesta de calcio

Se sugiere una dieta con un contenido adecuado de calcio. A partir de los 50 años la misma debe contener aproximadamente 1.200 mg de calcio por día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos, preferiblemente los que están fortificados con calcio, ya que contienen 40-100% más de calcio que los productos no fortificados. En caso de intolerancia a los lácteos se pueden utilizar las leches deslactosadas, o se pueden dar suplementos farmacéuticos de calcio, que deben ser indicados por el médico para evaluar la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de sal de calcio a utilizar⁴⁸ (grado D).

La suplementación con calcio ha demostrado un leve aumento en la DMO, pero no existe evidencia científica que avale su efecto en la disminución del riesgo de fracturas cuando se usa independientemente de la vitamina D. Esta falta de evidencia se debe en parte al diseño de los estudios y a la falta de cumplimiento por parte de los pacientes.⁴⁹⁻⁵¹

Otros nutrientes

Es importante asegurar un buen aporte proteico (1 g de proteínas/kg.día) y de otros nutrientes (vitaminas y minerales) (grado B).

Los pacientes con fractura de cadera que reciben suplementos proteicos presentan una menor hospitalización y una mejor recuperación funcional.⁵²

Actividad física

El ejercicio, a través de la actividad muscular, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y



estructura esquelética, para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura –aproximadamente el 5% de las caídas–. No importa qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos de acuerdo a las condiciones físicas.

Los ejercicios activos utilizando carga y contra resistencia (30 minutos por día) aumentan modestamente la densidad mineral axial (1-3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico (grado B).

Un metaanálisis de 16 estudios y 699 sujetos mostró una mejoría del 2% en la DMO lumbar en el grupo que realizaba ejercicio en comparación con el que no los hacía.⁵⁰

En pacientes ancianos, los ejercicios ayudan a disminuir la pérdida ósea atribuida al desuso, mejoran el equilibrio, aumentan la fortaleza muscular y finalmente reducen el riesgo de caída.^{53,54}

Exposición al sol / Vitamina D

La vitamina D se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas, se encuentra en muy pocos alimentos y su función es favorecer la absorción de calcio a nivel intestinal.

Para alcanzar buenos niveles de vitamina D la exposición solar en época estival debe ser corta, entre 15 y 20 minutos, y siempre fuera de los horarios pico de mayor radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben aumentarse. En jóvenes y adultos, la exposición puede ser de manos, cara, brazos o piernas a una cantidad de luz solar que lleve a un estado “suberitemal”, que equivale al 25% de la cantidad que causaría un leve tono rosado en la piel. Esta exposición debe repetirse 2

o 3 veces por semana. Cabe destacar que las pantallas y protectores solares disminuyen o bloquean (dependiendo de su graduación) la síntesis de vitamina D.

En algunos casos es aconsejable que el médico indique una suplementación con vitamina D, sobre todo en las personas mayores de 65 años que permanecen adentro de su casa la mayor parte del tiempo o a residentes de hogares para la tercera edad o a personas con enfermedades cutáneas⁵⁵⁻⁵⁷ (grado B).

La medición de los niveles séricos de la 25-hidroxivitamina D es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D⁵⁸ (grado B). Su monitoreo en pacientes con osteoporosis debe realizarse a los tres meses de una adecuada suplementación (800-2.000 UI/día); grado B.

Se considera como nivel sérico “óptimo” de 25-hidroxivitamina D al mayor de 30 ng/ml.⁵⁹

Los suplementos con vitamina D y calcio aumentan la DMO en mujeres posmenopáusicas.⁶⁰⁻⁶²

Dosis de 800 UI/día de vitamina D en combinación con 1.000 mg diarios de calcio reducen el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes de edad avanzada institucionalizados⁵⁷ (grado B).

Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han demostrado su acción protectora sobre la fuerza muscular, el equilibrio y el riesgo de caída.^{58,63,64}

También se ha señalado el aumento de la supervivencia en los pacientes suplementados con vitamina D.⁶⁵

Cuando se administran los suplementos en forma diaria, las vitaminas D₂ y D₃ tienen una potencia equivalente.⁶⁶ Si dicha administración es intermitente (mensual, bimestral o trimestral), como la vitamina D₃ tiene mayor vida media que la vitamina D₂, se recomienda su elección⁶⁷ (grado B).

Tabaco

Como ya se mencionó, el tabaquismo es un factor de riesgo que ha sido validado por

múltiples estudios, demostrando que aumenta el riesgo de fracturas y por lo tanto debería ser evitado (grado B). El mecanismo exacto no es claro pero podría estar relacionado al aumento del metabolismo de los estrógenos endógenos o a efectos directos del cadmio sobre el metabolismo óseo. No se han realizado estudios prospectivos para determinar si cesar de fumar reduce el riesgo de fracturas, sin embargo un metaanálisis demostró que existe un mayor riesgo de fracturas en fumadoras actuales *versus* exfumadoras.⁶⁸

Alcohol

El excesivo consumo de alcohol debe ser evitado ya que es un factor de riesgo para fracturas⁶⁹ (grado B). El mecanismo es multifactorial, e incluye: predisposición a las caídas, deficiencia de calcio y enfermedad hepática crónica. Esta última, además, predispone a la deficiencia de vitamina D.

A las mujeres posmenopáusicas en riesgo de osteoporosis se les debería recomendar no consumir más de 7 bebidas alcohólicas por semana (1 bebida = 120 ml de vino = 30 ml de licor = 260 ml de cerveza).

Prevención de caídas

Las caídas aumentan el riesgo de fracturas y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos añosos.⁷⁰ Suelen asociarse a causas modificables o corregibles, como las que a continuación se detallan:

a. Sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes que puedan enlentecer los reflejos o afectar la coordinación neuromuscular

b. Trastornos de la visión.

c. Obstáculos en la casa como alfombras, cables sueltos, falta de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, mala iluminación, etc.

d. Animales domésticos.

Un efectivo régimen de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas (grado B).

Los individuos de edad avanzada que residen en instituciones para la tercera edad presentan un riesgo mayor de caerse.⁷¹⁻⁷⁴

La medicación que reciben habitualmente debe ser evaluada todos los años para identificar aquéllas que pudieran resultar perjudiciales en la prevención de caídas⁷⁵⁻⁷⁷ (grado B).

Se recomienda realizar ejercicios bajo supervisión, por lo menos 2 veces por semana⁷⁸ (grado D).

Protectores de caderas

Los protectores de cadera son dispositivos externos que colocados sobre la zona de la cadera, absorben el impacto de las caídas y reducen el riesgo de fracturas de fémur proximal. El dispositivo está compuesto por almohadillas revestidas en material semirrígido, habitualmente plástico, y colocadas en bolsillos de una trusa fabricada para tal fin. Están diseñados para ser utilizados durante el día en sujetos añosos o que viven en hogares de ancianos, que caminan o realizan actividades con alto riesgo de caídas. Sería ideal que se usaran en todo momento, incluso de noche, para evitar las caídas que se producen al levantarse de la cama.

Se han observado resultados positivos en algunos estudios, pero no en todos, como así también una pobre adherencia.⁷⁹⁻⁸⁴

Los protectores de cadera deben ser considerados en pacientes que han presentado una fractura de cadera previa, delgados o debilitados, con antecedente de caídas y con factores de riesgo para caídas (hipotensión ortostática o dificultad en el equilibrio), tengan o no osteoporosis (grado B).

Recomendaciones del Comité de Expertos para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas

Consideraciones generales

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Si bien se han identificado numerosos factores



de riesgo además de la osteoporosis –y de la DMO–, como el sexo, la edad, antecedentes personales de fracturas (vertebrales y no vertebrales) y antecedentes de fractura de cadera en familiares cercanos, la acción de estos agentes está dirigida a la osteoporosis mejorando la masa y también la estructura ósea.^{26,85} Los lineamientos de estilo de vida, ingesta adecuada de calcio, niveles aceptables de vitamina D y actividad física aplicables a la población en general constituyen una recomendación estándar paralelamente a la eventual intervención farmacológica para la prevención de fracturas óseas en pacientes con alto riesgo de sufrirlas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis.

Las recomendaciones para iniciar el tratamiento farmacológico resulta de una compleja ponderación de la relación costo-beneficio del mismo basado en estimaciones del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica, la efectividad de los medicamentos para reducir ese riesgo, los efectos indeseables y el costo de los mismos, las consecuencias sobre la salud, la calidad de vida y económicas de las fracturas y la realidad socioeconómica y recursos de salud de cada país.²²

No disponemos en la Argentina de los datos suficientes para dar una respuesta integral a todos los considerandos del párrafo anterior. Las recomendaciones que proponemos para iniciar tratamiento se basan en las estimaciones del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. Utilizando el calculador FRAX, cuyas características ya fueron mencionadas, en su versión ajustada –aunque aún no validada– para nuestro país, es posible estimar el riesgo combinado de fracturas osteoporóticas (cadera, vertebral clínica, húmero y muñeca) a 10 años. La medida (umbral) de riesgo que determina la recomendación de considerar el tratamiento es un “equivalente” al riesgo correspondiente a quien ya tuvo una fractura osteoporótica. Este proceder se sustenta en que

el antecedente personal de fractura osteoporótica es el factor de riesgo de mayor peso y por sí solo amerita considerar la necesidad de tratamiento. El umbral de tratamiento no es por lo tanto un valor fijo sino que aumenta con la edad.

Por cuanto el acceso al calculador FRAX solo es *online*, lo que por diversos motivos no siempre es posible, adjuntamos un anexo con unos cuadros que indican cuáles son las combinaciones de factores que superan el riesgo umbral para distintas edades de mujeres de 50 o más años. En la confección de los cuadros no se consideraron los corticoides, ya que son tratados en un apartado especial, ni el peso, la talla y las condiciones clínicas asociadas a osteoporosis pues son irrelevantes cuando se incluye la DMO en el calculador (ver el Apéndice 1).

La actual disponibilidad de una considerable cantidad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas, con distintos mecanismos de acción para mejorar la fragilidad ósea, aumentó la oferta terapéutica pero también aumentó la complejidad en la toma de decisiones. Esto último es la consecuencia de que los fármacos han mostrado variable efectividad para prevenir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, ventajas y desventajas en determinados contextos clínicos, distintos efectos adversos, beneficiosos en la prevención adicional de otras enfermedades de gran interés clínico, efectos residuales beneficiosos variables al suspenderlos, como características sobresalientes que los distinguen además de diferentes costos. La elección del fármaco y el tiempo de tratamiento con el mismo es pues el resultado de una ponderación de todos estos factores entre el médico y el paciente informado de los mismos.²²

Esquema de tratamiento inicial recomendado por esta Comisión de Expertos

1) No se debe iniciar tratamiento sin que el paciente tenga niveles adecuados de vitamina D. Se consideran niveles adecuados de

vitamina D a los valores de 25OHD sérica superiores a 30 ng/ml (grado B).

2) Se debe recomendar una ingesta de calcio superior a 1 g diario por vía alimentaria o a través de suplementos farmacológicos (grado D).

3) El tratamiento inicial es siempre con una sola droga que se administra en general por vía oral, salvo casos excepcionales en que se puede utilizar la vía parenteral (grado A).

4) Agentes de inicio:

Los bifosfonatos por vía oral de administración semanal deben ser ingeridos con un vaso de agua media hora antes del desayuno y los de administración mensual una hora antes del desayuno, no debiendo el paciente acostarse luego de su ingesta.

Si de antemano se conoce que el paciente no tiene buena tolerancia digestiva o no cumple correctamente con los tratamientos orales, se puede indicar la vía endovenosa.

El ranelato de estroncio debe ingerirse diluido en medio vaso de agua, alejado 2 horas de las comidas; puede ser tomado antes de acostarse por la noche.

En pacientes con osteoporosis grave y fracturas el fármaco de primera elección puede ser la teriparatida.

5) El seguimiento de los pacientes debe hacerse evaluando los parámetros bioquímicos de recambio óseo con intervalo de 3 a 6 meses, la ocurrencia de fracturas clínicas y radiológicas con examen radiológico anual de columna dorsal y lumbar en perfil y la DMO con intervalos no menores a 1 año para asegurar que los eventuales cambios densitométricos superen el mínimo cambio significativo (ver el Apéndice 1).

6) Si no hay mejoría (definida como normalización de los parámetros bioquímicos, ausencia de fracturas e incremento de la DMO) el médico generalista deberá derivar el paciente al especialista.

Pacientes que reciben corticoides

Los corticoides son la causa más importante de osteoporosis y fracturas osteoporóticas iatrogénicas.⁸⁶⁻⁸⁹

Las fracturas pueden ocurrir temprano (dentro de los 6 a 12 meses) luego del inicio de la corticoterapia, antes de registrarse cambios significativos en la DMO, lo que sugiere que ocurren efectos estructurales óseos deletéreos no captados por la densitometría.⁹⁰

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de fractura asociado al tratamiento corticoideo: edad avanzada (>60 años),⁹¹ delgadez,⁹² enfermedades que motivan el tratamiento corticoideo,⁹³ fractura prevalente, dosis actual y acumulativa de corticoides.⁹⁴

Es útil medir la talla del paciente y obtener una radiografía del raquis al comienzo del tratamiento para documentar fracturas vertebrales, el tipo de fractura más frecuente en estos pacientes.

La medición de la DMO tiene poca sensibilidad para identificar a los pacientes en riesgo, aunque el seguimiento de sus cambios es útil para determinar la efectividad del tratamiento instituido para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides. También sirve para monitorear el impacto óseo de la corticoideoterapia, si se optó por una conducta expectante. En este último caso se recomienda repetir la DMO a los 6 meses de iniciado el uso de los corticoides, y considerar tratamiento en caso de registrarse un descenso mayor al cambio mínimo significativo.

De las consideraciones que anteceden se recomienda iniciar tratamiento a los pacientes que presentan alguno de los factores de riesgo de fractura mencionados y en quienes se prevé un tratamiento con corticoides por más de 3 meses a dosis mayores de 7,5 mg de prednisona diarios o equivalente.⁸⁸ Es controvertido si deben tratarse mujeres en edad fértil. Todos los pacientes deben recibir suplementación de calcio (1.200 mg/día) y vitamina D (800-1.200 UI/día).

Los bifosfonatos son el tratamiento de primera línea para prevenir las fracturas osteoporóticas por corticoides.⁹³ El alendronato y el risedronato reducen el RR en un 40%.^{93,95}

El aumento promedio de la DMO inducido



por los bifosfonatos es menor que en los pacientes con osteoporosis primaria (3,9% en raquis y 0,6% en cuello femoral en 2 años).⁹⁵

Es controvertida la duración del tratamiento. Idealmente debería ser concomitante a la de la corticoterapia, pero la duración de los ensayos no pasa de 2 años y los corticoides potencian el riesgo de osteonecrosis maxilar asociado a los bifosfonatos.⁹⁶

Una alternativa a los bifosfonatos la constituye la teriparatida, que en un ensayo aleatorizado comparativo con alendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 90%.⁹⁷

Las drogas aprobadas en la Argentina para su uso en el tratamiento de la osteoporosis figuran en el Apéndice 2, donde se explican sus efectos beneficiosos y también sus principales efectos colaterales.

APÉNDICE 1

Calculador de niveles de riesgo de fractura osteoporótica en mujeres que no tuvieron fractura previa, de acuerdo al T-score en cuello femoral y factores de riesgo clínico

La probabilidad promedio que tiene una mujer que ya sufrió una fractura osteoporótica de sufrir otra fractura osteoporótica mayor (cadera, radio, húmero y vertebral clínica) en los próximos 10 años según el calculador FRAX⁴⁷ ajustado para Argentina está especi-

cado para las distintas edades en los respectivos cuadros. Por ejemplo, una mujer de 50 años tiene un riesgo de 2,3% mientras que otra mujer de 70 años tiene un riesgo de 16%. Recomendamos iniciar tratamiento farmacológico osteoactivo en esos pacientes, y por lo tanto consideramos a ese nivel de riesgo como referencial para la toma de decisiones en los demás pacientes que no sufrieron una fractura. Introduciendo el valor de DMO (T-score de cuello femoral) y la ausencia o presencia de otros factores de riesgo clínico para estimar el riesgo de fractura de mujeres sin antecedentes personales de fractura, se identificó en las celdas correspondientes a las posibles combinaciones con las letras **a** y **c** (riesgo menor y mayor, respectivamente). Algunas combinaciones que aplicaban para la letra **a** superaban ese riesgo si se asociaban otros factores de riesgo, lo que se consigna con la letra **b**. Los pacientes identificados como **b** y **c** tienen, pues, un riesgo *equivalente* al de una mujer de la misma edad que ya experimentó una fractura osteoporótica, y en consecuencia también se recomienda que reciban tratamiento. Hacemos notar que no se tuvieron en cuenta entre los factores de riesgo el peso, la talla (por lo tanto tampoco el IMC), ni el ítem “osteoporosis secundaria” pues por defecto no son tenidos en cuenta cuando se ingresa la DMO en el calculador. Tampoco se considera aquí el uso de corticoides, que fue tratado en un apartado especial de esta Guía.

	50 años: 2,3% a 10 años					60 años: 6,7% a 10 años				
No. factores										
Ninguno	c	a	a	a	a	c	c	a	a	a
Fx. padres	c	c	c	a	a	c	c	c	a	a
Artritis reumat.	c	c	a b	a	a	c	c	a b	a	a
Tabaq. o alcohol.	c	c	a b	a	a	c	c	a b	a	a
T-score	-4	-3	-2,5	-1	0	-4	-3	-2,5	-1	0

	65 años: 13% a 10 años				70 años: 16% a 10 años					
No. factores										
Ninguno	c	a	a	a	a	c	a	a	a	a
Fx. Padres	c	c	c	a	a	c	c	c	a	a
Artritis reumat.	c	c	a b	a	a	c	a b	a	a	a
Tabaq. o alcohol.	c	c	a b	a	a	c	a b	a	a	a
T-score	-4	-3	-2,5	-1	0	-4	-3	-2,5	-1	0

	80 años: 20% a 10 años				
No. factores					
Ninguno	c	a	a	a	a
Fx. Padres	c	c	c	a	a
Artritis reumat.	c	a b	a	a	a
Tabaq. o alcohol.	c	a b	a	a	a
T-score	-4	-3	-2,5	-1	0

Fx padres: antecedente de fractura de cadera en la madre y/o el padre.

Alcoholismo: ≥ 3 unidades de alcohol por día (1 unidad = 8-10 g de alcohol, equivalente a 300 ml de cerveza, 150 ml de vino, 35 ml de bebida espirtuosa).

a: nivel inferior al umbral; c: igual o superior al umbral; b: la combinación de dos de los siguientes factores: artritis reumatoidea, tabaquismo y alcoholismo supera el umbral, aunque no lo supera cada uno de ellos individualmente.

b y c: considerar tratamiento farmacológico (grado B).

APÉNDICE 2

Efecto antifracturario de los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 7)

Como ya se mencionó, la elección del fármaco depende de varios factores, pero la calidad de la evidencia del efecto antifracturario es un atributo fundamental que necesariamente debe ser contemplado.

Tabla 7. Clasificación de los fármacos aprobados por las autoridades regulatorias nacionales para la prevención de fracturas osteoporóticas, según sus efectos sobre el remodelado óseo

Anticatabólicos (reducen el remodelamiento): bifosfonatos, tratamiento hormonal de reemplazo (THR), raloxifeno, calcitonina, denosumab.

Anabólicos (aumentan el remodelamiento pero con un saldo positivo a favor de la formación): teriparatida.

De acción mixta (desacoplan el proceso de remodelación reduciendo la resorción y aumentando la formación): ranelato de estroncio.



Bifosfonatos

En mujeres posmenopáusicas reducen significativamente la ocurrencia de fracturas vertebrales, persistiendo algunas discrepancias relativas a sus efectos en la prevención de las fracturas no vertebrales.²²

- Alendronato: reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de muñeca y cadera en ~50% en tres años en pacientes con una fractura vertebral previa⁹⁸ (grado A).

Administrado durante 4 años en pacientes sin fractura vertebral previa la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas es de 44%⁹⁹ (grado A).

La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en pacientes sin fractura previa ha sido estimada en 30% en un metaanálisis que incluye 5 estudios aleatorizados¹⁰⁰ (grado A).

Luego de 5 años de tratamiento, la continuación del mismo por otros 5 años redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 45% comparado con los pacientes que previamente habían recibido el tratamiento activo pero que no continuaron el mismo. La reducción absoluta del riesgo fue de 2.4% debido al escaso número de casos con fracturas¹⁰¹ (grado A).

Fue necesario un análisis *post hoc* para encontrar una reducción significativa de las fracturas no vertebrales¹⁰² (grado C).

- Risedronato: reduce las fracturas vertebrales (41%) y no vertebrales (39%) en 3 años.^{103,104} El efecto se observa ya a los 6 meses y persiste en los estudios prolongados a 5 años^{105,106} (grado A).

Disminuye en un 40% el riesgo de fractura de cadera en mujeres entre 70 y 79 años, pero no demostró ser efectivo para reducir este tipo de fracturas en las mayores de 80 años seleccionadas por criterios clínicos¹⁰⁷ (grado B).

- Ibandronato: reducción del riesgo de fracturas vertebrales de ~50% en 3 años¹⁰⁸ (grado A). Estudios de metaanálisis eviden-

ciaron una reducción significativa también de las fracturas no vertebrales¹⁰⁹ (grado A).

- Ácido zoledrónico: reducción del riesgo de fracturas vertebrales (70%), no vertebrales (25%) y de cadera (41%) en 3 años¹¹⁰ (grado A).

En una población compuesta por ambos sexos que recibieron ácido zoledrónico dentro de los 90 días posteriores a sufrir la primera fractura de cadera se observó una reducción del 46% de nuevas fracturas de vértebras y de 27% de fracturas no vertebrales, pero no hubo una reducción significativa de nuevas fracturas de cadera en 1,9 años¹¹¹ (grado A).

Terapia hormonal de reemplazo

El tratamiento combinado de estrógenos (E) + progesterona (E conjugados + acetato de medroxiprogesterona) reduce las fracturas clínicas vertebrales en 35% y las de cadera un 33%. El tratamiento con E solos (histerectomizadas) reduce las fracturas vertebrales clínicas en 36% y las de cadera en 35%^{112,113} (grado A).

Teriparatida

Su aplicación por 21 meses reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 65% y la de fracturas no vertebrales en un 53%. No fue posible evaluar el efecto sobre el riesgo de fractura de cadera por la baja incidencia de las mismas^{114,115} (grado A).

Puesto que su eficacia y seguridad solo han sido estudiadas por un período de 21 meses de tratamiento activo su utilización ha sido aprobada por un período máximo de 24 meses por las autoridades regulatorias de Europa y EE. UU. En la Argentina está aprobada para una utilización no mayor a 18 meses.

Ranelato de estroncio

Disminuye las fracturas vertebrales (41%), no vertebrales (16%) y de cadera (36%) luego de 3 años de tratamiento^{116,117} (grado A).

Una extensión y combinación de los ensayos de investigación clínica primarios a 5 años evidenció que el efecto antifractorario se mantuvo durante ese lapso¹¹⁸ (grado A).

En un grupo de pacientes correspondiente al brazo de tratamiento activo que continuó con la medicación por tres años más (8 años en total) en un diseño de estudio abierto, la incidencia de fracturas fue similar a lo observado en ese grupo durante el ensayo de investigación clínica original¹¹⁹ (grado B).

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El raloxifeno es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente¹²⁰ (grado A).

La eficacia del raloxifeno en la prevención de fracturas no vertebrales se ha demostrado en análisis *post hoc*, para pacientes con fracturas vertebrales prevalentes severas, con disminución del 47% en el riesgo relativo¹²¹ (grado B).

Calcitonina

Una dosis de 200 U/día por vía nasal demostró ser eficaz para reducir en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales, no observándose dicho efecto en otro tipo de fracturas¹²². No fueron efectivas dosis menores o mayores (grado A).

Denosumab o inhibidor del RANK ligando

Es una medicación de reciente aprobación para el tratamiento y prevención de la osteoporosis.

Con una dosis de 60 mg subcutánea cada 6 meses durante tres años se observó una disminución de fracturas vertebrales en un 68%, de fracturas no vertebrales en un 20% y de fracturas de cadera en un 40%¹²³ (grado A).

Efecto de los agentes farmacológicos utilizados para la prevención de fracturas ósea sobre la DMO y los marcadores de remodelación ósea

Los efectos sobre la DMO y los marcadores de la remodelación ósea constituyen un objetivo secundario registrado en todos los ensayos aleatorizados que evaluaron los fármacos utilizados para prevenir la incidencia de las fracturas óseas.

Todos aumentan la DMO en un 2-5 % y 4-10 % de promedio en la cadera y en el raquis, respectivamente, durante el tiempo estudiado (3 a 5 años) pero con una gran variabilidad individual. El monitoreo de la DMO durante el tratamiento puede orientar cualitativamente sobre la respuesta y adherencia al tratamiento, pero debido a evidencias de que existen diferencias de la relación de la DMO y el riesgo de fractura para los distintos fármacos y que la relación entre la reducción del riesgo de fractura y los cambios de la DMO no es lineal –excepto para el ranelato de estroncio–, el monitoreo de la DMO no siempre refleja el cambio de riesgo de fractura durante el tratamiento.¹²⁴⁻¹²⁶

Los marcadores de remodelación ósea se mueven en consonancia con la clasificación que le corresponde a la medicación utilizada. Todos descienden con los antirresortivos, todos aumentan con teriparatida, mientras que el ranelato de estroncio promueve un divorcio entre los marcadores de resorción (telopéptidos séricos, *crosslaps* N terminales urinarios) que descienden, y los de formación (fosfatasa alcalina óseo específica, osteocalcina, propéptidos del colágeno), que aumentan. La magnitud de la respuesta de los marcadores en la dirección esperada según el tratamiento dentro de los 3-6 meses tiene cierto valor predictivo del aumento de la DMO en grandes poblaciones, pero debido a la gran variabilidad biológica y analítica de los marcadores los cambios deben ser grandes para que superen el “mínimo cambio significativo” y tengan significación clínica.



A pesar de estas limitaciones, los cambios en estos parámetros han influenciado la sugerencia de continuar con bifosfonatos al discontinuar el tratamiento con teriparatida con el objetivo de preservar la mejoría de la DMO obtenida con ese tratamiento, a pesar de que la frecuencia de fracturas vertebrales es la

misma en quienes recibieron alendronato y en quienes no lo recibieron.¹²⁷

La Tabla 8 resume los efectos sobre la DMO y los marcadores bioquímicos de los distintos medicamentos aprobados para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en la Argentina.

Tabla 8. Terapéutica de la osteoporosis. Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fractura; medicamentos aprobados en la República Argentina (en números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas).

Droga:	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	PTH ₍₁₋₃₄₎	Denosumab
DMO columna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
DMO fémur	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Marcadores óseos	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑↓	↓	↓↓
Fracturas vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	68
Fracturas femorales	27	↔	↔	50	40-60	↔	41	36*	↔	40
Fracturas no vertebrales	↔	47**	↔	48	27	69***	25	16	53	20

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato. IBN: ibandronato. ZOL: ácido zoledrónico. Sr: ranelato de estroncio. PTH₍₁₋₃₄₎: teriparatida. ↑: Incremento. ↓: Disminución. ↔: Sin variación significativa.

(*) En pacientes mayores de 74 años y con T-score en cuello femoral <-3,0; estudio TROPOS, ref. 116.

(**) En pacientes con severas fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE, ref. 121.

(***) En pacientes con T-score en cuello femoral <-3,0; estudio BONE, ref. 108.

Seguridad: efectos adversos de los fármacos utilizados en la prevención de fracturas y tratamiento de la osteoporosis

TRH

Cáncer de mama: si bien los datos de la literatura son contradictorios, las evidencias de los más recientes estudios de cohorte y metaanálisis de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no indican un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pos-

menopáusicas tratadas con E por 5 años.^{128,129}

El riesgo es más elevado en mujeres tratadas con una combinación de E + progesterona (P) variando el RR entre 1,24 y 1,8 según los estudios.¹³⁰⁻¹³³ Estos datos estadísticos de estudios de cohorte y ECA se refieren a mujeres tratadas en relación a los síntomas relacionados con el déficit de E, por lo general en los primeros años de instalada la menopausia (la indicación más habitual). En ese contexto se estima que un RR de 1,7 repre-

senta un exceso de 5 a 10 casos de cáncer de mama por 1.000 mujeres tratadas durante 5 años.¹³⁴

Accidente cerebrovascular: la THR aumenta el riesgo de ACV isquémico (RR: 1,31) estimándose un riesgo atribuible de 4,5 casos adicionales por 1.000 en 5 años.¹³⁵⁻¹³⁷

Tromboembolismo venoso: el estudio WHI encuentra un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso de un 32% para E solo y algo mayor para el tratamiento combinado de E + P. En la franja de 50-59 años de edad el riesgo atribuible de casos adicionales es de 2/1.000 y 5/1.000 mujeres en 5 años tratadas con E y E+P, respectivamente.^{138,139} El uso de E transdérmicos no aumenta este riesgo.¹⁴⁰

En virtud de estos potenciales efectos adversos se recomienda administrar THR en el período posmenopáusico temprano, por no más de 5 años, a mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama ni antecedentes tromboembólicos y que manifiesten síntomas menopáusicos relacionados al déficit de estrógenos.

Raloxifeno

Aumento del riesgo de ACV fatal (RR: 1.49) y tromboembolismo (RR: 1,44).¹⁴¹

Bifosfonatos

Intolerancia gastrointestinal

Referido como epigastralgia, gastritis, reflujo esofágico, esofagitis y duodenitis (~10%)

Es una de las principales causas de discontinuación del tratamiento. Su patofisiología es desconocida. Desde el punto de vista anatómico las erosiones esofágicas se localizan en el extremo proximal a la unión del epitelio escamocolumnar, mientras que en el estómago éstas son más frecuentes en la curvatura mayor. Se postula que la inhibición de la vía del mevalonato por los bifosfonatos nitrogenados afectaría la reparación de la mucosa gástrica y también debilitaría la barrera hidrofóbica de la mucosa gástrica.¹⁴² Aquellos pacientes que refieren intolerancia gastroin-

testinal o que presenten cualquier condición médica que contraindique la administración de los bifosfonatos por vía oral, serían potenciales candidatos para recibir esta medicación por vía intravenosa.

Inflamación ocular

El uso de bifosfonatos está relacionado al desarrollo de inflamación ocular inespecífica tal como uveítis, iritis y conjuntivitis, siendo su incidencia del orden del 0,046-1%.¹⁴³ Dichas inflamaciones generalmente se resuelven después de un breve curso de corticoides, sugiriéndose interrumpir la administración del bifosfonato durante el tratamiento. Se debe evitar o administrar los bifosfonatos con cautela en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades oculares inflamatorias o uveítis.

Reacción de fase aguda

Se produce entre 24 a 72 horas después de la primera administración de cualquier bifosfonato intravenoso.¹⁴⁴ Entre 20 y 40% de los pacientes que reciben un bifosfonato por vía intravenosa por primera vez experimentan una reacción de fase aguda que se manifiesta como un síndrome pseudogripal caracterizado por mialgias, febrículas y artralgia, el cual es autolimitado. Comúnmente se resuelve dentro de los tres días posteriores a la administración del bifosfonato, disminuyendo en las aplicaciones sucesivas. Generalmente el cuadro no se repite (o es mucho más atenuado) en sucesivas aplicaciones del medicamento e.v. Se postula como posible mecanismo de producción del mismo un incremento de citoquinas proinflamatorias tales como TNF α , las cuales son responsables de generar una respuesta de reacción de fase aguda.

Deterioro de la función renal

Después de la administración intravenosa de un bifosfonato se estima que aproximadamente el 50% de la dosis administrada será incorporada al hueso mientras que una cantidad no estimada será excretada, sin meta-



bolismo intermedio previo, por vía renal (por filtración y secreción en el túbulo proximal). Se recomienda evitar el uso de bifosfonatos de administración oral en aquellos pacientes con un filtrado glomerular <30 ml/minuto debido a la falta de datos sobre seguridad clínica en pacientes en estadio 4-5 de enfermedad renal crónica, definida por una tasa de depuración de creatinina <30 ml/minuto. Para la administración de un bifosfonato por vía intravenosa se recomienda determinar o estimar el *clearance* de creatinina antes de la aplicación (también debería ser superior a 30 ml/min), asegurar una adecuada hidratación y un tiempo de inyección o infusión apropiado.^{144,145}

Osteonecrosis de mandíbula relacionada al uso de bifosfonatos

Se define como osteonecrosis de mandíbula (ONM) a un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6 a 8 semanas en un paciente previamente tratado con bifosfonatos y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada¹⁴⁶.

Se asocian al desarrollo de ONM: 1) *factores coexistentes*: corticoides y agentes citotóxicos, 2) *factores de riesgo independientes*: obesidad y tabaquismo y 3) *factores concomitantes*: diabetes. Se identifica como factor desencadenante cualquier procedimiento invasivo de la cavidad oral como extracciones dentarias (comunicado en más de la mitad de los casos), enfermedad periodontal, traumatismo local e implantes dentarios.¹⁴⁷

La incidencia de ONM es relativamente baja en pacientes con diagnóstico de osteoporosis tratados con bifosfonatos (incidencia de $<1,2/100$ 000 pacientes-año para risedronato y $<0,5-2.5/100.000$ pacientes-año para alendronato). Prevención: A) Todo paciente que esté por iniciar tratamiento para osteoporosis con bifosfonatos debe realizar previamente un control odontológico. B) El paciente debe ser instruido para una adecuada higiene bucal. C) Los procedimientos invasivos

en la cavidad bucal deben estar limitados a aquellos casos en donde los procedimientos conservadores no son apropiados o efectivos para restablecer la salud bucal. D) El paciente con sospecha de ONM debe ser derivado al odontólogo para realizar la evaluación y tratamiento correspondientes. E) Es controvertido aún si se debería suspender la administración del bifosfonato durante el tratamiento de la ONM, debido a la vida media prolongada que tiene esta medicación en el hueso¹⁴⁵ (grado D).

Fracturas atípicas

En los últimos años se observó un incremento de la prevalencia de las fracturas atípicas femorales (subtrocantéricas y diafisarias), o de pelvis y sacro en pacientes tratados por tiempo prolongado con bifosfonatos.¹⁴⁸ Éstas son precedidas por dolor puntual en la zona ósea afectada meses o semanas previas a la fractura, siendo usualmente simples u oblicuas, bilaterales y de lenta consolidación. Radiográficamente se caracterizan por engrosamiento de la cortical y un trazo de fractura en pico observándose en la mayoría de los casos fractura por estrés del lado contralateral a la misma altura. Comorbilidades como artritis reumatoidea y diabetes mellitus y comedificaciones como corticoides, inhibidores de la bomba de protones, administración simultánea de dos antirresortivos y el uso prolongado del bifosfonato han surgido como posibles factores predisponentes para el desarrollo de fracturas atípicas. Se sugiere: 1) Interrumpir la administración de bifosfonatos, 2) pesquisar la presencia de fracturas por estrés contralateral a través de métodos por imagen como resonancia magnética o centellograma óseo, 3) tratamiento ortopédico adecuado, y 4) reiniciar tratamiento para osteoporosis con un agente anabólico¹⁴⁹ (grado D).

Calcitonina

Puede producir rinitis, sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, náuseas, vómitos, mareos, rubor facial acompañado de sensación de calor.

Ranelato de estroncio

En uno de los más importantes ECA (SOTI) hubo una mayor frecuencia de náuseas y diarrea en el grupo tratado (6,1%) que en el placebo (3,6%) durante los primeros tres meses. Se comunicaron casos aislados de síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, eosinofilia y síntomas sistémicos, anomalías en el hepatograma y deterioro de la función renal ocurridos dentro de la 8 primeras semanas de iniciado el tratamiento.^{150,151} La frecuencia de esta complicación es baja (1 cada 70.000 usuarios).

Teriparatida

En el primer ECA la incidencia de náuseas, astenia, decaimiento y cefaleas fue mayor en el grupo tratado (7%).¹¹⁴ Un aumento transitorio de la calcemia postinyección de observó en el 11%. Se registran casos aislados de hipercalcemia persistente en cuyo caso se recomienda suspender la ingesta de calcio; si la hipercalcemia no se corrige se debe suspender el tratamiento con teriparatida.

Es particularmente importante antes de iniciar tratamiento descartar la presencia de hiperparatiroidismo primario o secundario. No se aconseja la indicación de teriparatida en pacientes que han tenido radioterapia, pues ésta aumenta el riesgo de desarrollar un osteosarcoma.

Denosumab

Los efectos adversos más frecuentes en ECA fueron eczema (3% vs. 1,7% en placebo) y flatulencia (2,2 % vs. 1,4% en placebo).¹⁵² Denosumab es un fármaco de reciente libe-

ración en el mercado por lo que el verdadero perfil de seguridad aún no está definido. Además de los potenciales efectos adversos óseos, relacionados a su potente acción antiresortiva, la vigilancia sobre denosumab está orientada también a otras áreas como infecciones, cáncer, inmunidad, dado sus efectos pleiotrópicos por tratarse de un anticuerpo que interfiere la vía de señalización RANK / RANKL/ OPG que regula numerosos procesos biológicos, además de su protagonismo en la homeostasis ósea.¹⁵³

Conflicto de Intereses: León Schurman ha recibido honorarios de Servier como disertante. Ariel Sánchez ha recibido honorarios de Servier, Gador, Novartis, GlaxoSmithKlein y Spedrog Caillon como disertante. Alicia Bagur ha recibido honorarios de GlaxoSmithKlein como disertante. Armando Negri es asesor de Laboratorios Casasco. Osvaldo Messina ha recibido honorarios de GlaxoSmithKlein, Pfizer, Servier y Lilly. Javier Chiarpenello ha recibido honorarios de Servier, Serono y Spedrog Caillon como disertante. Paula Rey ha recibido honorarios de Servier como disertante. María Diehl ha recibido una beca educacional de Servier. El resto de los autores no declara conflicto de intereses.

La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad profesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y sociedades científicas que consensuaron y redactaron estas Guías.

Bibliografía

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. *Actual Osteol* 2007; 3:117-36; y *Rev Arg Osteol* 2007; 6:27-42 (doble publicación).
2. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the



- diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Ass J* 2002; 167:S1-34.
3. Salica D, Buceta A, Palacios S, et al. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2010; 9:4-44.
 4. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5:1-6.
 5. Harvey N, Earl S, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. En: Favus MJ, founding editor, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6th edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p 244-8.
 6. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22:465-75.
 7. Cipitria JA, Sosa MM, Pezzotto SM, Puche RC, Bocanera R. Outcome of hip fractures among elderly subjects. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:530-4.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-21.
 11. CELADE. América Latina: Población por años calendario y edades simples 1995-2005. Boletín Demográfico N° 66. CEPAL; Santiago (Chile), 2000.
 12. Siris E, Chen Y-T, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-12.
 13. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int* 2008; 19:615-23.
 14. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, et al. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3:211-8.
 15. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4:332-5.
 16. Bagur A, Rovai G, López Giovanelli J, et al. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol* 2009; 5:81-7.
 17. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
 18. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de fractura de cadera en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3:267.
 19. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int* 2010; 21:1803-7.
 20. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-33.
 21. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, et al. The prevalence of vertebral deformity in Latin-American countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20:275-82.
 22. Body J-J, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010; 21:1657-80.
 23. Black DM. The role of clinical risk factors in the prediction of future risk. *J Clin Densitom* 1999; 2:361-2.

24. Lindsay R. Osteoporosis. Estrogens and SERMS. En: Rosen CJ, editor principal. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 7th edition. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2008, pp 234-6.
25. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al. Identification of high risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1921-8.
26. Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-39.
27. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999; 10:214-21.
28. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 47:M599-M604.
29. Salica D. Osteoporosis inducida por tabaco. *Rev Arg Osteol* 2003; 2:20-9.
30. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decrease intestinal calcium absorption. *J Bone Mineral Res* 1999; 14:215-20.
31. Reid DM. Can high bone turnover markers identify osteopenic postmenopausal women at risk of future fracture? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:570-1.
32. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2004; 4:50-63.
33. Messina OD, Somma LF, Tamborenea MI, et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. *Rev Arg Osteol* 2006; 5(2):24-31.
34. Crncevic Z, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998; 2:79-92.
35. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11:637-59.
36. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2):541-7.
37. Schwartz AV, Selimeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidindiones use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3349-54.
38. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-53.
39. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. (Comité de Redacción en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208:1-24.
40. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Murski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2007; 18:761-70.
41. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
42. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994, p 26.
43. Lewiecki EM, Baim S, Binkley N, et al. Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions. *Southern Med J* 2008; 101:735-9.
44. Sedlinsky C, Medina L, Schurman L. Discordance within bone mineral density values in lumbar spine and femoral neck: is it valid to analyse a single area in order to make therapeutic decisions? (Abstract). *Osteoporos Int* 2004; 15(S1):526.
45. Mansur JL, Cianciosi MC, Martella A. The dif-



- ference of bone mineral density between both hips influences the WHO classification. *J Bone Miner Res* 2003; 18:S316.
46. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, *et al.*, for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Summary. *Can Med Ass J* 2010; 182:1864-73.
 47. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. Disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>
 48. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* The 2011 report on dietary referente intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
 49. Porthouse J, Cockayne S, King C, *et al.* Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330:1003.
 50. Shea B, Wells G, Cranney A, *et al.* (Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-9.
 51. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.* (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
 52. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-9.
 53. Gardner MM, Phty M, Robertson MC, McGee R, Campbell AJ. Application of a falls prevention program for older people to primary health care practice. *Prev Med* 2002; 34:546-53.
 54. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:905-11.
 55. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1219-26.
 56. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
 57. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, *et al.* Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
 58. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.
 59. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, *et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-10.
 60. Jackson RD, LaCroix AZ, Grass M, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
 61. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, *et al.* Positive association between 25-hidroxy vitamin D and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-9.
 62. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, *et al.* Vitamin D supplementation and bone mineral density in early posmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1324-9.
 63. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, *et al.* Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17: 656-63.
 64. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1113-8.

65. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1730-7.
66. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81.
67. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
68. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-62.
69. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:737-42.
70. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007; 18:603-10.
71. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12:519-28.
72. Burger H, De Laet CE, Weel AE, et al. Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone* 1999; 25:369-74.
73. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Bréart G; EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporosis Int* 2002; 13:593-9.
74. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, et al. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002; 13:89-96.
75. Nishtala PS, Hilmer SN, McLachlan AJ, et al. Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26:677-86.
76. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic prescribing in long term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:621-32.
77. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008; 25:1021-31.
78. Rapp K, Lamb SE, Buchele G, et al. Prevention of falling in nursing homes: subgroup analyses of a randomized fall prevention trial. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1092-7.
79. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006; 332:571-4.
80. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16:1461-74.
81. Singh S, Sun H, Anis AH. Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol* 2004; 31:1607-13.
82. van Schoor NM, Asma G, Smit JH, Bouter LM, Lips P. The Amsterdam Hip Protector Study: compliance and determinants of compliance. *Osteoporos Int* 2003; 14:353-9.
83. Warnke A, Meyer G, Bender R, Mühlhauser I. Predictors of adherence to the use of hip protectors in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:340-5.
84. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:413-22.
85. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
86. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis:



- pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
87. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-9.
88. Hansen KH, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1989-96.
89. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Rosen C, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th ed. Washington, DC: ASBMR, 2008, p 267-72.
90. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3224-9.
91. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, *et al.* Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1671-7.
92. Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, Lane NE. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:377-81.
93. Adler RA, Curtis JR, Saag K, Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. *Osteoporosis*, 3rd ed. San Diego: Elsevier-Academic Press, 2008, pp 1135-66.
94. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT, *et al.* Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5804-10.
95. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, *et al.* Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
96. Weinstein R. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62-70.
97. Saag KG, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
98. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
99. Cumming SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82.
100. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate osteoporosis treatment study groups. *JAMA* 1997; 277:1159-64.
101. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 year of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38.
102. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, *et al.* Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.
103. Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
104. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, *et al.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.

105. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, *et al.* Risedronate rapidly reduces the risk for non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:129-35.
106. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, *et al.* Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32:120-6.
107. McClung MR, Geusens P, Miller PD, *et al.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
108. Delmas PD, Recker RR, Chesnutt III CH, *et al.* Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15:792-8.
109. Harris ST, Reginster JY, Harley C, *et al.* Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the Valuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009; 44:758-65.
110. Black DM, Eastell R, Reid IR, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
111. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, *et al.* Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
112. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progesterin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
113. Jackson RD, Wactawski-Wende J, La Croix AZ, *et al.* Effects on conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy. Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
114. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
115. Hodsman AB, Bauer D, Dempster DW, *et al.* Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26:688-703.
116. Meunier P, Roux C, Seeman E, *et al.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
117. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, *et al.* Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
118. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, *et al.* Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95.
119. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, *et al.* Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45:1059-64.
120. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-45.
121. Delmas PD, Genant HK, Crans GC, *et al.* Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-32.
122. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis. A dose response study. *BMJ* 1992; 305:556-61.
123. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.



124. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Intern Med* 2004; 255:1-12.
125. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7:255-61.
126. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
127. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164:2024-30.
128. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-57.
129. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11:545-60.
130. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
131. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55:103-15.
132. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1207-16.
133. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:65-73.
134. Ries LAG. 2003 SEER cancer statistics review, 1975-2000. Bethesda: National Cancer Institute.
135. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-84.
136. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113:2425-34.
137. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
138. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166:772-80.
139. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
140. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3071-8.
141. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-37.
142. Peter CP, Handt LK, Smitch SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1998-2002.
143. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:220-4.
144. Pazianas M, Abrahmsen BO. Safety of bisphosphonate. *Bone* 2011; 49:103-10.

145. Recker RR, Lewiecki M, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Amer J Med* 2009; 122:S22-S32.
146. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: More research needed. *J Bone Min Res* 2006; 21:1503-5.
147. Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38:5-9.
148. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res* 2010; 25:1-28.
149. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-9.
150. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate, and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the Alert. *Osteoporos Int* 2008; 10:1811-2.
151. Cole Z, Denisson E, Cooper C. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Br Med Bull* 2008; 86:129-34.
152. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011; 89:91-104.
153. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf* 2011; 3:79-91.



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS LUEGO DE UNA FRACTURA DE CADERA POR OSTEOPOROSIS

María Diehl,^{1*} Andrea Beratarrechea,² Natalia Pace,² Javier Saimovici,³ Adriana Trossero,² Gastón Perman,² Luisa Plantalech¹

1. Sección Osteopatías Metabólicas. 2. Área de Programas Médicos. 3. Sección Medicina Domiciliaria. Servicios de Endocrinología y Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

El porcentaje de pacientes que recibe tratamiento para osteoporosis luego de una fractura de cadera (FC) es menor de 30%. El tratamiento con bifosfonatos (BF) luego del evento se ha relacionado con disminución del riesgo de mortalidad. Se analizaron las tasas de mortalidad y de tratamiento para osteoporosis luego del inicio de un programa de prevención secundaria y se evaluaron los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con FC. Se consideraron dos cohortes: histórica (CH) e intervención (CI) luego de la implementación de un programa para facilitar el tratamiento con calcio, vitamina D y BF. Se evaluaron la mortalidad y los factores de riesgo mediante los métodos de Kaplan-Meier, Breslow-Gehan y el modelo de Cox. Se incluyeron 252 pacientes en CH (2005-2006) y en CI (2008-2009), de edad media: $79,5 \pm 8,1$ y $81,5 \pm 7,2$ años ($p=0,040$) respectivamente. La proporción de pacientes que recibieron BF

posterior a la FC aumentó a 54,8% en la CI comparado con 38,5 % de CH ($p<0,001$). El 44% de la CI aceptó participar del programa (CIP). La sobrevida a 30 meses fue mayor en la CIP: 94,2% (87,5-97,3) vs. 78,7% (69,0-85,7) en la CI que no participaron y 81,4% (75,7-85,9) en la CH ($p<0,006$). Los pacientes de ambas cohortes que recibieron BF luego de la FC presentaron una mayor sobrevida 88,6% (83,4-92,3) en comparación con 79,6% (43,7-84,3) de los no tratados ($p=0,008$). Las variables asociadas a mayor mortalidad fueron la edad, diabetes y demencia. El tratamiento con BF luego de la FC fue un factor protector (HR: 0,20 IC: 0,09-0,41 $p<0,001$). El uso de BF se asoció con reducción del riesgo de mortalidad. Consideramos necesario desarrollar estrategias que faciliten el acceso al tratamiento para osteoporosis luego de una FC.

Palabras clave: fractura de cadera, bifosfonatos, prevención secundaria, mortalidad, osteoporosis.

* Dirección postal: Sarmiento 4481 CP 1197 CABA Argentina. Correo electrónico: maria.diehl@hospitalitaliano.org.ar

Summary

BISPHOSPHONATE TREATMENT AND MORTALITY RISK REDUCTION AFTER OSTEOPOROTIC HIP FRACTURE

Less than 30% of patients are treated for osteoporosis after hip fracture (HF). Treatment with bisphosphonates (BP) is associated with a reduction in mortality risk in some studies. The aim of this study was to analyze the impact on mortality and osteoporosis treatment of a secondary prevention program for patients with HF. Patients hospitalized in 2005-2006 (CH) and 2008-2009 (CI) were included. Patients of CI were invited to participate in a program for osteoporosis treatment. Survival up to 30 months was analyzed using the Kaplan-Meier method. Breslow-Gehan test was used to compare survival curves. Predictor factors were assessed using Cox's model. There were 252 patients (79.5±8.1 years) in CH, and 252 (81.5±7.2 p=0.04) in CI. In CI, 44 % agreed to participate in the program (CIP). The proportion of patients who received post-HF bisphosphonates (BP) increased from 38.5% in CH to 54.8% in CI (p <0.001). Survival at 30 months was 94.2% (87.5-97.3) in CIP vs 78.7% (69-85.7) in CI who did not participate and 81.4% (75.7-85.9) in CH (p<0.006). Patients treated with BP after HF had better survival compared with non-treated patients, 88,6% (83.4-92.3) vs 79,6% (43.7-84.3), p=0.008. The variables associated with mortality in multivariate analysis were age, diabetes and dementia. Treatment with BP after HF was associated with lower mortality risk (HR 0.20 IC 0.09-0.41 p <0.001). Survival was better in patients with BP treatment after HF. We consider important to develop strategies to improve osteoporosis after HF.

Key words: hip fractures, bisphosphonates, secondary prevention, mortality, osteoporosis.

Introducción

La incidencia de fractura de cadera (FC) se incrementó en los últimos años a nivel mundial. La tasa anual de FC en la Argentina en mujeres y varones mayores de 50 años oscila entre 167-443 y 78-164 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, estimándose en ambos sexos un promedio de 488/100.000 habitantes/año con una relación mujeres/hombres de 2,6/1.¹ Se estima un aumento de un 700% en América Latina para el año 2050.² La FC genera un gran impacto en la morbimortalidad, tiene un alto costo económico y constituye un importante problema de salud pública. Se asocia con dependencia, invalidez, aumento del riesgo de nuevas fracturas y de la tasa de mortalidad a corto y mediano plazo (18 al 40% según diferentes autores).³⁻⁸ El exceso de mortalidad persiste por tiempo prolongado luego del evento.⁹⁻¹⁰

El tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos (BF) luego de una FC ha demostrado reducir el riesgo de fracturas y se ha asociado a menor mortalidad en varios estudios.^{4,11-15} Sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibe tratamiento para osteoporosis después de una FC es bajo (<30%).¹⁶ En nuestro hospital, durante el período 2000-2006, solo el 24% de los pacientes compró alguna vez BF coincidiendo con las estadísticas mundiales de subtratamiento. Por todo ello, se consideró necesario corregir la falta de intervención en esta población de alto riesgo y se implementó un programa multidisciplinario destinado a mejorar la tasa de tratamiento por osteoporosis luego de una FC.¹⁷

Los objetivos de este trabajo fueron analizar el impacto sobre las tasas de mortalidad y de tratamiento por osteoporosis luego de aplicar un programa de prevención secundaria en pacientes internados por FC y evaluar los factores de riesgo de mortalidad en esta población.



Población y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, bidireccional en una cohorte histórica (CH) y una cohorte intervención, prospectiva, que incluían a los pacientes mayores de 50 años internados por FC, pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. La CH incluyó los pacientes internados entre el 01/07/05 y el 31/12/06 (CH) entre el 01/07/08 y el 31/12/09 (CI). Los pacientes fueron identificados por un procedimiento de muestreo no probabilístico consecutivo que abarcó el total de los pacientes elegibles internados por una FC en el período (Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 820-821). El seguimiento en ambas cohortes se realizó desde la fecha de la FC hasta la muerte o la fecha de fin de seguimiento (31/12/07 para la CH y 31/12/2010 para la CI).

Un programa multidisciplinario de prevención secundaria fue implementado en julio de 2008 con intervenciones adaptadas a los diferentes niveles de atención del sistema de salud: hospitalario, domiciliario y ambulatorio.¹⁷

Los pacientes fueron identificados diariamente a través de la lista de pacientes internados del Plan de Salud. Se realizaron una evaluación clínica por médicos internistas y endocrinólogos y análisis de laboratorio de rutina y específicos para evaluar el metabolismo óseo y mineral (calcemia, fosfatemia, creatinina, fosfatasa alcalina total y ósea, PTH, dosaje de 25(OH)vitamina D, calciuria y N-telopéptidos en orina). Se indicó tratamiento con vitamina D₃ 100.000 UI vía oral durante la internación y suplemento de calcio. Al alta se los invitó a participar de un programa con el objetivo de facilitar el acceso al tratamiento de la osteoporosis con calcio, vitamina D y bifosfonatos. Los pacientes y/o sus familiares recibieron información sobre la importancia de completar la evaluación y el tratamiento posterior a la fractura y pautas para prevenir caídas.

Se excluyeron del programa de prevención secundaria los pacientes con traumatismo de

alto impacto, fractura patológica, enfermedad metabólica ósea distinta de osteoporosis, insuficiencia renal crónica (CI Cr <30 ml/min), demencia avanzada (actividad de la vida diaria 0/6), cáncer u otras comorbilidades con expectativa de vida <6 meses.

La firma de un consentimiento informado revisado por el Comité de Ética del hospital era un requisito para la inclusión en el programa.

El seguimiento de los pacientes que aceptaron participar continuó durante su permanencia en internación domiciliaria. Se adecuó la dosis de vitamina D sobre la base de los niveles séricos y se indicó tratamiento con BF (zoledrónico intravenoso u otros BF vía oral). Se evaluó la seguridad ambiental y se brindó asesoramiento con el fin de corregir los elementos de riesgo para caídas presentes en la vivienda del paciente.

En el ámbito ambulatorio se ofreció la posibilidad de continuar los controles en un consultorio para seguimiento después de la FC a cargo del sector Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Se evaluaron parámetros clínicos, se realizaron estudios bioquímicos, radiografías y densitometría ósea y se ajustó el tratamiento farmacológico.

Las instructoras en salud del área de Programas Médicos intervinieron en la educación del paciente durante la internación y en tareas de coordinación operativa facilitando la conexión entre los diferentes niveles de atención (hospitalario-domiciliario-ambulatorio). Se realizó una monitorización del tratamiento con llamadas telefónicas y en las consultas médicas.

Se compararon tres grupos: personas de la cohorte intervención CI que aceptaron participar del programa mediante la firma de un consentimiento informado (CIP), aquellas de la CI que no participaron (CINP) y las de la CH.

Los datos sobre el estado vital, comorbilidades (índice de Charlson)¹⁸ antes de la FC y tratamiento de los pacientes se obtuvieron del registro de la historia clínica electrónica.

Se consideró tratados con BF a aquellos que los compraron al menos una vez. Se confirmó en los pacientes de la CIP la administración de la medicación. Aquellos pacientes que habían sido dados de baja fueron contactados telefónicamente para confirmar el estado vital.

Se analizó la sobrevida de los pacientes en la CH y la CI hasta los 30 meses mediante el método de Kaplan-Meier. Luego se realizó un análisis de subgrupos entre la CH, el grupo de pacientes que aceptaron participar del programa de intervención (CIP) y los que no lo hicieron (CINP). Los pacientes tratados con bifosfonatos en todas las cohortes fueron agrupados y comparados con los que no recibieron tratamiento.

Se utilizaron los tests Log Rank y Breslow-Gehan para comparar las curvas de sobrevida. Se realizó un análisis univariado y multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar los factores que predecían muerte durante el período de seguimiento en todos los pacientes que presentaron una FC. La selección de las variables para la construcción del modelo se realizó sobre la base del conocimiento previo del valor pronóstico (epidemiológico y clínico) independientemente de su significancia estadística. Las variables no consideradas según el criterio anterior fueron incluidas solo si presentaban en el análisis univariado un valor de $p < 0,10$. Se desarrolló de esta manera un modelo Cox multivariado del que se informa la contribución individual de cada covariable. Se informó el *Hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

El análisis fue realizado con el Intercooled Stata Software (versión 11.0; StataCorp LP, College Station, Texas).

Resultados

Se incluyeron 252 pacientes en la CH y 252 en CI con una edad promedio de 79,5 (DS \pm 8,1) y 81,5 años (DS \pm 7,2), $p = 0,04$. El sexo femenino

no fue el predominante: 78,9% y 83,3% en la CH y la CI, respectivamente ($p = ns$).

El 44% de los pacientes ($n = 111$) de la CI aceptó participar del programa.

La edad fue mayor en la CINP en comparación con la CIP y CH. No hubo diferencias estadísticamente significativas en sexo, mediana de días de internación, fractura clínica previa, uso previo de BF, demencia, diabetes e índice de Charlson mayor o igual a 3. El diagnóstico previo de osteoporosis fue más frecuente en la CIP (Tabla 1).

La proporción de pacientes que recibieron BF posterior a la FC aumentó, luego de la implementación del programa, 38,5% en la CH vs. 54,8% en la CI ($p < 0,001$).

En el grupo de pacientes de la CI que aceptaron participar del programa (CIP), el 87,3% recibieron BF luego de la FC ($n = 60$ ácido zoledrónico y $n = 37$ BF oral), mientras que en la CINP el 31,9% fueron tratados con BF (solo un paciente recibió zoledrónico; el resto, BF vía oral).

El tiempo medio de seguimiento fue 2,06 (DS 0,88) años en la CH y 2,20 (DS 0,80) años en la CI; la pérdida de casos del 4,4% vs. 0,8%, respectivamente ($p = 0,010$).

La sobrevida a 30 meses fue del 81,4% (IC 75,7-85,9) en la CH y del 86,0% en la CI (IC 80,5-90,2) NS.

La sobrevida en la CI que aceptó participar del programa (CIP) vs. la CI que no aceptó (CINP) y la CH fue: 12 meses: 97,2% (IC 91,7-99,1), 90,0% (IC 83,7-93,9), 89,9% (IC 85,0-93,0) y 30 meses: 94,2% (IC 87,5-97,3), 78,7% (IC 69-85,7), 81,4% (IC 75,7-85,9), respectivamente ($p < 0,006$) (Figura 1).

La sobrevida a 30 meses fue mayor en los pacientes de ambas cohortes que recibieron tratamiento con BF luego de la FC 88,6% (IC 83,4-92,3), en comparación con 79,6% (IC 43,7-84,3) de los que no recibieron BF, $p = 0,008$ (Figura 2).

La edad por año de incremento, el sexo masculino, los días de internación y comorbilidades como diabetes, demencia, insuficien-



Tabla 1. Características basales de la cohorte histórica (CH) y la cohorte intervención (CI) que participó (CIP) y no participó del programa de prevención secundaria (CINP) luego de una fractura de cadera.

Variable	CH n=252	CI n=252		p
		CINP n=141	CIP n=111	
Edad (años), media (DS)	79,52 (8,11)	82,9 (7,47)	80,5 (6,61)	0,004
Sexo femenino %	78,97	80,85	86,49	ns
Mediana días internación	7,58	7,06	6,89	ns
Fractura clínica previa %	28,17	35,04	31,82	ns
Tratamiento previo con BF	23,02	16,92	20,20	ns
Demencia %	26,19	28,47	18,35	ns
Diabetes mellitus %	11,51	13,04	12,61	ns
Índice de Charlson ≥ 3 %	30,92	30,28	32,91	ns
Diagnóstico previo de osteoporosis %	31,35	37,04	45,28	0,041

CIP: cohorte intervención que participa en el programa. CINP: cohorte intervención que no participa. BF: bifosfonatos. ns: no significativo.

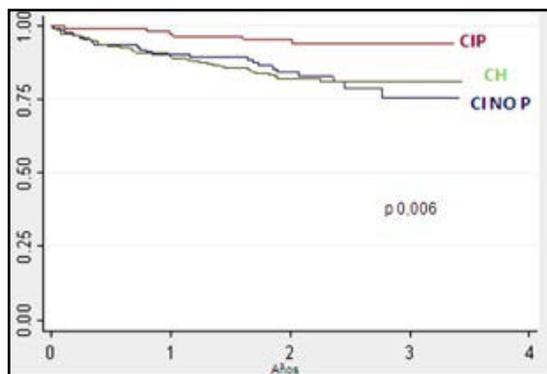


Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier en pacientes de la cohorte histórica (CH) vs. la cohorte intervención (CI) que participó (CIP) y no participó del programa (CINP) de prevención secundaria.

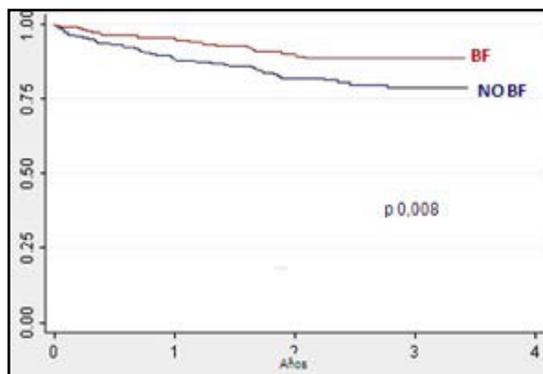


Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier en pacientes tratados (BF) y no tratados (NO BF) con bifosfonatos en ambas cohortes (CH y CI) luego de una fractura de cadera.

cia cardíaca, insuficiencia renal y enfermedad cerebrovascular se asociaron a mayor riesgo de mortalidad, mientras que el tratamiento con BF previo o posterior a la FC y la aceptación del

programa fueron factores asociados a menor mortalidad en el análisis univariado (Tabla 2).

Sin embargo, al ajustar por el resto de las variables en el análisis multivariado, los

factores asociados a mayor mortalidad en ambas cohortes fueron edad por año de incremento, demencia y diabetes. El tratamiento con BF luego de la FC fue un factor vinculado a menor riesgo de mortalidad (Tabla 3).

Tabla 2. Factores asociados con mortalidad en ambas cohortes (CH y CI) en pacientes con fractura de cadera. Análisis univariado.

Variable	HR	IC 95%	p
Edad (año de incremento)	1,08	1,04-1,12	<0,001
Edad > 84 años	2,5	1,5-4,1	<0,001
Sexo masculino	2,3	1,45-3,85	<0,001
Días de internación (por día)	1,03	1,02-1,05	<0,001
Diabetes mellitus	1,97	1,1-3,47	0,019
Demencia	2,7	1,7-4,3	<0,001
Insuficiencia cardíaca	2,7	1,46-5,0	0,002
Enfermedad cerebrovascular	2,8	1,6-4,8	<0,001
Insuficiencia renal crónica	2,83	1,49-5,37	0,001
Enfermedad coronaria	1,59	0,76-3,31	ns
Índice de Charlson \geq 5	15,7	2,08-11	0,007
CIP	0,27	0,11-0,63	0,003
CINP	1,01	0,61-1,69	ns
BF antes de FC	0,45	0,21-0,94	0,035
BF luego de FC	0,08	0,03-0,22	<0,001

CIP: cohorte intervención que participa en el programa. CINP: cohorte intervención que no participa. BF: bifosfonatos. FC: fractura de cadera. HR: razón de riesgo o *hazard ratio*. ns: no significativo.

Tabla 3. Factores asociados con mortalidad en ambas cohortes (CH y CI) de pacientes con fractura de cadera. Análisis multivariado.

Variable	HR	IC 95%	p
Edad por año de incremento	1,06	1,02-1,1	<0,001
Demencia	2,17	1,36-3,49	0,021
Diabetes	1,96	1,09-3,52	0,024
BF luego de FC	0,20	0,09-0,41	<0,001

BF: bifosfonatos. FC: fractura de cadera. HR: razón de riesgo o *hazard ratio*.



Discusión

La FC tiene un impacto negativo en la supervivencia en el primer año y a largo plazo. El tratamiento con BF luego del evento se ha relacionado con disminución del riesgo de mortalidad en algunos trabajos.^{4,11-14}

La participación en un programa de prevención secundaria aumentó el porcentaje de pacientes tratados por osteoporosis luego de una FC. La supervivencia fue mayor en la cohorte que aceptó participar del programa. El uso de BF posterior a la FC en contexto del programa o del cuidado habitual se asoció con menor mortalidad en ambas cohortes.

La edad promedio de nuestra población y el predominio del sexo femenino coinciden con los mostrados por otros estudios realizados en nuestro país.¹⁹⁻²² No observamos diferencias significativas entre las cohortes en la distribución por sexo, tiempo de internación y comorbilidades medidas por el índice de Charlson. Los hallazgos del análisis multivariado ponen en evidencia que la edad, la demencia y la diabetes mellitus son factores predictores de mortalidad luego de una FC.

En nuestra población, la tasa de mortalidad al año de la FC, en pacientes que no participaron de un programa de prevención secundaria, fue de 10% en la CH y en la CINP. Este dato es similar a lo observado en nuestro país en San Nicolás (10%)²³ y en mujeres pertenecientes al plan de salud del Hospital Alemán (9,1%)²⁴ e inferiores a los obtenidos en Luján (33%).²⁵

La baja tasa de mortalidad observada puede explicarse por el tratamiento quirúrgico temprano (mediana de tiempo de internación una semana), la condición socioeconómica y el acceso al seguimiento y tratamiento médico (pertenencia a un sistema prepago de salud).

La tasa de mortalidad a 30 meses fue menor en la cohorte intervención (14,0%) en comparación con la cohorte histórica (18,6%); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Entre los factores a considerar se encuentran la falta de acepta-

ción del programa por un elevado porcentaje de pacientes en la CI y la mayor pérdida en el seguimiento de la CH. Por otra parte, la edad de la CI fue mayor que la de la CH, lo que implicaría en esta cohorte un mayor riesgo de mortalidad. En un estudio previo realizado en nuestra institución comprobamos que la edad aumentó el riesgo de mortalidad con una razón de riesgo o HR de 1,07 por cada año de incremento.⁸ Esta tasa de mortalidad coincide con las inferiores descriptas en otros estudios internacionales.^{26,27} En nuestra opinión la pertenencia a un sistema prepago de salud favoreció el cuidado posterior a la FC.

La mortalidad al año y a 30 meses en la cohorte intervención que participó del programa (2,8% y 5,7%) fue menor en comparación con la cohorte histórica y la cohorte intervención que no participó. Algunas características de la población podrían contribuir a esta mejor supervivencia. La edad de este grupo era menor que la CINP aunque similar a la CH. Von Friesendorff y col. evaluaron una población de mujeres con fractura de cadera de distintos grupos etarios con un seguimiento a 22 años y demostraron que la supervivencia era menor a medida que aumentaba la edad.²⁸ El diagnóstico previo de osteoporosis fue más frecuente en la CIP y facilitaría la aceptación de realizar un tratamiento por el conocimiento previo con respecto a la fragilidad ósea y su implicancia en la fractura. Se observó una tendencia a un mayor número de pacientes con demencia en la CINP y, si bien no fue estadísticamente significativo, pudo haber influido en la diferencia de la tasa de mortalidad. La demencia es un factor de riesgo importante, según lo observado en el análisis multivariado.

A pesar de estos sesgos poblacionales, consideramos que el tratamiento para osteoporosis posterior a la FC benefició a la población de la CIP. Estos datos coinciden con estudios de otros autores.^{4,11-14}

El uso de bifosfonatos orales o por vía intravenosa asociado a calcio y vitamina D fue el tratamiento más frecuente en todos los grupos; el ácido zoledrónico, el BF predomi-

nante en la CIP. El trabajo de Lyles y col. demostró la eficacia antifractura del tratamiento con ácido zoledrónico posterior a la FC en un estudio randomizado, controlado y multicéntrico, y observó una reducción de la mortalidad del 28%¹¹ explicable en un 8% por la prevención de nuevas fracturas.²⁹ Otros estudios poblacionales como el de Nurmi-Lüthje y col. en Finlandia (n=23.615) encontraron una asociación entre tratamiento con calcio y vitamina D y menor mortalidad al año, siendo el beneficio aún mayor si se utilizaban simultáneamente drogas para osteoporosis.⁴ En nuestro trabajo se evaluaron los pacientes tratados con calcio, vitamina D y BF en forma conjunta.

El tratamiento con BF fue mayor en la CIP; sin embargo, más de un tercio de los pacientes recibió tratamiento para osteoporosis indicado por su médico de cabecera o por especialistas en la CH y la CINP. Al evaluar todas las cohortes en conjunto (CH, CINP, CIP), el tratamiento con BF por vía intravenosa u oral después de la FC se asoció con una reducción de la tasa de mortalidad (11,4% en los tratados vs. 20,4% en los no tratados a 30 meses). Esta observación concuerda con lo publicado por Beaupre y col. quienes, en una población no institucionalizada, observaron una mortalidad del 7% en los tratados con BF luego de la FC vs. 16% en el grupo que no los recibieron.¹²

El tratamiento con BF antes de la FC mostró un efecto protector en el análisis univariado en coincidencia con un trabajo realizado en Dinamarca donde la mortalidad fue menor en pacientes que recibieron BF previo a la FC.¹⁵ La participación en el programa también fue un factor asociado a menor mortalidad. Sin embargo, en el análisis multivariado al ajustar por comorbilidades, edad, sexo y tratamiento con BF después de la FC, estas variables perdieron significancia estadística. El uso de BF luego de la FC fue un factor protector independiente en el análisis multivariado, lo que reafirma la importancia del tratamiento posterior a la FC.

Este trabajo coincide con otras observaciones internacionales en las cuales el uso de BF luego de una FC se asoció con una disminución del riesgo relativo de mortalidad de entre 24 y 66%.³⁰

El efecto beneficioso de los BF para la prevención primaria o secundaria en pacientes con osteoporosis fue puesto de manifiesto en el trabajo realizado en población general en Dubbo con seguimiento a 15 años, donde se mostró menor mortalidad en mujeres mayores de 60 tratadas para prevenir fracturas por fragilidad que persistió al ajustar por edad, comorbilidades e inestabilidad en la marcha.³¹

Otros tratamientos diferentes de los BF también se han asociado a mayor sobrevida, como se observa en el metaanálisis realizado por Bolland y col. que incluye estudios con risedronato, zoledrónico, ranelato de estroncio y denosumab.³²

Todos los trabajos expuestos, realizados con diferentes metodologías de análisis, en poblaciones seleccionadas o comunidades tienen en común el beneficio del tratamiento posterior a FC con BF u otras drogas en la sobrevida de esta población frágil pero sin poder establecerse una relación causal.

El porcentaje de pacientes con FC que recibió BF aumentó al 54,7% tras la implementación de un programa multidisciplinario para facilitar el acceso al tratamiento de la osteoporosis en comparación con el 38,7% de la cohorte histórica. El programa permitió identificar e iniciar la evaluación luego de la FC y favoreció la coordinación del tratamiento a nivel hospitalario, domiciliario y ambulatorio. El 44% de los pacientes de la cohorte intervención aceptó participar del programa aunque las intervenciones propuestas fueran las habitualmente recomendadas por las guías de práctica clínica.³³ En este grupo (CIP) el 87,3% recibió BF. Consideramos que la falta de convicción sobre la utilidad del tratamiento y el temor a los potenciales efectos adversos de la medicación explicitados en el consentimiento informado fueron limitantes de importancia.



La dificultad para el tratamiento adecuado posterior a FC fue también evidenciada en el trabajo realizado por Majumdar y col. quienes lograron incrementar el porcentaje de pacientes evaluados y tratados al 51% (luego de implementar un programa de intervención activa) comparado con el 22% de controles.³⁴

Distintas intervenciones han demostrado ser de utilidad para incrementar el número de pacientes adecuadamente tratados; sin embargo, en la mayoría de los estudios, el tratamiento luego de la fractura sigue siendo subóptimo. Los programas con personal destinado a identificar a los pacientes con fracturas y a coordinar la evaluación y el inicio del tratamiento podrían elevar tasas basales cercanas al 20% a valores más deseables (80 y 90%).³⁵⁻³⁷

La validez externa de nuestro trabajo está limitada por haber sido realizado en pacientes pertenecientes al sistema prepago de salud de un hospital de comunidad en área urbana.

Un posible sesgo a considerar son ciertas variables confundidoras residuales como el nivel educativo, la continencia familiar y la motivación para el cuidado de su salud que no fueron evaluadas en este estudio.

La fortaleza de nuestro estudio consiste en que la población analizada incluyó tanto pacientes ambulatorios como institucionalizados

antes o después de la FC y también pacientes con comorbilidades graves, a diferencia de otros trabajos más selectivos. El tratamiento para osteoporosis se realizó según los modos habituales de la institución y no fue restringido a un fármaco sino que se indicaron BF orales o intravenosos y, en escaso porcentaje, otras drogas (datos no mostrados) junto con calcio y vitamina D.

Los pacientes con FC tienen indicación de evaluación y tratamiento para osteoporosis por ser una población de alto riesgo para nuevas fracturas y mortalidad luego del evento. Nuestro trabajo y otras observaciones internacionales destacan la importancia del tratamiento posterior a FC en la sobrevivencia de esta población.

Son necesarios nuevos estudios para determinar la magnitud y los mecanismos del beneficio del tratamiento por osteoporosis en la reducción de la mortalidad después de una fractura de cadera.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: abril de 2013.

Aceptado: junio de 2013)

Referencias

1. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010 DOI 10.1007/s11657-010-0038-4.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2(6):285-9.
3. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 186:45-56.
4. Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, Lüthje P. Post-Hip Fracture use of prescribed Calcium or Vitamin D and Antiosteoporotic Drugs is associated with lower Mortality: a Nationwide Study in Finland. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8):1845-1853.

5. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen, O Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137(9):1001-5.
6. 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(10):1644-50.
7. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(3):494-500.
8. 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.
9. 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(11):1832-41.
10. 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(12):1583-93.
11. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *NEJM* 2007; 357:1799-809.
12. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011; 22:983-91.
13. Cree MW, Juby AG, Carriere KC. Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14:722-7.
14. Cameron ID, Chen JS, March LM, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(4):866-72.
15. Bondo L, Eiken P, Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients-a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(1):245-52.
16. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et al. Low Incidence of anti-Osteoporosis Treatment after Hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1008; 90: 2142-8.
17. Trossero A, Beratarrechea A, Diehl M, et al. Programa de prevención secundaria en pacientes con fractura de cadera. *Rev Hosp Ital B Aires* 2011; 31(4):131-6.
18. 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(5):373-83.
19. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994;4(6):332-5.s
20. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidence and risk factors in fractures of the proximal femur due to osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3(4):211-9.
21. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int* 2010; 21(11):1803-7.
22. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005;16:1339-44.
23. 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.
24. 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.
25. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiology of hip fracture in Luján, Argentina (Abstract). *Osteology* 2000;3:267.
26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Loss of life years after a hip fracture. *Acta Orthop* 2009; 80:525-30.
27. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV,



- Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-21.
28. 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(11):1832-41.
 29. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):91-7.
 30. Grey A, Bolland MJ. The effect of treatments for osteoporosis on mortality. *Osteoporos Int* 2013; 24(1):1-6.
 31. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):1006-14.
 32. Bolland MJ, Grey AB, Gamble, GD, Reid IR. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *JCEM* 2010; 95(3):1174-81.
 33. Ip TP, Leung J, Kung AW. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. Review. *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl 4):S605-14.
 34. Majumdar SR, Beaupre LA, Harley CH, et al. Use of a case manager to improve osteoporosis treatment after a hip fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167:2110-5.
 35. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the First Fracture the Last Fracture: ASBMR Task Force Report on Secondary Fracture Prevention. *J Bone Miner Res* 2012; 27(10):2039-46.
 36. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al.; IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int* 2011; 22(7):2051-65.
 37. Sale JE, Beaton D, Posen J, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients. *Osteoporos Int* 2011; 22(7):2067-82.

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

MODULACIÓN POR LA HORMONA PARATIROIDEA DEL CICLO CELULAR EN CÉLULAS DE ADENOCARCINOMA DE COLON HUMANO

Natalia Calvo, Ana Russo de Boland, Claudia Gentili*

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

Resumen

La hormona paratiroidea (PTH) es un importante mediador de la remodelación ósea y actúa como regulador esencial de la homeostasis del calcio. Dependiendo del contexto celular, PTH también puede estimular o inhibir la apoptosis y provocar alteraciones en la regulación del ciclo celular. En trabajos previos demostramos que, en las células Caco-2 derivadas de adenocarcinoma de colon humano, la hormona (10^{-8} M) en ausencia de suero tiene efectos proapoptóticos y, con baja dosis de suero, efectos antiproliferativos: aumenta la expresión de la proteína inhibitoria del ciclo celular p27Kip1 y disminuye la expresión de las ciclinas D1 y D3 y de la quinasa dependiente de ciclina CDK6. En este trabajo profundizamos el estudio de los mecanismos moleculares que median la respuesta a PTH de las células Caco-2. Se evidenció que, en ausencia de suero, el receptor de PTH tipo 1 (RPTH1) se localiza exclusivamente en el núcleo. Además, el tratamiento con la hormona solo en la dosis de 10^{-8} M disminuye el número de células vivas, pero no se observan cambios en concentraciones menores. Más aún,

en ausencia de suero, solamente la expresión de la proteína inhibitoria del ciclo celular p15INK4B es modificada por el tratamiento hormonal. Estos resultados sugieren que PTH en una dosis de 10^{-8} M arresta la progresión del ciclo celular en las células Caco-2; sin embargo, según las condiciones experimentales, este efecto sería mediado por distintas proteínas asociadas al ciclo celular.

Palabras clave: PTH, células Caco-2, ciclo celular.

Summary

CELL CYCLE MODULATION BY PARATHYROID HORMONE IN HUMAN COLON ADENOCARCINOMA CELLS

Parathyroid hormone (PTH) is a major mediator of bone remodeling and acts as a key regulator of calcium homeostasis. Depending on the cellular context, PTH may also stimulate or inhibit apoptosis and induce alterations in cell cycle regulation. Previously we found that in Caco-2 cells, a cell line derived from human

* Correo electrónico: ncalvo@criba.edu.ar



colon adenocarcinoma, the hormone (10^{-8} M) in the absence of serum is pro-apoptotic and with low dose of serum has anti-proliferative effect increasing the protein expression of cell cycle inhibitor p27Kip1 and decreasing the expression of cyclins D1 and D3 and cyclin-dependent kinase CDK6. In this work we further studied the molecular mechanisms that mediate the response to PTH in Caco-2 cells cultured without serum. We evidenced that, in the absence of serum, PTH receptor type 1 (PTH1R) is located exclusively in the nucleus. Moreover, the hormone at 10^{-8} M decreases the number of living cells and no changes were observed at lower concentrations. Even more, only the protein expression of cell cycle inhibitor p15INK4B is modified by the hormone in the absence of serum. These results suggest that PTH at a dose of 10^{-8} M arrest cell cycle progression in Caco-2 cells; however, according to the experimental conditions, this effect would be mediated by different cell cycle associated proteins.

Key words: PTH, Caco-2 cells, cell cycle.

Introducción

La hormona paratiroidea (PTH) es un importante mediador de la remodelación ósea y actúa junto al calcitriol y a la calcitonina, como regulador esencial de la homeostasis del calcio y fósforo en los animales superiores, interactuando con el receptor de PTH tipo 1 (RPTH1).

La proliferación de células eucariotas depende de la progresión del ciclo celular. En los mamíferos, el ciclo celular es regulado por las ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (Cdks). La progresión de la fase G1 a la fase S requiere los complejos ciclina D-Cdk4/6 y ciclina E-Cdk2. Estos complejos fosforilan la proteína del retinoblastoma (Rb), lo que deriva en la disociación de Rb y E2F. La liberación de E2F provoca la activación de genes esenciales para que las células entren en la fase S. Existen dos tipos de inhibidores

de Cdks (Cdkls): los 4 miembros de la familia "INK" (p16INK4A, p15INK4B, p18INK4C y p19INK4D) que se unen e inhiben solo los complejos ciclina D-Cdk4/6, y los miembros CIP/KIP (p21Cip1, p27Kip1 y p57Kip2) que se unen e inhiben a ambos complejos regulando negativamente la progresión de la fase G1 a la fase S. Las alteraciones en el control de los mecanismos de regulación del ciclo celular contribuyen al cáncer.¹

Se ha demostrado que PTH también puede estimular o inhibir la proliferación celular y provocar alteraciones en la regulación del ciclo celular.^{2,3} Varios estudios *in vitro* mostraron que PTH puede estimular la proliferación de células osteoblásticas dependiendo de las condiciones experimentales.^{4,5} En la línea celular TE-85, una línea celular precursora de osteoblastos,⁶ PTH estimula la proliferación a través de un mecanismo que incrementa la expresión de Cdk1.⁷ En condrocitos y células de condrosarcoma, una mutación que activa al RPTH1 causa un incremento en la expresión de ciclina D1 y ciclina A.⁸ PTH induce la expresión de la ciclina D1 en células osteoblásticas tempranas y su acción depende del estado de maduración de las células.² Sin embargo, PTH puede inhibir el crecimiento de varias líneas celulares de linaje osteogénico, tales como UMR 106-01, incrementando el nivel de expresión de p27 e inhibiendo la actividad de Cdk2^{9,10} y SaOS-2.¹¹ En las células de linaje osteogénico UMR 106-01 y en cultivo primario de calvaria de rata, PTH inhibe la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S, induciendo la expresión de la fosfatasa dual MKP-1 (fosfatasa-1 de las proteínas quinasas activadas por mitógenos) y de p21Cip1 e inhibiendo la expresión de la ciclina D1, lo que sugiere que el arresto de células de linaje osteogénico en G1 puede ser una parte importante del efecto anabólico de PTH.³

El concepto sobre el papel de PTH actuando sobre los tejidos blanco clásicos, hueso y riñón se ha expandido al intestino, donde ejerce importantes funciones regulatorias.¹²⁻¹⁷ En

este trabajo, utilizamos como modelo experimental las células intestinales de adenocarcinoma de colon humano Caco-2 que están dotadas de la maquinaria molecular que les permite responder a PTH y constituyen un modelo apropiado para caracterizar la regulación por PTH de la proliferación, diferenciación y apoptosis. Previamente demostramos que en las células Caco-2, PTH en dosis de 10^{-8} M y en ausencia de suero disminuye el número de células viables, causa cambios morfológicos típicos de células apoptóticas,¹⁸ la activación de varios factores proapoptóticos¹⁹ y la inactivación de la quinasa Akt.²⁰ Recientemente observamos que, en estas células intestinales cultivadas con una baja dosis de suero, el tratamiento con PTH además afecta la progresión del ciclo celular incrementando el porcentaje de células en la fase G0/G1, aumentando la expresión de la proteína inhibitoria del ciclo celular p27Kip1 y disminuyendo la expresión de las ciclinas D1 y D3 y de la quinasa dependiente de la ciclina CDK6. Estos cambios son mediados por la vía de señalización de PKC.²¹ Nuestras investigaciones sugieren que PTH no solo tiene efectos proapoptóticos sino que además cumple un rol antiproliferativo en las células Caco-2. Con base en estas evidencias, el objetivo del presente trabajo fue profundizar el estudio respecto del papel de PTH en las células intestinales Caco-2.

Materiales y métodos

Modelo experimental

Se utilizó la línea celular intestinal Caco-2 derivada de adenocarcinoma de colon humano adquirida de la ATCC (*American Type Culture Collection*, Manassas, Virginia). Se cultivaron las células a 37 °C, bajo atmósfera de 5,5% CO₂ en aire, en medio DMEM que contenía 20% de suero fetal bovino, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml y gentamicina 50 mg/ml.

Tratamiento de las células Caco-2: las cé-

lulas fueron privadas de suero fetal bovino durante 24 horas y luego tratadas durante 6, 24 y 48 horas o 5 días y con distintas concentraciones (10^{-12} - 10^{-10} - 10^{-8} M) de PTH (1-34) vehiculizadas en medio DMEM.

Obtención de lisados celulares

Luego del tratamiento, el medio de cultivo fue removido y las células se lavaron 2 veces con PBS frío que contenía inhibidores de fosfatasa (NaF 25 mM y Na₃VO₄ 1 mM). A continuación, las células fueron lisadas en un *buffer* compuesto por Tris-HCl 50 mM (pH: 7,4), NaCl 150 mM, KCl 3 mM, EDTA 1 mM, Tween-20 1%, Nonidet P-40 1%, aprotinina 20 µg/ml, leupeptina 20 µg/ml, fluoruro de fenilmetil sulfonilo (PMSF) 1 mM, NaF 25 mM y Na₃VO₄ 1 mM y los lisados fueron colectados en tubos *ependorf*, mantenidos en hielo por 10 minutos, agitados por 45 segundos y colocados nuevamente en hielo por 10 minutos. Luego, los lisados fueron centrifugados a 14.000 g durante 15 minutos a 4 °C para descartar restos celulares. Se colectaron los sobrenadantes y se tomaron alícuotas para cuantificar las proteínas por el método colorimétrico de Bradford²² usando albúmina sérica bovina como estándar.

Electroforesis en geles de SDS-poliacrilamida

Los lisados proteicos se desnaturalizaron en *buffer* muestra de electroforesis 6X (Tris-HCl 0,375 M pH: 6,8; dodecilsulfato de sodio (SDS) 12%; glicerol 60%; β-mercaptoetanol 30% y azul de bromofenol como indicador del frente de corrida) y se calentaron en baño de agua a 100 °C durante 5 minutos. Posteriormente, las muestras fueron sembradas (30 µg de proteína/calle) y separadas por electroforesis en geles de poli(acrilamida)-SDS (SDS-PAGE) discontinuos (gel de *stacking*: 4% acrilamida, gel de separación: 15% acrilamida) según la técnica de Laemmli.²³ En paralelo se sembraron marcadores coloreados de peso molecular conocido. La electroforesis se realizó con voltaje constante (100 voltios) utilizan-



do como *buffer* de corrida Tris 25 mM pH: 8,8; glicina 195 mM; SDS 0,1%.

Electrotransferencia e inmunoblotting

Luego de la corrida electroforética se electrotransferieron las proteínas desde los geles hasta membranas de Inmobilon-P (PVDF: polivinil-difluoruro, Millipore, 0,45 μ m), según lo descrito en la literatura.²⁴ Las membranas electrotransferidas fueron bloqueadas en *buffer* TBST (50 mM Tris-HCl pH: 7,4, 150 mM NaCl, 0,1% Tween 20)-leche y se incubaron con el anticuerpo primario correspondiente, según cada ensayo. Las membranas lavadas fueron luego incubadas con el anticuerpo anti-globulina de la especie animal correspondiente al anticuerpo primario usado conjugado con peroxidasa y diluido con TBST-leche. Se lavaron nuevamente y se revelaron por quimioluminiscencia empleando un kit comercial. El peso molecular aparente de las bandas inmunorreactivas en las membranas se determinó transfiriendo paralelamente proteínas coloreadas de peso molecular conocido. La detección de los complejos inmunes se llevó a cabo mediante autorradiografía de las membranas correspondientes. Los anticuerpos primarios y secundarios se prepararon en TBST que contenía 1% de leche. Para remover el anticuerpo de las membranas y poder exponerlas a anticuerpos diferentes ("stripping"), las membranas se sumergieron en *buffer* (62,5 mM Tris-HCl pH: 6,8, 2% SDS y 50 mM β -mercaptoetanol) y luego se lavaron en TBST. Posteriormente se realizó el bloqueo continuando con el protocolo explicado anteriormente.

Inmunocitoquímica

Las células sembradas sobre cubreobjetos fueron fijadas y permeabilizadas con metanol frío a -20 °C. Luego de varios lavados, los sitios no específicos de ligado a proteínas fueron bloqueados con 5% de albúmina bovina (BSA) diluida en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente, las muestras

fueron incubadas en presencia del anticuerpo primario monoclonal anti-RPTH1 durante toda la noche a 4 °C. Después de varios lavados, las preparaciones fueron incubadas con el anticuerpo secundario correspondiente conjugado al fluoróforo Alexa Fluor 647 (dilución 1:250) durante 1 hora a temperatura ambiente y en oscuridad. Finalmente, luego de varios lavados, los preparados se montaron con una solución de glicerol 95% en PBS. Las células fueron teñidas con el colorante específico nuclear TO-PRO 1 (dilución 1:300) durante los últimos 30 minutos de incubación con el anticuerpo secundario.

Ensayos de viabilidad celular

Se estimó el número de células viables mediante dos ensayos de viabilidad celular:

1) CellTiter 96® AQueus One Solution Cell Proliferation Assay (MTS). Se empleó el kit comercial CellTiter 96® AQueus One Solution Cell Proliferation Assay (Promega). Este método colorimétrico se basa en que las células metabólicamente activas reducen el compuesto de tetrazolium MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolium, sal inerte] a formazan. El desarrollo de color es directamente proporcional al número de células vivas presentes en el cultivo. Las células fueron sembradas en multiplacas de 96 pocillos por cuadruplicado. Luego del tratamiento hormonal, las células fueron incubadas con el reactivo durante 45 minutos a 37 °C; después, el medio fue recolectado y la absorbancia se leyó a 490 nm. Los resultados se expresaron como el porcentaje del valor promedio respecto del control.

2) Tinción con cristal violeta: las células fueron fijadas con metanol a -20 °C y después de varios lavados, se tiñeron con cristal violeta 0,1%, un colorante básico que tiñe núcleos, a temperatura ambiente. Posteriormente, las células fueron lavadas varias veces con agua destilada para eliminar el exceso de colorante y desteñidas con Triton X-100 0,2% durante 30 minutos seguido de una medición

a 590 nm empleando un espectrofotómetro Beckman DU530. El valor de la absorbancia se correlaciona con el número de células.

Tratamiento estadístico y expresión de los resultados

La significancia estadística de los datos obtenidos se evaluó mediante el t-test de Student considerándose significativos valores de $p < 0,05$. Los resultados se expresaron como promedio \pm desvío estándar (\pm DS) de por lo menos tres experimentos independientes.

Resultados

En las células Caco-2 cultivadas en presencia de suero observamos que el receptor tipo 1 de PTH (RPTH1) se localiza en la mem-

brana plasmática, el citosol y el núcleo de estas células intestinales.¹⁸ Como nuestras anteriores investigaciones evidencian efectos de PTH en las células Caco-2 privadas totalmente de suero, se evaluó en el presente trabajo la localización del RPTH1 en estas células intestinales cultivadas en ausencia de suero por inmunocitoquímica. Se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-RPTH1 y su correspondiente anticuerpo secundario conjugado al fluoróforo Alexa Flúor 647 (azul) y el colorante TO-PRO 1 (rojo) para poner de manifiesto la morfología nuclear. La Figura 1 obtenida por microscopia confocal muestra que -y a diferencia de lo observado en presencia de suero- en ausencia de este, el receptor se localiza exclusivamente en el núcleo.

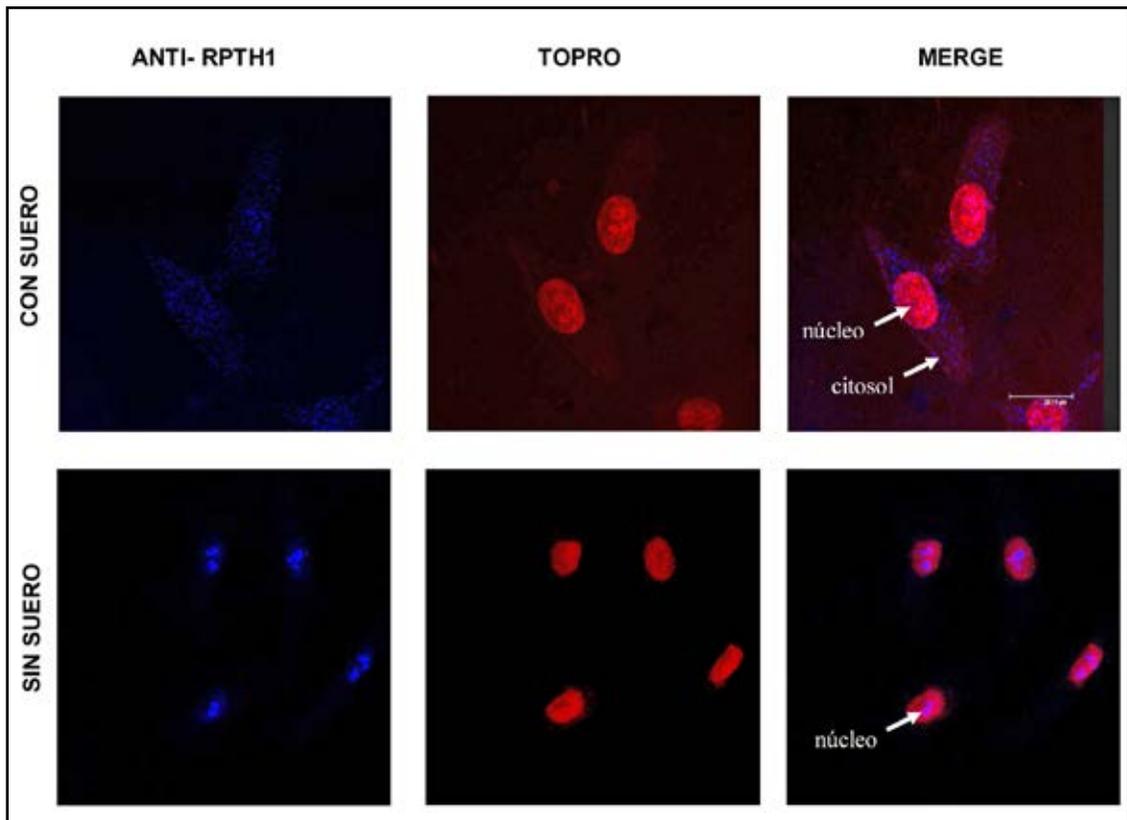


Figura 1. Distribución subcelular del RPTH1 en las células Caco-2 en ausencia y en presencia de suero. Se muestran imágenes de fluorescencia representativas de tres experimentos independientes obtenidas por microscopia confocal. Se observan los núcleos teñidos con TO-PRO (rojo), la presencia del RPTH1 (azul) y las zonas de co-localización (violeta) que indican la presencia del receptor a nivel nuclear y citosólico.



Luego evaluamos si el efecto de PTH en las células Caco-2 privadas de suero es dependiente de la dosis hormonal. Para tal fin, las células fueron estimuladas con PTH (10^{-12} - 10^{-10} - 10^{-8} M) durante 5 días e incubadas con el reactivo MTS para medir la capacidad metabólica de estas células intestinales como indicador de viabilidad celular. Como se observa en la Figura 2A, la hormona en una dosis de 10^{-8} M disminuyó en un 50%

la producción de formazan (el producto de la biorreducción del MTS). Más aún, la estimación del número de células usando el colorante nuclear cristal violeta reveló que PTH (10^{-8} M) disminuyó la absorbancia en aproximadamente un 46% respecto de las células control (Figura 2B). No se observaron cambios con respecto a las células control cuando las células Caco-2 fueron expuestas a dosis menores.

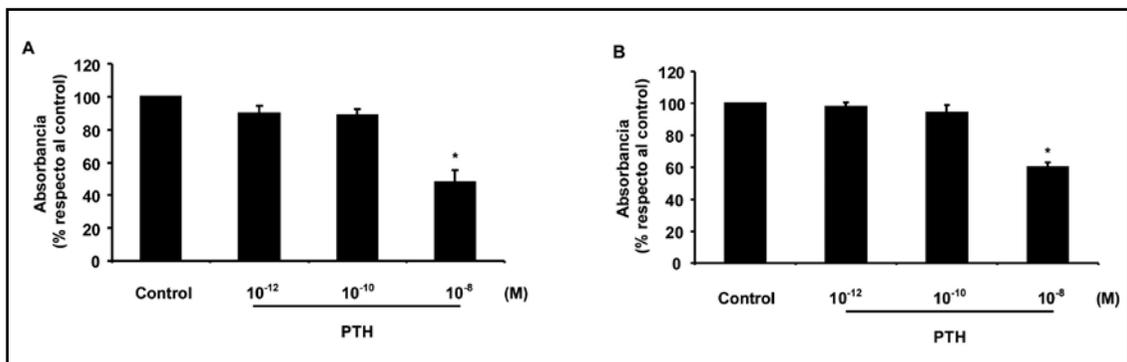


Figura 2. Efectos de PTH sobre la viabilidad celular. El número de células viables fue determinado por (MTS) (A) y cristal violeta (B). Los resultados fueron expresados como porcentaje con respecto al control de tres experimentos independientes realizados por cuadruplicado. * $p < 0,05$ con respecto al control.

Si bien la modulación por PTH de la expresión de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular había sido estudiada en las células Caco-2 cultivadas con baja dosis de suero,²¹ hasta el momento desconocíamos si PTH regulaba también la expresión de proteínas asociadas al ciclo celular en estas células intestinales en ausencia total de suero. Por lo tanto, las células Caco-2 privadas de suero fueron expuestas a PTH (10^{-8} M) por diferentes intervalos de tiempo (6 a 48 horas) y los niveles proteicos de las ciclinas D1 y D3 y de los inhibidores específicos de Cdks p15INK4B y p27Kip1 fueron analizados por Western blot utilizando anticuerpos específicos. Se observó que el tratamiento con PTH (6 y 24 horas) aumenta los niveles proteicos de p15INK4B, mientras que

no se modifica la expresión de las ciclinas D1 y D3 ni del inhibidor p27Kip1 (Figura 3).

Discusión

En la mayoría de las células, PTH inicia sus efectos interactuando con el receptor tipo 1 acoplado a proteínas G (RPTH1), que posee siete dominios transmembrana, con un dominio amino terminal extracelular donde se une la hormona y un largo dominio carboxilo terminal intracelular.²⁵ Hasta el presente, se ha encontrado un solo receptor en osteoblastos²⁶ y en células duodenales,¹⁷ pero se ha descrito un segundo receptor de PTH (RPTH2) en páncreas, cerebro, riñón y testículos²⁷ y se ha postulado la existencia de otros. El RPTH1 es el primer miembro de

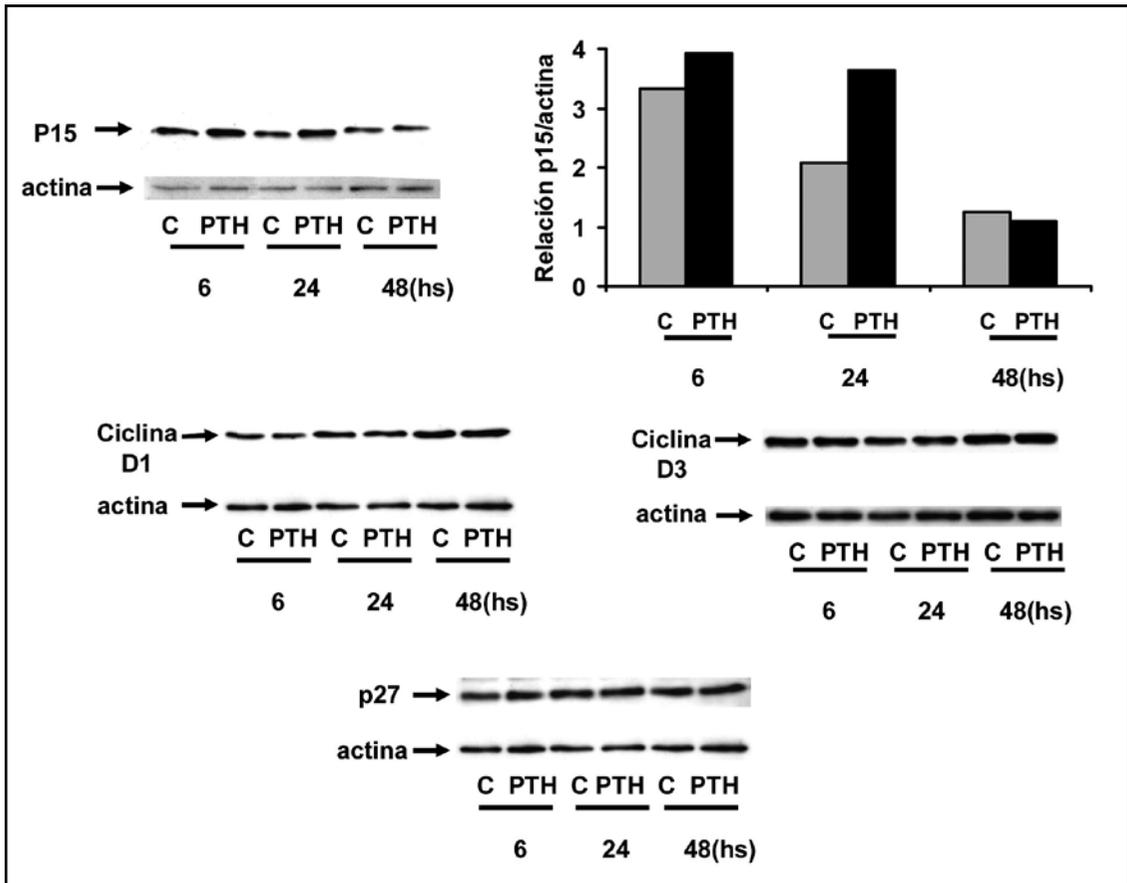


Figura 3. Modulación por PTH de la expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular. Las células fueron tratadas con PTH durante 6-48 horas, seguido de análisis por Western blot usando anticuerpos específicos.

la familia de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs) al que se le detectó localización nuclear en células de riñón, hígado, intestino, útero y ovario de rata.²⁸ En cultivos sincronizados de células osteoblásticas murinas MC3T3-E1, el RPTH1 trafica al núcleo durante el tiempo de duplicación del ADN²⁹ y forma un complejo con proteínas reguladoras del transporte nuclear, importina α 1 e importina β .³⁰ Además se reportó que el receptor se localiza en el nucleoplasma y que esta ubicación se asocia a ciertas etapas del ciclo celular.²⁹ De acuerdo con estos datos, demostramos que el receptor RPTH1, en presencia de suero, se localiza en la membrana plasmática, el núcleo y citoplasma de las células Caco-2.¹⁸ Sin embargo, en ausencia de suero, observamos que el receptor de PTH se

ubica exclusivamente en el núcleo, en estas células intestinales. Si bien el significado de la presencia del RPTH1 en el núcleo se desconoce, y aunque la señalización a través del receptor de PTH involucra la activación de vías mensajeras citosólicas tales como AC/AMPC/PKA y PLC/IP₃/DAG, no deben descartarse efectos nucleares directos en la regulación génica. Al respecto, aunque la mayoría de los GPCR nucleares parecen regular vías de señalización similares a las observadas en la superficie celular,³¹ algunos de estos receptores regulan más directamente eventos nucleares tales como la síntesis de ADN,²⁹ la iniciación de la transcripción,³² la expresión de genes,³³⁻³⁵ y la modificación de las histonas.³⁶

Nuestras investigaciones previas indicaban que PTH tiene efectos proapoptóticos y



antiproliferativos en las células Caco-2. Los resultados presentados en este trabajo muestran que, en ausencia de suero, el tratamiento con la hormona solo en la dosis de 10^{-8} M disminuye el número de células vivas pero sin que se observen cambios en concentraciones menores (10^{-12} - 10^{-10} M), confirmando además que en estas dosis la PTH no tiene efectos opuestos (proliferativos y/o antiapoptóticos) a aquellos observados en 10^{-8} M.

Se sabe que el ciclo celular es regulado principalmente por complejos que contienen CDKs y ciclinas, que son esenciales para la progresión del ciclo celular y su inactivación conduce al arresto del ciclo celular.^{37,38} Los complejos responsables de la progresión celular a través de la fase G1 del ciclo celular y el inicio de la replicación del ADN incluyen ciclina D-CDK4/CDK6 y ciclina E-CDK2.³⁹ La proliferación aberrante de las células cancerosas implica la desregulación de los principales reguladores de la fase G1 del ciclo celular, y la sobreexpresión de las ciclinas y CDK proporciona un crecimiento selectivo de las células del tumor.⁴⁰ Por lo tanto, el estudio de los complejos CDK-ciclina que promueven la progresión del tumor es terapéuticamente relevante para el tratamiento del cáncer. Previamente observamos que, en las células Caco-2 cultivadas con baja dosis de suero, PTH aumenta la expresión de la proteína inhibitoria del ciclo celular p27Kip1 y disminuye la expresión de las ciclinas D1 y D3 y de la quinasa dependiente de la ciclina CDK6.²¹ Sin embargo, en el presente trabajo comprobamos que solamente la expresión de la proteína inhibitoria p15INK4B es afectada por el tratamiento con PTH en ausencia de suero. Asimismo, p15INK4B es un miembro de la familia de los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina D (CDK1) que induce el arresto del ciclo celular en la fase G1. Esta proteína se une tempranamente en la fase G1 a CDK4 o 6 y evita su interacción con la ciclina D.^{41,42} La sobreexpresión de p15INK4B y el incremento de su nivel proteico llevan al arresto del crecimiento

en varios sistemas *in vivo* e *in vitro*.⁴³ Se ha observado que, en células de músculo liso vascular, el mutante del análogo tumoral de PTH (PTHrP) inhibe la proliferación de estas células incrementando el nivel de expresión de p15INK4B y p27Kip1.⁴⁴

Es sabido que en un modelo celular, PTH puede ejercer efectos opuestos incluso activando la misma vía de señalización. Este comportamiento particular de la hormona podría deberse a diferencias en las condiciones experimentales.⁴⁻⁶ PTH estimula la actividad de la adenilil ciclasa en células óseas humanas cultivadas tanto en una densidad celular alta como baja. Sin embargo, la hormona estimula la proliferación de estas células solo cuando se cultivaron en una densidad celular alta.⁵ Nosotros hemos observado un efecto antiproliferativo de PTH en las células Caco-2 cultivadas sin suero y en bajas dosis de suero. Sin embargo, la presencia o ausencia de suero puede modificar la respuesta celular a PTH. Al respecto, la sobreexpresión del PTHrP, capaz de unirse al mismo receptor que PTH (RPTH1), promueve la proliferación en la línea intestinal de rata IEC-6 en presencia de suero,⁴⁵ pero su ausencia induce apoptosis.⁴⁶

PTH también puede ejercer el mismo efecto activando distintas vías de señalización y la presencia de RPTH1 en el núcleo podría tener un papel clave al respecto. En este sentido, Jong y col. demostraron que la activación del receptor mGluR5 intracelular genera distintas respuestas del Ca^{2+} , así como de las cascadas de señalización con respecto al receptor ubicado en la superficie celular. La activación por el glutamato del receptor intracelular mGluR5 participa en la regulación del Ca^{2+} nuclear, la activación transcripcional y la expresión génica necesaria para procesos fisiológicos tales como la plasticidad sináptica. La activación del receptor mGluR5 tanto de la superficie celular como intracelular conduce la fosforilación de JNK, la proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulin- (CaMK) y CREB, mientras que solo la activación de

mGluR5 intracelular conduce a la fosforilación de ERK1/2 y de Elk-1.³³

Conclusión

Los resultados presentados en este trabajo sugieren que PTH en una dosis de 10^{-8} M arresta la progresión del ciclo celular en las células Caco-2 tanto en presencia como en ausencia de suero; sin embargo, según las condiciones experimentales, este efecto sería mediado por distintas proteínas asociadas al ciclo celular, fenómeno que podría deberse a la ubicación exclusivamente nuclear del receptor de PTH, en ausencia de suero, en estas células intestinales. Una mayor com-

prensión de los fenómenos moleculares desencadenados por PTH y RPTH1 en células intestinales derivadas de adenocarcinoma de colon humano permitirá conocer su participación en cascadas de transducción de señales que deriven en el arresto del ciclo celular o la muerte celular programada.

El cáncer colorrectal está ubicado entre las primeras causas más frecuentes de mortalidad por enfermedad maligna en el mundo occidental.^{47,48} Los avances en las investigaciones de los mecanismos de regulación del ciclo celular podrían aportar nuevos conocimientos acerca de las interacciones moleculares involucradas en este tipo de cáncer.

Referencias

1. Viillard JF, Lacombe F, Belloc F, Pellegrin JL, Reiffers J. Molecular mechanisms controlling the cell cycle: fundamental aspects and implications for oncology. *Cancer Radiother* 2001; 5:109-29.
2. Datta NS, Pettway GJ, Chen C, Koh AJ, McCauley LK. Cyclin D1 as a target for the proliferative effects of PTH and PTHrP in early osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22:951-64.
3. Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC. Parathyroid Hormone Uses Multiple Mechanisms to Arrest the Cell Cycle Progression of Osteoblastic Cells from G1 to S Phase. *J Biol Chem* 2005; 280:3104-11.
4. Swarthout JT, Doggett TA, Lemker JL, Partridge NC. Stimulation of Extracellular Signal-regulated Kinases and Proliferation in Rat Osteoblastic Cells by Parathyroid Hormone Is Protein Kinase C-dependent. *J Biol Chem* 2001; 276:7586-92.
5. MacDonald BR, Gallagher JA, Russell RG. Parathyroid hormone stimulates the proliferation of cells derived from human bone. *Endocrinology* 1986; 118:2445-9.
6. Finkelman RD, Mohan S, Linkhart TA, Abraham SM, Boussy JP, Baylink DJ. PTH stimulates the proliferation of TE-85 human osteosarcoma cells by a mechanism not involving either increased cAMP or increased secretion of IGF-I, IGF-II or TGF beta. *Bone Miner* 1992; 16:89-100.
7. Onishi T, Zhang W, Cao X, Hruska K. The mitogenic effect of parathyroid hormone is associated with E2F-dependent activation of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in osteoblast precursors. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1596-605.
8. Beier F, LuValle P. The cyclin D1 and cyclin A genes are targets of activated PTH/PTHrP receptors in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *Mol Endocrinol* 2002; 16:2163-73.
9. Partridge NC, Opie AL, Opie RT, Martin TJ. Inhibitory effects of parathyroid hormone on growth of osteogenic sarcoma cells. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:519-25.
10. Onishi T, Hruska K. Expression of p27Kip1 in Osteoblast-Like Cells during Differentiation with Parathyroid Hormone. *Endocrinology* 1997; 138:1995-2004.
11. Nasu M, Sugimoto T, Kaji H, Chihara K. Es-



- trogen modulates osteoblast proliferation and function regulated by parathyroid hormone in osteoblastic SaOS-2 cells: role of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-5. *J Endocrinol* 2000; 167:305-13.
12. Gentili C, Boland R, Russo de Boland A. PTH stimulates PLCbeta and PLCgamma isoenzymes in rat enterocytes: influence of ageing. *Cell Signal* 2001; 13:131-8.
 13. Gentili C, Morelli S, Boland R, Russo de Boland A. Parathyroid hormone activation of map kinase in rat duodenal cells is mediated by 3',5'-cyclic AMP and Ca²⁺. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1540:201-12.
 14. Gentili C, Russo de Boland A. Age-related decline in mitogen-activated protein kinase phosphorylation in PTH-stimulated rat enterocytes. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1003-15.
 15. Gentili C, Morelli S, Russo de Boland A. 1alpha,25(OH)2D3 and parathyroid hormone (PTH) signaling in rat intestinal cells: activation of cytosolic PLA2. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:297-301.
 16. Gentili C, Morelli S, Russo de Boland A. Involvement of PI3-kinase and its association with c-Src in PTH-stimulated rat enterocytes. *J Cell Biochem* 2002; 86: 773-83.
 17. Gentili C, Morelli S, Russo de Boland A. Characterization of PTH/PTHrP receptor in rat duodenum: effects of ageing. *J Cell Biochem* 2003; 88:1157-67.
 18. Calvo N, German O, Russo de Boland A, Gentili C. Pro-apoptotic effects of PTH in intestinal cells. *Biochem Cell Biol* 2009; 87:389-400.
 19. Calvo N, Gentili C, Russo de Boland A. The early phase of programmed cell death in caco-2 intestinal cells exposed to PTH. *J Cell Biochem* 2008; 105:989-97.
 20. Calvo N, Russo de Boland A, Gentili C. PTH inactivates the AKT survival pathway in the colonic cell line Caco-2. *Biochim Biophys Acta MCR* 2010; 1803:343-51.
 21. Calvo N, Gentili C, Russo de Boland A. Parathyroid hormone and the regulation of cell cycle in colon adenocarcinoma cells. *Biochim Biophys Acta MCR* 2011; 1813:1749-57.
 22. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantification of microgram quantities of proteins utilizing the principle of proteins binding. *Anal Biochem* 1976; 72:248-54.
 23. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227:680-5.
 24. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:4350-4.
 25. Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:2732-6.
 26. Jüppner H. Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide: exploration of their biological importance. *Bone* 1999; 25:87-90.
 27. Usdin TB, Bonner TI, Harta G, Mezey E. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology* 1996; 137:4285-97.
 28. Jans DA, Hassan G. Nuclear targeting by growth factors, cytokines, and their receptors: a role in signaling. *Bioessays* 1998; 20:400-11.
 29. Watson PH, Fraher LJ, Watson PH, et al. Nuclear localization of the type 1 parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor in MC3T3-E1 cells: association with serum induced cell proliferation. *Bone* 2000; 26:221-5.
 30. Pickard BW, Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH. Type 1 parathyroid hormone receptor (PTH1R) nuclear trafficking: association of PTH1R with importin alpha1 and beta. *Endocrinology* 2006; 147: 3326-32.
 31. Boivin B, Vaniotis G, Allen BG, Hébert TE. G protein-coupled receptors in and on the cell nucleus: a new signaling paradigm?. *J Recept Signal Transduct Res* 2008; 28: 15-28.

32. Boivin B, Lavoie C, Vaniotis G, et al. Functional β -adrenergic receptor signalling on nuclear membranes in adult rat and mouse ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2006; 71:69-78.
33. Jong YJ, Kumar V, O'Malley KL. Intracellular metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) activates signaling cascades distinct from cell surface counterparts. *J Biol Chem* 2009; 284:35827-38.
34. Savard M, Barbaz D, Belanger S, et al. Expression of endogenous nuclear bradykinin B2 receptors mediating signaling in immediate early gene activation. *J Cell Physiol* 2008; 216:234-44.
35. Vaniotis G, Del Duca D, Trieu P, Rohlicek CV, Hébert TE, Allen BG. Nuclear β -adrenergic receptors modulate gene expression in adult rat heart. *Cell Signal* 2011; 23:89-98.
36. Re M, Pampillo M, Savard M, et al. The human gonadotropin releasing hormone type I receptor is a functional intracellular GPCR expressed on the nuclear membrane. *PLoS One* 2010; 5:e11489.
37. Devault A, Cavadore JC, Fesquet D, et al. Concerted roles of cyclin A, cdc25+ mitotic inducer, and type 2A phosphatase in activating the cyclin B/cdc2 protein kinase at the G2/M phase transition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1991; 56:503-13.
38. Van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science* 1993; 262:2050-4.
39. Sherr CJ, Roberts JM. Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases. *Genes Dev* 2004; 18:2699-711.
40. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274:1672-7.
41. Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature* 1994; 371:257-61.
42. Wolff L, Garin MT, Koller R, et al. Hypermethylation of the Ink4b locus in murine myeloid leukemia and increased susceptibility to leukemia in p15(Ink4b)-deficient mice. *Oncogene* 2003; 22:9265-74.
43. Fuxe J, Akusjärvi G, Goike HM, Roos G, Collins VP, Pettersson RF. Adenovirus-mediated overexpression of p15INK4B inhibits human glioma cell growth, induces replicative senescence, and inhibits telomerase activity similarly to p16INK4A. *Cell Growth Differ* 2000; 11:373-84.
44. Fiaschi-Taesch N, Sicari B, Ubriani K, Cozar-Castellano I, Takane KK, Stewart AF. Mutant parathyroid hormone-related protein, devoid of the nuclear localization signal, markedly inhibits arterial smooth muscle cell cycle and neointima formation by coordinate up-regulation of p15Ink4b and p27kip1. *Endocrinology* 2009; 150:1429-39.
45. Ye Y, Falzon M, Seitz PK, Cooper CW. Overexpression of parathyroid hormone-related protein promotes cell growth in the rat intestinal cell line IEC-6. *Regul Pept* 2001; 99:169-74.
46. Ye Y, Wang C, Du P, Falzon M, Seitz PK, Cooper CW. Overexpression of parathyroid hormone-related protein enhances apoptosis in the rat intestinal cell line, IEC-6. *Endocrinology* 2001; 142:1906-14.
47. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:5-27.
48. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197:233-41.



ACTUALIZACIONES / Reviews

LOS OSTEOCITOS COMO MECANOSENSORES DEL HUESO

Carola B. Bozal

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Los osteocitos y el sistema de lagunas y canalículos que los contienen forman una red sincicial de intercomunicación entre ellos: el sistema lacuno-canalicular osteocitario (SLCO), a través del cual también establecen comunicación con las células osteoblásticas de la superficie del hueso. Existen evidencias que demuestran que las cargas mecánicas y la ausencia de estas cargas en el hueso provocan cambios en la expresión de diversos factores en los osteocitos, sugiriendo que estas células actuando como mecanosensores participarían en la regulación de los procesos de modelación y remodelación óseas adaptativas. Los osteocitos actuando como mecanosensores del hueso sensan los estímulos mecánicos, los transducen a señales bioquímicas y, a través de la comunicación y liberación de diversos factores, comunican el estímulo a las células efectoras (osteoblastos y osteoclastos). Es a través de sus procesos citoplasmáticos y de la red de comunicación dentro del SLCO que los osteocitos tienen esta capacidad. Los cambios en el entorno

lacunar periosteocitario-pericanalicular actuarían como amplificadores locales de las fuerzas recibidas y favorecerían la transmisión de las señales entre las células. La presente revisión bibliográfica tiene por objeto resumir los conocimientos actuales sobre la función mecanotransdutora de los osteocitos y su relación con la regulación de los procesos de modelación y remodelación adaptativas.

Palabras clave: osteocito, mecanotransducción, fuerzas mecánicas.

Summary

OSTEOCYTES AS MECHANOSENSORS IN BONE

Osteocytes and lacunae and canaliculi system containing them form a syncytial network known as the osteocytic lacuno-canalicular system (OLCS), through which they also communicate with osteoblastic cells on the bone surface. There is evidence that the presence and absence of mechanical loads on bone

* Dirección postal: Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Marcelo T. de Alvear 2142 1ºA. (1122) Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: carolaboza@yahoo.com

cause changes in the expression of a variety of factors in osteocytes, suggesting that osteocytes may play a role as mechanosensors in the regulation of adaptive bone modeling and remodeling processes. Acting as mechanosensors of bone, osteocytes sense mechanical stimuli, transduce them into biochemical signals, and through the release of a number of factors, they communicate the stimulus to effector cells (osteoblasts and osteoclasts). It is through their cytoplasmic processes and the communication network in the OLCS that osteocytes have this ability. The changes in the perilacunar-pericanalicular environment would seemingly serve to amplify the strain, and enable signal transmission to the cells. The aim of this review is to present current knowledge on the mechanosensory function of osteocytes, and its relation with adaptive bone modeling and remodeling processes.

Key words: *osteocyte, mechanotransduction, mechanical forces.*

El osteocito y el sistema lacuno-canalicular (SLC)

Los osteocitos, las células óseas más abundantes del tejido óseo, son células no proliferativas que residen en el interior de la matriz ósea mineralizada, alojadas en lagunas. Presentan largos procesos citoplasmáticos a través de los cuales establecen contacto y se comunican con las células osteoblásticas presentes en la superficie del hueso y con osteocitos vecinos. La red celular tridimensional que forman los cuerpos y los procesos citoplasmáticos de los osteocitos es conocida como red osteocitaria (ON: *osteocyte network*). Esta red celular está alojada en lagunas y canalículos en el interior de la matriz ósea, que conforman el sistema lacuno-canalicular (SLC).¹⁻⁴ El SLC representa la impronta o “el negativo” de la red osteocitaria en la matriz ósea. En conjunto, ambos sistemas de interconexión (red osteocitaria y SLC) conforman el sistema lacuno-canalicular os-

teocitario (SLCO).⁵ En este sistema la comunicación a nivel celular se establece a través de uniones *gap*⁶⁻⁹ que permiten la comunicación de señales eléctricas y el transporte extracelular e intracelular de moléculas de señalización. Estos contactos célula-célula se establecen desde el momento de la diferenciación de osteoblasto a osteocito.¹⁰ Con los osteoclastos y sus precursores, en cambio, los osteocitos no establecen contacto directo y la comunicación se lograría a través de la difusión de moléculas de señalización liberadas por ellos.¹¹⁻¹² Además, en el SLCO se establece comunicación a nivel extracelular por medio del fluido que transcurre por el espacio comprendido entre la membrana plasmática de los osteocitos y la pared de la laguna y los canalículos (espacio periosteocitario) dentro del *sistema lacuno-canalicular*.^{3,4,13} Teniendo en cuenta la amplia superficie ósea expuesta a nivel del SLC, el líquido que transcurre por dentro de este sistema representa una extensa área para el intercambio molecular.^{4,5} Este espacio entre el osteocito y la matriz ósea contiene proteínas no colagenosas propias de la matriz (laminina, osteopontina, osteocalcina, sialoproteína ósea, fibronectina, entre otras) y proteoglicanos (principalmente ácido hialurónico). Estas proteínas no colagenosas tienen la particularidad de ligar los iones de calcio.¹⁴ Además, esta matriz contiene la proteína de matriz dentinaria tipo I (DMP-1) y fosfoglicoproteína de matriz extracelular (MEPE). Una de las principales funciones de DMP-1 es mantener la integridad y rigidez de las paredes lacunar y canalicular, y su expresión se encuentra principalmente aumentada ante las fuerzas mecánicas.¹⁵⁻¹⁷ La MEPE es una proteína que se concentra principalmente por fuera de la pared mineralizada de la laguna, en la matriz no mineralizada que rodea los osteocitos y procesos citoplasmáticos.¹⁸ Los osteocitos se encuentran anclados en la matriz ósea que los circunda a través de uniones focales dependientes de integrina,¹⁹⁻²⁰ aunque más recientemente se sugirió que la



pronunciada capa de matriz no colágena (0,5 a 1 μm de espesor) rica en ácido hialurónico que forma una especie de glicocáliz alrededor del cuerpo de los osteocitos impediría el anclaje directo en la matriz mineralizada.²¹ A diferencia del cuerpo celular, los procesos citoplasmáticos sí evidencian anclaje directo a través de integrinas (integrina $\alpha\text{V}\beta\text{3}$) posiblemente con la osteopontina (OPN) de la matriz que los rodea.²¹

En estudios sobre el movimiento del fluido óseo por el SLC se demostró que trazadores con tamaños de entre 6 y 10 nm tienen la capacidad de penetrar el SLC^{22,23} y la penetración dentro del sistema se incrementa por la aplicación de fuerzas en el hueso, sugiriendo que el deslizamiento del fluido intersticial dentro del SLC genera un estrés que se relacionaría con la capacidad de sensado de las fuerzas en el hueso.²⁴⁻²⁶

Mecanotransducción: el rol del osteocito en la adaptación del hueso a las cargas mecánicas

Se define mecanotransducción como “el proceso por el cual las fuerzas físicas son convertidas en señales bioquímicas y estas señales son transformadas en respuestas celulares...”.²⁷ En otras palabras, la mecanotransducción es la capacidad de determinadas células de sensar un estímulo mecánico y traducirlo a señales bioquímicas que regulen la acción de otras células, las células efectoras. Los osteocitos son considerados “los mecanosensores” del hueso y, si bien no serían las únicas células óseas con capacidad de sensar fuerzas, serían los candidatos ideales por la ubicación estratégica en el interior de la matriz ósea y por la compleja red de interconexión que representan el SLC y el fluido óseo que por él transcurre.²⁸ Es a través de sus procesos citoplasmáticos y de la red de comunicación lacuno-canalicular que los osteocitos tienen la capacidad de sensar las cargas mecánicas que recibe el hueso y de transmitir la señal a los osteocitos vecinos

y a las células óseas residentes en la superficie capaces de iniciar el proceso de remodelación adaptativa.^{29,30,3} Tradicionalmente se considera que el proceso de mecanotransducción en los osteocitos involucra cuatro etapas:²⁹⁻³¹ 1) acoplamiento mecánico: sensado de la señal mecánica por células “mecanosensibles”, 2) acoplamiento bioquímico: transducción de la señal mecánica en una señal bioquímica intracelular, 3) transmisión de la señal bioquímica a las células efectoras y 4) respuesta específica de las células efectoras.

Acoplamiento mecánico: el rol del SLC en la mecanotransducción osteocitaria

En este primer paso de la mecanotransducción, los protagonistas son el SLC y la red de procesos citoplasmáticos y cuerpos celulares que este sistema aloja.³² Las cargas mecánicas en el hueso inducen gradientes de presión en la matriz ósea que genera un flujo del fluido intersticial dentro del SLC.³³ Este flujo de fluido canalicular que se genera ha sido demostrado tanto en estudios *in vitro*³⁴⁻³⁸ como también en algunos estudios *in vivo*.^{39, 24, 25} Los osteocitos inmersos en el SLC son capaces de sensar las fuerzas de deslizamiento que se generan por este fluido intracanalicular. La teoría más aceptada propone que el osteocito se “activa” a través de la deformación que sufre su membrana plasmática y el citoesqueleto anclado en ella^{40, 41} (Figura 1). Este modelo propone que las fuerzas de deslizamiento que se generan entre la membrana plasmática de los procesos citoplasmáticos y la pared canalicular ejercen tensión sobre las integrinas que anclan a los osteocitos en la matriz del hueso (uniones focales).^{42, 20} En particular, los complejos que forman las integrinas $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ con componentes de la matriz ósea como OPN y vitronectina¹⁹ actuarían como los principales sitios de transducción de la señal e iniciadores de los mecanismos de señalización intracelular.¹⁹ Este estrés tensiona intracelularmente los filamentos de actina del citoesqueleto, especialmente abundantes en

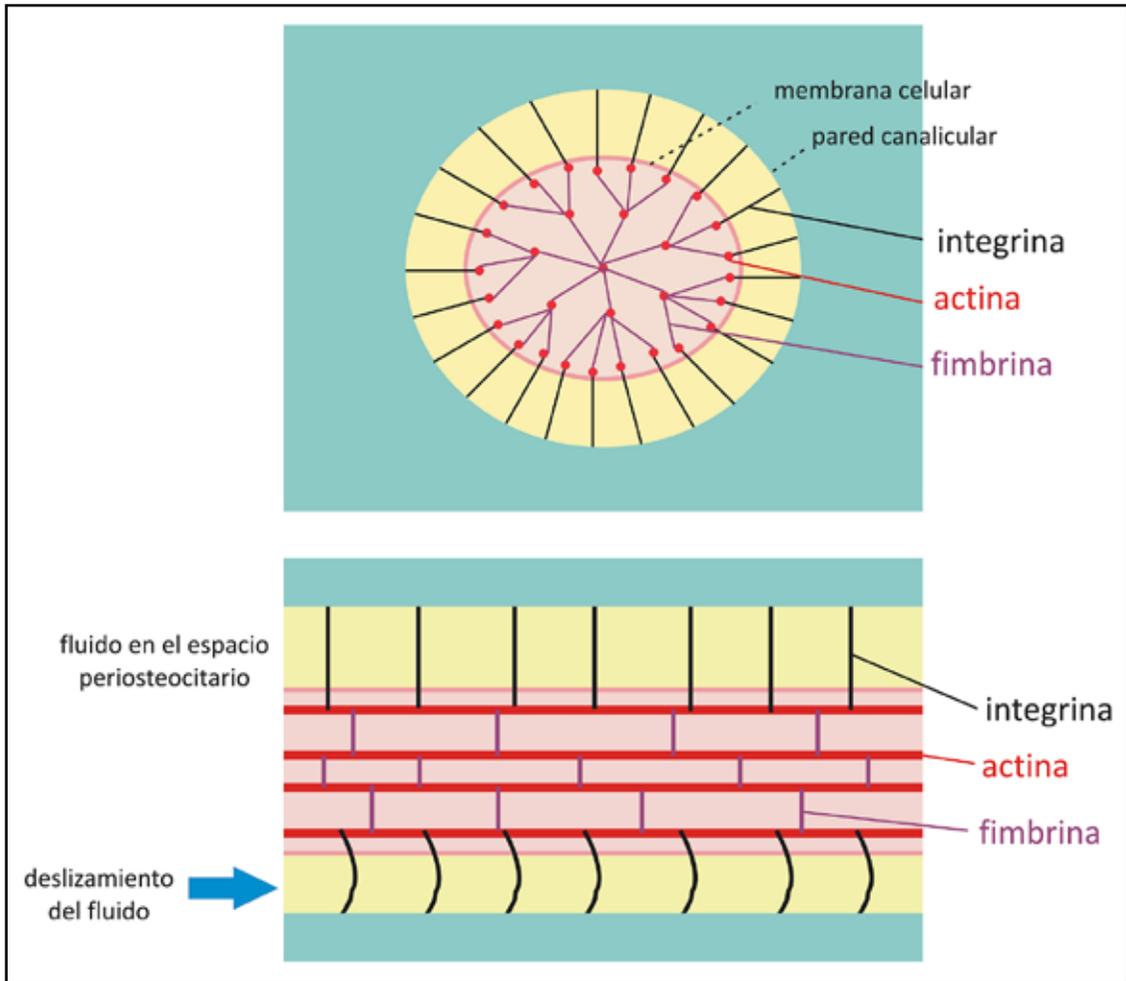


Figura 1. Representación esquemática de una prolongación citoplasmática, el espacio periprocesal y la matriz mineralizada de la pared del canalículo en A) corte transversal y B) corte longitudinal. Basado en el modelo de amplificación de las cargas desarrollado por You y col. (2001, 2004). Se representan la actina del citoesqueleto de la prolongación citoplasmática y las proteínas asociadas integrina y fimbrina. La aplicación de fuerzas en el hueso provocarían el deslizamiento del fluido óseo que transcurre por el espacio periprocesal provocando tensión sobre las integrinas de anclaje de la membrana celular a la matriz. Esta tensión se transmite intracelularmente a los filamentos de actina del citoesqueleto de la prolongación desencadenando el mecanismo de respuesta intracelular. Modificado de You y col. (2001).

los procesos citoplasmáticos.⁴⁰⁻⁴¹ Como resultado de la activación se producen cambios en la organización del citoesqueleto que se manifiestan por aumentos en los niveles de α -actinina (29%), filamina (185%) y vimentina (15%).⁴³

Sabíamos que luego de la aplicación de fuerzas *in vivo* durante 24 horas las lagunas osteocitarias del hueso alveolar aumentaban

de tamaño.⁴⁴ En un reciente estudio en el que analizamos las características tridimensionales del SLCO del hueso alveolar mediante microscopía confocal, observamos que tanto las fuerzas traccionales como las fuerzas compresivas provocaron cambios morfológicos ya desde 1 h de aplicadas las fuerzas, y tanto a nivel del SLC como de la red osteocitaria. Estos cambios se manifestaron princi-



palmente con incremento del volumen lacunar e incremento del espacio periprocésal (Figura 2), lo cual modificaría la permeabilidad dentro del sistema generando cambios en la dinámica del fluido intracanalicular y contribuyendo al sentido por parte de los osteocitos.⁴⁵

Dentro de los cambios osteocitarios a las fuerzas, dependientes de la modificación del citoesqueleto, hemos observado que muy tempranamente los cuerpos celulares adoptan una forma redondeada.⁴⁵ En un estudio *in vitro* se observó que los osteocitos de morfo-

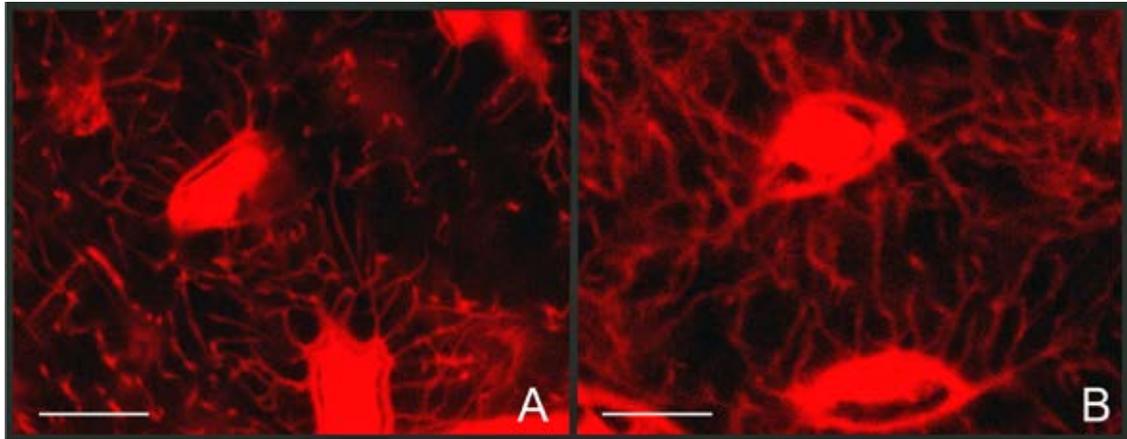


Figura 2. Microfotografías obtenidas con microscopio láser de barrido confocal de hueso alveolar teñido con fucsina básica. Se observa una zona del hueso alveolar sin descalcificar de (A) un animal control y (B) de un animal experimental luego de la aplicación de las fuerzas ortodóncicas durante 1 h. Nótese el aumento del volumen lacunar en B y el incremento del espacio periprocésal visible por penetración del colorante en la muestra de hueso que recibió la fuerza ortodóncica. Magnificación original 1500X. Escala 10 μ m.

logía esférica son más mecanosensibles que los osteocitos de morfología ovoide.⁴⁶ Esto sugiere que la morfología celular parecería estar involucrada en la capacidad de sentido y adaptación funcional del hueso a las cargas. En la hipótesis de la plasticidad osteocitaria propuesta por Rubin y col.⁴⁷ se postula que la célula estaría modificando activamente la arquitectura del citoesqueleto, anclándose en la matriz y modulando el espacio periosteocitario en un intento por optimizar el microambiente para sentir las fuerzas y que, cuando se produce un incremento en las fuerzas que recibe el hueso, los osteocitos rápidamente modifican la infraestructura de su citoesqueleto. En línea con esta hipótesis y de acuerdo con nuestros hallazgos,⁴⁵ postulamos que –independientemente de que las fuerzas

que recibe el hueso sean traccionales o sean compresivas– probablemente determinen cambios en la organización espacial del citoesqueleto de los osteocitos, modificando secundariamente el ambiente lacunar. Además, los cambios lacunares tal vez se asocien a modificaciones en las concentraciones de calcio y fosfato en el espacio periosteocitario.⁴⁸ De esta forma, el incremento del volumen lacunar observado inmediatamente luego de la aplicación de las fuerzas podría estar generando una movilización del calcio extracelular. En tanto uno de los primeros eventos en la activación mecánica de los osteocitos es la activación de canales de calcio voltaje dependientes⁴⁹ y la movilización intracitoplasmática del calcio que actúa como segundo mensajero, el calcio que se movi-

lizaría por modificación del espacio perios-teocitario estaría activando mecanismos de señalización en los osteocitos y regulando la expresión de genes específicos.⁵⁰ Nicoletta y col.^{51,52} sugieren que la laguna osteocitaria actúa como un concentrador del estrés que provocan las fuerzas sobre el hueso, amplificando la magnitud de las fuerzas que actúan sobre él, mientras que el factor de amplificación de las fuerzas se relacionaría con las propiedades del tejido perilacunar.¹³ Los resultados observados en forma inmediata a la aplicación de las fuerzas en el hueso⁴⁵ indican una modificación del espacio periosteocitario tanto a nivel lacunar como canalicular, lo cual contribuiría a generar cambios en la dinámica del desplazamiento del fluido óseo dentro del SLC. Debido a que el estrés de deslizamiento es inversamente proporcional al diámetro (*cross-sectional area*) del sitio por el que transcurre el líquido y el diámetro canalicular es mucho menor que el diámetro lacunar, el estrés de deslizamiento que se generaría sobre los procesos citoplasmáticos sería mucho mayor que el que se generaría sobre los cuerpos osteocitarios.^{40,41} Además, las prolongaciones citoplasmáticas son más rígidas que los cuerpos osteocitarios debido a la organización de los filamentos de actina interconectados en haces por la proteína fimbrina y dan una estructura tridimensional muy compactada.⁴¹ De esta manera, la fuerza recibida resultaría amplificada.⁴¹ Este modelo propuesto de amplificación de las fuerzas sirve para explicar cómo las deformaciones que soporta el hueso *in vivo* a nivel tisular (0,04-0,3%)^{53,54} alcanzan magnitudes mayores en el nivel celular (1-10%)⁵⁵ capaces de activar células. You y col.⁴⁰ proponen que a nivel del SLC la tensión radial que se genera sobre los anclajes de los procesos citoplasmáticos en la pared ósea y la tensión que reciben los filamentos de actina amplificarían el estímulo mecánico inicial a nivel tisular entre 10 y 100 veces a nivel celular. En resumen, este modelo de

amplificación propone 3 componentes básicos y necesarios para sensar el estrés de deslizamiento del fluido óseo: 1) una matriz orgánica que ocupe el espacio pericelular que rodea al osteocito y sus procesos citoplasmáticos, 2) algún elemento que ancle y centre los procesos citoplasmáticos dentro de sus canaliculos (las integrinas) y 3) alguna estructura del citoesqueleto que resista la tensión y la deformación que le transmite el anclaje cuando recibe las fuerzas (los filamentos de actina).³² Las ampliaciones propuestas para este modelo sugieren que determinadas estructuras cónicas que protruyen de la pared canalicular y se anclan en la prolongación citoplasmática (vistas por TEM) generarían una mayor amplificación de las fuerzas en la membrana de dicha prolongación.²⁰

Acoplamiento bioquímico: activación de la expresión génica

Los osteocitos responden al estrés de deslizamiento del fluido traduciéndolo el estímulo mecánico a una señal intracelular mediante la activación de cascadas de señalización. Uno de los primeros eventos intracelulares luego de la activación mecánica es la movilización del calcio (Ca^{2+}) desde los depósitos intracelulares, a través de la activación de canales de calcio voltaje-dependientes y de la vía del inositol trifosfato (IP_3).^{49,55-57} El Ca^{2+} , actuando como segundo mensajero, activa mecanismos de señalización que regulan la expresión de genes específicos dentro del núcleo celular.⁵⁰ Otra de las cascadas activadas es la de las MAP-quinasas (MAPK).⁵⁸ Otros autores han comprobado que, a los pocos minutos de sensar las fuerzas, se encontró en los osteocitos un aumento en los niveles de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa,⁵⁹ y a las 2 horas un aumento en los niveles de ARNm para c-fos.⁶⁰ A las 4 horas se incrementan la expresión de TGF- β , de IGF⁶¹ y de prostaglandinas, así como también se activa la síntesis de NO (óxido nítrico) y ATP.



Transmisión de la señal bioquímica a las células efectoras: modulación de la reabsorción y la formación óseas

Luego de activarse la expresión génica, se sintetizan y liberan diversos factores involucrados en la comunicación y regulación de la actividad de otras células, entre ellas de osteoblastos y osteoclastos. Si bien como resultado final de la aplicación de las fuerzas se induce la activación de la reabsorción y/o formación óseas como respuesta adaptativa, la respuesta osteocitaria a las fuerzas es distinta en función de que las fuerzas que recibe sean fuerzas fisiológicas o fuerzas extremas.

Participación de las uniones gap en la transmisión de la señal

La transmisión de la señal se da a través de la comunicación entre osteocitos vecinos a través de uniones gap²⁹ y/o por señalización paracrina dentro del SLC.^{9,32} Las uniones gap se forman por la unión de 2 hemicanales o conexones, uno de cada célula. Cada conexón tiene una estructura hexamérica compuesta por las proteínas transmembrana conexinas (Cx). Las uniones gap permiten la difusión de iones, metabolitos y moléculas de señalización entre las dos células que establecen el contacto, y presentan tamaño y carga específica dependiendo del tipo de conexinas participantes. Las Cx están involucradas en varios procesos que determinan el funcionamiento de las células óseas, entre ellos el control de la proliferación,⁶² la diferenciación⁶³ y la supervivencia⁶⁴ de los osteocitos. Las Cx que se expresan en el tejido óseo son Cx43 (la más abundante), Cx45, Cx46,⁶⁵ y recientemente se determinó que también se expresa la Cx37.⁶⁶⁻⁶⁷ Los conexones pueden ser activos incluso sin formar uniones gap con el conexón de otra célula. En este caso se los llama "hemicanales" y representan un canal de membrana con gran permeabilidad. Los hemicanales participan de la señalización luego de la estimulación mecánica de los osteocitos.⁶⁸ Los canales de Cx43 están presentes en forma activa

en los osteocitos y median la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂)⁶⁹ y ATP⁵⁶ luego de la estimulación mecánica. *In vitro* se demostró que, en los osteocitos, la estimulación mecánica induce la propagación de ondas de Ca²⁺ hacia los osteoblastos.⁷ Incluso, esta capacidad de los osteocitos de comunicar las señales mecánicas a los osteoblastos a través de uniones gap se inhibe por bloqueo farmacológico de las uniones gap o al impedir el contacto físico entre osteocitos y osteoblastos.⁷⁰ Sin embargo, el rol de los canales de Cx en la transducción de señales mecánicas en osteocitos, propuesta sobre la base de estudios *in vitro*, ha sido recientemente cuestionado. Tres diferentes grupos de investigadores han demostrado que en animales deficientes en Cx43 en células del linaje osteoblástico (incluidos osteocitos) la estimulación mecánica indujo, inesperadamente, una mayor respuesta anabólica.⁷¹⁻⁷³

El osteocito como regulador de la reabsorción ósea

Es sabido que determinadas señales mecánicas regulan la fusión de precursores y la actividad osteoclástica. En este sentido, las fuerzas extremas que provoquen microdaños (microfracturas) en la matriz ósea, o condiciones de ausencia de cargas mecánicas (desuso), promueven la osteoclastogénesis⁷⁴ incrementando la reabsorción ósea. En un estudio *in vivo* se ha demostrado que la ausencia de estimulación mecánica provoca un incremento en la prevalencia de osteocitos en apoptosis, seguido de un aumento en el reclutamiento de osteoclastos y de la reabsorción ósea.⁷⁵ En el mismo sentido, los microdaños generados por la fatiga que provoca el exceso de cargas mecánicas inducen el incremento de osteocitos en apoptosis seguido, luego de varios días, por un incremento local de la reabsorción osteoclástica, permitiendo el reemplazo del sitio dañado.^{99,100} Ambas situaciones sugieren que los osteocitos apoptóticos, independientemente de la cau-

sa, llevan al reclutamiento osteoclástico induciendo un incremento de la reabsorción ósea. Sin embargo, en algunos estudios *in vitro* se determinó que determinadas cargas mecánicas inhiben la formación de osteoclastos.⁷⁶⁻⁷⁷ Varios estudios recientes sugieren que la formación de los osteoclastos podría estar regulada mecánicamente por factores solubles sintetizados por los osteocitos en respuesta a su activación por el estrés de deslizamiento del fluido óseo.

La osteopontina (OPN) es una de las principales glicoproteínas de la matriz ósea y, por ser un factor que regula la quimiotaxis y adhesión de los osteoclastos a la superficie del hueso durante la reabsorción, se cree que cumple un rol importante en la regulación de la remodelación ósea.^{78,79} En ausencia de estimulación mecánica, los osteocitos muestran un incremento significativo en la expresión de OPN.⁸⁰ Sin embargo, otros estudios revelan que la aplicación de fuerzas provoca también un incremento en los niveles de expresión de OPN en los osteocitos.⁸¹

Otros factores reguladores importantes de la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea son los factores del sistema RANK-RANKL-OPG. En un estudio *in vitro* se demostró que los osteocitos secretan RANKL y M-CSF (factor estimulante de colonias macrofágicas), que son dos de las citoquinas más importantes que promueven la osteoclastogénesis.⁸² El hecho de que los osteocitos secreten RANKL como un factor regulador de la remodelación ósea sugiere que también podría ser a través de la liberación de RANKL que los osteocitos regularían la adaptación del hueso a las cargas.⁸³ Otro estudio *in vitro* demostró que los osteocitos (células MLO-Y4) sometidos a estrés de deslizamiento de fluido afectan la osteoclastogénesis disminuyendo el balance RANKL/OPG¹² y de esa forma probablemente regularían la reabsorción ósea.⁸⁴ Además, los osteocitos secretan OPG, el cual antagoniza con el RANKL compitiendo por su receptor en los osteoclastos y sus precursores.⁸⁵ El cam-

bio en el balance de RANKL/OPG sería uno de los factores que regularía la reabsorción ósea mediante la regulación de la osteoclastogénesis.⁸⁶ *In vivo* hemos observado que luego de la aplicación de fuerzas ortodóncicas se produce un incremento muy temprano en el porcentaje de osteocitos RANKL+ y en el cociente RANKL/OPG, lo que sugiere la participación de este sistema en la regulación de la modelación/remodelación ósea inducida por las fuerzas, favoreciendo la osteoclastogénesis y la sobrevida de los osteoclastos.⁸⁷

La PGE₂ es otra importante molécula de señalización que sintetizan y liberan los osteocitos en respuesta a la estimulación mecánica.^{35,88,89} Esta citoquina actúa tanto sobre osteoblastos como sobre osteoclastos y desencadena tanto respuestas estimuladoras como inhibitorias.⁹⁰ En relación con la osteoclastogénesis, la PGE₂ promueve la diferenciación, maduración y sobrevida de osteoclastos en cultivos de células de la médula ósea y de células esplénicas.^{91,92} La PGE₂ también promueve la osteoclastogénesis a través de la regulación del sistema RANK-RANKL-OPG.⁹³

Por otro lado, los osteocitos normalmente secretan TGF-β, que inhibe la osteoclastogénesis y/o la reabsorción osteoclástica.⁹⁴⁻⁹⁶ Algunos autores postulan que los osteocitos apoptóticos, por ausencia o pérdida de esta señal inhibitoria, regularían la reabsorción ósea.⁹⁷ La aplicación de fuerzas en el hueso que exceden el rango fisiológico (fuerzas extremas) o la presencia de condiciones patológicas como la osteoporosis, predisponen la aparición de microfracturas en la matriz ósea como consecuencia de la fatiga.⁹⁸ En este caso, los osteocitos que se encuentran próximos al sitio de la microfractura experimentan apoptosis^{99,100} y esto atraería a los osteoclastos para el inicio de la reabsorción en el sitio del daño.^{97,100-104} La disminución o corte del pasaje del fluido óseo a nivel canalicular en los alrededores de la microfractura provoca una reducción en la síntesis de óxido nítrico (NO) en los osteocitos y esto



causaría la apoptosis.¹⁰⁵ Algunos estudios *in vivo* revelan aumento en el número de osteocitos en apoptosis con incremento en el número de osteoclastos luego de la estimulación mecánica del hueso.¹⁰⁰⁻¹⁰³ En diversos estudios *in vivo* se ha demostrado que, en zonas de microfracturas lineales por fatiga, los osteocitos se tornan apoptóticos, y que estas áreas son subsiguientemente reabsorbidas por osteoclastos, indicando que la apoptosis de los osteocitos es necesaria para iniciar la reabsorción osteoclástica en sitios de microfracturas inducidas por fatiga.^{106,107} Recientemente se determinó que la activación de la reabsorción ósea en los huesos que experimentan fatiga mecánica involucra no solamente la apoptosis de los osteocitos en el sitio dañado sino también el incremento de señales pro-osteoclásticas procedentes de los osteocitos aledaños a la lesión.¹⁰⁸

Sin embargo, las cargas mecánicas de rango fisiológico, muy por el contrario, no inducen apoptosis de los osteocitos sino que promueven su sobrevivencia. *In vitro* se ha demostrado que fuerzas fisiológicas previenen la apoptosis de los osteocitos.¹⁰⁹

El osteocito como regulador de la formación ósea

Segundos después de la estimulación mecánica, los osteocitos liberan NO, ATP y PGs.⁸⁹ Todas estas señales anabólicas activan a los osteoblastos y células de revestimiento óseo presentes en la superficie del hueso a través de uniones *gap*.⁷⁰ *In vitro* se observó que el NO es liberado segundos después de la estimulación mecánica de osteoblastos y osteocitos.⁸⁹ El NO en el hueso inhibe la reabsorción ósea y promueve la formación ósea. Anteriormente hicimos referencia a la capacidad de la PGE₂³⁵ como citoquina que actúa tanto sobre osteoblastos como sobre osteoclastos y desencadena tanto respuestas estimuladoras como inhibitorias.⁹⁰

Si bien estas moléculas se asocian con la activación de una respuesta anabólica en el hueso, es la rápida activación del camino

canónico Wnt/ β -catenina en los osteoblastos luego de la aplicación de una fuerza la que ha cobrado el mayor interés en el último tiempo. Se ha demostrado *in vitro* que la aplicación de fuerzas en el hueso estimula la vía de señalización canónica de Wnt entre las células óseas.¹¹⁰⁻¹¹² Los osteocitos a través de la síntesis y secreción de la glicoproteína esclerostina, producto del gen SOST, regulan la función osteoblástica a través de la vía de señalización de Wnt.¹¹³⁻¹¹⁷ Dicha glicoproteína es un potente inhibidor de la formación ósea a través del bloqueo del camino de señalización Wnt/ β -catenina en los osteoblastos al competir por el receptor Lrp5/6 bloqueando su unión a Wnt.¹¹⁸⁻¹²⁰ Se ha demostrado *in vitro* que la esclerostina promueve la apoptosis en osteoblastos¹²¹ e inhibe la proliferación y varias etapas de la diferenciación osteoblástica.¹¹³ Entre los efectos de la activación de la vía Wnt en osteoblastos encontramos que además regula la transcripción génica de OPG¹²² y RANKL.¹²³ Hasta el momento se sabe que tanto el tratamiento con PTH¹²⁴⁻¹²⁵ como la estimulación mecánica¹²⁶⁻¹²⁷ reducen la expresión de esclerostina y de esta manera estimulan la formación ósea (Figura 3). *In vivo* se demostró que la aplicación de fuerzas provoca una disminución significativa en la proporción de osteocitos esclerostina-positivos 24 horas después de la aplicación de fuerzas, mostrando mayores reducciones en la zona donde el estímulo mecánico también fue mayor, lo que sugiere una asociación directa entre la expresión de esclerostina y la distribución de la fuerza.¹²⁶ Nosotros¹²⁷ hemos observado que ya a la hora de recibido el estímulo mecánico esta disminución es significativa, e independiente del tipo de fuerza recibida. Esto sugiere que uno de los mecanismos a través de los cuales los osteocitos regulan la remodelación ósea adaptativa incluye la activación del camino canónico Wnt/ β -catenina mediante la supresión de la proteína esclerostina como modulador negativo de la formación ósea.

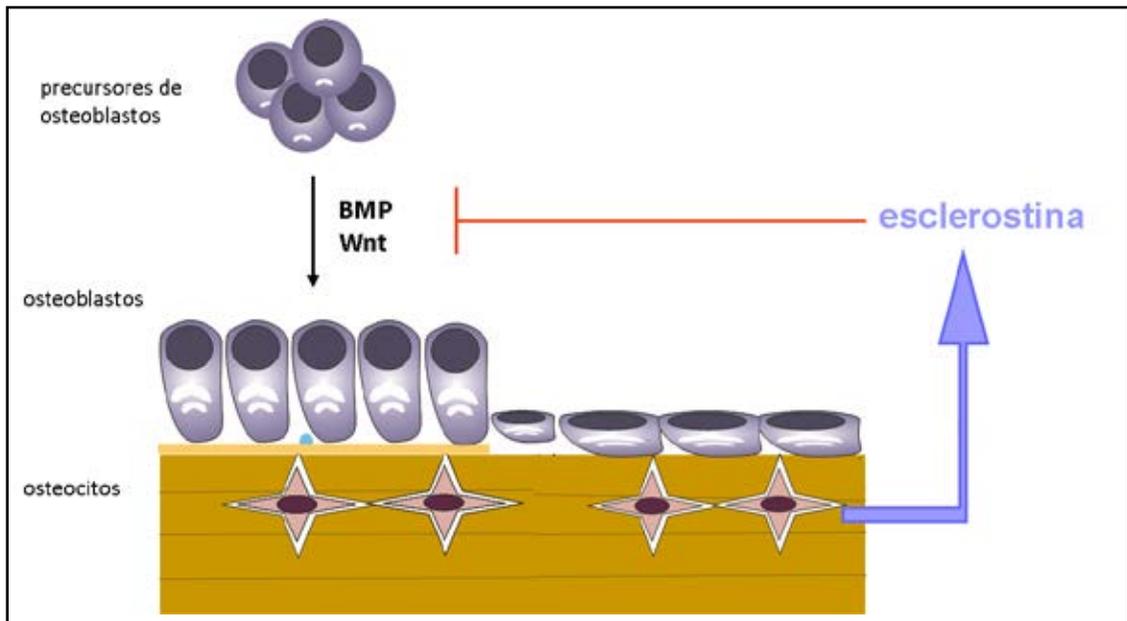


Figura 3. Esquema del mecanismo de acción de esclerostina sobre la diferenciación osteoblástica. Hasta el momento solo la administración continua de PTH y la aplicación de fuerzas mecánicas se demostró que tuvieron la capacidad de regular la síntesis y liberación de esclerostina en los osteocitos. (→) indica efecto promotor y (-) indica efecto represor. Modificado de Bellido et al 2006.

Efecto de fuerzas de distinta magnitud sobre los osteocitos

Existen pocos estudios que hayan evaluado la respuesta de las células óseas a distintas magnitudes de fuerzas. Los primeros trabajos sobre la respuesta osteocitaria a estímulos mecánicos de diferentes magnitudes mostraron *in vitro* que el estrés generado por FFSS (*fluid flow shear stress*) de baja magnitud (0,5 Pa) e impacto (0,4 Pa/s) es más eficaz en inducir respuestas bioquímicas en los osteocitos que las fuerzas hidrostáticas compresivas de 13kPa y 35kPa;^{34,128} esto sugiere que el mecanismo mecanotransductor de los osteocitos estaría activado por las fuerzas de deslizamiento de baja magnitud.

En un estudio *in vivo*¹²⁹ se evaluó la respuesta de huesos largos sometidos a dos protocolos de estimulación mecánica, uno de baja magnitud y alta frecuencia (500 $\mu\epsilon$ a 30 Hz) y otro de alta magnitud y baja frecuencia (3000 $\mu\epsilon$ a 1 Hz) durante 4 semanas, determinando que solo la baja magnitud estimuló la

formación ósea y la expresión de ARNm para Col I en los osteocitos. Algo similar determinaron Rubin y col.⁴⁷ sobre los huesos largos de animales gerontes. En este estudio determinaron que solo una fuerza de baja magnitud y alta frecuencia (500 $\mu\epsilon$ a 30 Hz) indujo una respuesta anabólica en el hueso con incremento en el número de osteocitos que expresaron integrina $\beta 3$, OPN y Col I. Noble y col.⁹⁷ en otro estudio *in vivo* compararon la respuesta osteocitaria del cúbito de la rata aplicando fuerzas axiales fisiológicas (hasta 4.000 $\mu\epsilon$) y suprafisiológicas (8.000 $\mu\epsilon$). En ese trabajo pudieron determinar que a 7, 14 y 28 días de iniciada la aplicación de fuerzas se redujo significativamente el número de osteocitos en apoptosis. Las fuerzas suprafisiológicas, en cambio, incrementaron la apoptosis de los osteocitos y la consiguiente remodelación cortical.

Algunos estudios evaluaron la respuesta osteocitaria *in vitro* en función de la aplicación de fuerzas de magnitudes crecientes.



Bacabac y col.¹³⁰ demostraron que la frecuencia y magnitud de las fuerzas es un parámetro importante para la activación de las células al estrés. En ese trabajo se estudió *in vitro* la respuesta de los osteoblastos a diferentes grados de estrés de deslizamiento del fluido y se determinó que la producción de NO es directamente proporcional al grado del estrés.¹³⁰ En otro trabajo donde se estimularon mecánicamente células osteoblásticas *in vitro* con fuerzas cíclicas traccionales de diferente magnitud durante 24 horas pudieron determinar que se produce un incremento magnitud-dependiente en la síntesis de OPG concomitante por una disminución en la síntesis de RANKL.¹³¹ Más recientemente¹³² se utilizaron diferentes tipos de estrés de deslizamiento del fluido (oscilatorio y unidireccional) para estimular mecánicamente a osteoblastos y osteocitos *in vitro* y se pudo determinar que las fuerzas oscilatorias provocan un retraso (más de 5 horas) en la formación y alineamiento de las fibras de estrés en osteoblastos con respecto a las fuerzas unidireccionales (1 hora); sin embargo, no mostraron diferencias sobre la inducción de la expresión de COX-2 (ciclooxigenasa-2) y OPN. En los osteocitos, en cambio, estas fibras de estrés se forman luego de 24 horas de exposición a las fuerzas unidireccionales, mientras que las fuerzas oscilatorias provocaron un incremento en el número de prolongaciones citoplasmáticas por célula con incremento en la expresión de COX-2, y ambas mostraron una regulación similar de la expresión de OPN.

Basados en nuestras observaciones, la aplicación *in vivo* de fuerzas ortodónicas de magnitudes extremas (fuerza fuerte de 230 g y fuerza liviana de 16 g) no mostró diferencias en la respuesta osteocitaria inmediata (1 y 2 horas después de la aplicación de las fuerzas); sin embargo, es de esperar que la respuesta muestre diferencias a medida que avanza el tiempo de aplicación.¹³³ Esto nos permite sugerir que los osteocitos responden en forma inmediata a la aplicación de las fuerzas,

independientemente de la magnitud, y que a medida que se mantiene el estímulo la célula comienza a manifestar respuestas diferentes en función de que las fuerzas estén dentro del rango fisiológico o, por el contrario, sean fuerzas suprafisiológicas o infra fisiológicas.

Conclusiones

Como podemos apreciar, el osteocito desde hace ya algunos años no es más considerado como la mera diferenciación terminal del osteoblasto, que tan solo mantiene la vitalidad del tejido óseo. De hecho, reconocer su capacidad mecanosensora es reconocer en esta célula su capacidad de respuesta inmediata y su rol como orquestador de los procesos de modelación y remodelación óseas inducidos por las fuerzas. En este marco no solo sería el iniciador de la remodelación ósea sino que también estaría actuando como coordinador de la actividad de osteoblastos y osteoclastos en la respuesta adaptativa. En los últimos años, el conocimiento en profundidad de los mecanismos moleculares que regulan las funciones osteocitarias se ha convertido en el objeto central de estudio como *target* de nuevas terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías óseas.

Agradecimientos

La autora agradece muy especialmente a la Dra. Ángela M. Ubios por su valiosa colaboración en la lectura crítica del manuscrito. También agradece a la Universidad de Buenos Aires y al CONICET por subsidiar las investigaciones del grupo de trabajo del cual forma parte a través de los subsidios UBACyT O013, O018 y 20020100100196 y CONICET PIP 6010.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: mayo de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Frost HM. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A:138-43.
2. Marotti G. The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Italian J Anat Embryol* 1996; 101:25-79.
3. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1-8.
4. Noble BS. The osteocyte lineage. *Arch Biochem and Biophys* 2008; 473:106-11.
5. Schneider P, Meier M, Wepf R, Müller R. Towards quantitative 3D imaging of the osteocyte lacuno-canalicular network. *Bone* 2010; 47:848-58.
6. Doty SB. Morphological evidence of gap junctions between bone cells. *Calcif Tissue Int* 1981; 33:509-12.
7. Yellowley CE, Li ZY, Zhou ZY, Jacobs CR, Donahue HJ. Functional gap junctions between osteocytic and osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 2000; 15:209-17.
8. Cherian PP, Cheng B, Gu S, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX. Effects of mechanical strain on the function of gap junctions in osteocytes are mediated through the prostaglandin EP₂ receptor. *J Biol Chem* 2003; 278(44):43146-56.
9. Tate MLK. "Whither flows the fluid in bone?" An osteocyte's perspective. *J Biomech* 2003; 36:1409-24.
10. Palumbo C, Palazzini S, Zappe D, Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbits: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat* 1990; 137:350-8.
11. Tan SD, de Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM, Semeins CM, Everts V, Klein-Nulend J. Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption. *Bone* 2007; 41:745-51.
12. You L, Temiyasathit S, Lee P, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone* 2008; 42:172-9.
13. Bonivitch AR, Bonewald LF, Nicoletta DP. Tissue strain amplification at the osteocyte lacuna: a microstructural finite element analysis. *J Biomech* 2007; 40:2199-206.
14. Talmage DW, Talmage RV. Calcium homeostasis: how bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7:108-12.
15. Gluhak-Heinrich J, Ye L, Bonewald LF, et al. Mechanical loading stimulates dentin matrix protein 1 (DMP1) expression in osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res* 2003; 18:807-17.
16. Yang W, Lu Y, Kalajic I, et al. Dentin matrix protein 1 gene cis regulation: use in osteocytes to characterize local responses to mechanical loading in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280:20680-90.
17. Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38:1310-5.
18. Gluhak-Heinrich J, Pavlin D, Yang W, MacDougall M, Harris SE. MEPE expression in osteocytes during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol* 2007; 52:684-90.
19. Miyauchi A, Gotoh M, Kamioka H, et al. AlphaVbeta3 integrin ligands enhance volume-sensitive calcium influx in mechanically stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab* 2006, 24(6):498-504.
20. Wang Y, Mcnamara LM, Schaffler MB, Weinbaum S. 2007. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:15941-6.
21. Mc Namara LM, Majeska RJ, Weinbaum S, Friedrich V, Schaffler MB. Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292:355-63.
22. Knothe Tate ML, Niederer P, Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone* 1998; 22:107-17.
23. Wang L, Ciani C, Doty SB, Fritton SP. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone* 2004; 34:499-509.
24. Knothe Tate ML, Knothe U. An ex vivo model



- to study transport processes and fluid flow in loaded bone. *J Biomech* 2000a; 33:247-54.
25. Knothe Tate ML, Steck R, Forwood MR, Niederer P. *In vivo* demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes associated with functional adaptation. *J Exp Biol* 2000b; 203:2737-45.
 26. Tami AE, Schaffler MB, Knothe Tate ML. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology* 2003; 40:577-90.
 27. Huang H, Kamm RD, Lee RT. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287:C1-11.
 28. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26:229-38.
 29. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone--role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J* 1999; 13:101S-12S.
 30. Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 2002; 13:688-700.
 31. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:344-58.
 32. You L, Weinbaum S, Cowin SC. Ultrastructure of the osteocyte process and its pericellular matrix. *Anat Rec* 2004; 278A: 505-13.
 33. Wang L, Wang Y, Han Y, Henderson SC, Majeska RJ, Weinbaum S, Schaffler MB. In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *PNAS* 2005; 102:11911-6.
 34. Klein-Nulend J, Van der Plas A, Semeins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J* 1995; 9:441-5.
 35. Ajubi NE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ, Vrijheid-Lammers T, Alblas MJ, Burger EH. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes— a cytoskeleton-dependent process. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225:62-8.
 36. Owan I, Burr DB, Turner CH, Qiu J, Tu Y, Onyia JE, Duncan RL. Mechanotransduction in bone: osteoblasts are more responsive to fluid forces than mechanical strain. *Am J Physiol* 1997; 273:C810-5.
 37. Westbroek I, Ajubi NE, Alblas MJ, et al. Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 16:268:414-9.
 38. Tan SD, Kuijpers-Jagtman AM, Semeins CM, et al. Fluid shear stress inhibits TNF- α -induced osteocyte apoptosis. *J Dent Res* 2006; 85:905-9.
 39. Pitsillides AA, Rawlinson SC, Suswillo RF, Bourrin S, Zaman G, Lanyon LE. Mechanical strain-induced NO production by bone cells: a possible role in adaptive bone (re)modeling?. *FASEB J* 1995; 9:1614-22.
 40. You LD, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J Biomech* 2001; 34:1375-86.
 41. Han YF, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *PNAS* 2004; 101:16689-94.
 42. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 1994; 27:339-60.
 43. Jackson WM, Jaasma MJ, Tang RY, Keaveny TM. Mechanical loading by fluid shear is sufficient to alter the cytoskeletal composition of osteoblastic cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295:1007-15.
 44. Bozal CB, Fiol JA, Ubios AM. Early osteocyte response to bone resorption stimuli. *Acta Odontol Latinoamer* 2001; 14:24-9.
 45. Bozal CB, Sánchez LM, Mandalunis PM, Ubios AM. Histomorphometric study and three-dimensional reconstruction of the osteocyte lacuno-canalicular network one hour after applying tensile and compressive forces. *Cells Tissues Organs* 2013, en prensa
 46. Bacabac RG, Mizuno D, Schmidt CF, et al.

- Round versus flat: bone cell morphology, elasticity, and mechanosensing. *J Biomech* 2008; 41:1590-8.
47. Rubin C, Judex S, Hadjiargyrou M. Skeletal adaptation to mechanical stimuli in the absence of formation or resorption of bone. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2:264-7.
 48. Harris SE, Gluhak-Heinrich J, Harris MA, et al. DMP1 and MEPE expression are elevated in osteocytes after mechanical loading in vivo: Theoretical role in controlling mineral quality in the perilacunar matrix. *J Musculoskel Neuron Interact* 2007; 7:313-5.
 49. You J, Reilly GC, Zhen X, et al. Osteopontin gene regulation by oscillatory fluid flow via intracellular calcium mobilization and activation of mitogen-activated protein kinase in MC3T3-E1 osteoblasts. *J Biol Chem* 2001; 276:13365-71.
 50. Iqbal J, Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:751-5.
 51. Nicoletta DP, Moravits DE, Gale AM, Bonewald LF, Lankford J. Osteocyte lacunae tissue strain in cortical bone. *J Biomech* 2006; 39:1735-43.
 52. Nicoletta DP, Feng JQ, Moravits DE, et al. Effects of nanomechanical bone tissue properties on bone tissue strain: implications for osteocyte mechanotransduction. *J Musculoskel Neuron Interact* 2008; 8:330-1.
 53. Rubin CT, Lanyon LE. Dynamic strain similarity in vertebrates; an alternative to allometric limb bone scaling. *J Theor Biol* 1984; 107:321-7.
 54. Fritton SP, McLeod KJ, Rubin CT. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and selfsimilarity of low-magnitude strains. *J Biomech* 2000; 33:317-25.
 55. You J, Yellowley CE, Donahue HJ, Zhang Y, Chen Q, Jacobs CR. Substrate deformation levels associated with routine physical activity are less stimulatory to bone cells relative to loading-induced oscillatory fluid flow. *J Biomech Eng* 2000; 122:387-93.
 56. Genetos DC, Kephart CJ, Zhang Y, Yellowley CE, Donahue HJ. Oscillating fluid flow activation of gap junction hemichannels induces ATP release from MLO-Y4 osteocytes. *J Cell Physiol* 2007; 212:207-14.
 57. Kamioka H, Sugawara Y, Murshid SA, Ishihara Y, Honjo T, Takano-Yamamoto T. Fluid shear stress induces less calcium response in a single primary osteocyte than in a single osteoblast: Implication of different focal adhesion formation. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1012-21.
 58. Alford AI, Jacobs CR, Donahue HJ. Oscillating fluid flow regulates gap junction communication in osteocytic MLO-Y4 cells by an ERK1/2 MAP kinase-dependent mechanism. *Bone* 2003; 33:64-70.
 59. Dodds RA, Ali N, Pead MJ, Lanyon LE. Early loading-related changes in the activity of glucose 6-phosphate dehydrogenase and alkaline phosphatase in osteocytes and periosteal osteoblasts in rat fibulae *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1993; 8:261-7.
 60. Kawata A, Mikuni-Takagaki Y. Mechanotransduction in stretched osteocytes—temporal expression of immediate early and other genes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246:404-8.
 61. Wildemann B, Schmidmaier G, Brenner N, et al. Quantification, localization, and expression of IGF-I and TGF-beta1 during growth factor-stimulated fracture healing. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:388-97.
 62. Zhang YW, Morita I, Ikeda M, Ma KW, Murota S. Connexin43 suppresses proliferation of osteosarcoma U2OS cells through post-transcriptional regulation of p27. *Oncogene* 2001; 20:4138-49.
 63. Li Z, Zhou Z, Saunders MM, Donahue HJ. Modulation of connexin 43 alters expression of osteoblastic differentiation markers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290:C1248-C55.
 64. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. *J Biol Chem* 2002; 277: 8648-57.
 65. Civitelli R. Cell-cell communication in the osteoblast/osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473:188-92.



66. Plotkin LI. Connexin 43 and bone: not just a gap junction protein. *Actual Osteol* 2011; 7:79-90.
67. Plotkin LI, Bellido T. Beyond gap junctions: Connexin43 and bone cell signaling. *Bone* 2013; 52:157-66.
68. Donahue HJ. Gap junctions and biophysical regulation of bone cell differentiation. *Bone* 2000; 26:417-22.
69. Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Gu S, Wang X, Bonewald LF, Sprague E, Jiang JX. Mechanical strain opens connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin. *Mol Biol Cell* 2005; 16:3100-6.
70. Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292:C545-52.
71. Grimston SK, Watkins MP, Brodt MD, Silva MJ, Civitelli R. Enhanced Periosteal and Endocortical Responses to Axial Tibial Compression Loading in Conditional Connexin43 Deficient Mice. *PLoS ONE* 2012; 7:e44222. doi:10.1371/journal.pone.0044222
72. Zhang Y, Paul EM, Sathyendra V, et al. Enhanced Osteoclastic Resorption and Responsiveness to Mechanical Load in Gap Junction Deficient Bone. *PLoS ONE* 2011; 6:e23516. doi:10.1371/journal.pone.0023516
73. Bivi N, Pacheco-Costa R, Brun LR, et al. Absence of Cx43 selectively from osteocytes enhances responsiveness to mechanical force in mice. *J Orthop Res* 2013; 31(7):1075:81
74. Bikle DD, Halloran BP. The response of bone to unloading. *J Bone Miner Metab* 1999; 17:233-44.
75. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte Apoptosis Is Induced by Weightlessness in Mice and Precedes Osteoclast Recruitment and Bone Loss. *J Bone Min Res* 2006; 21:605-15.
76. Rubin J, Murphy T, Nanes MS, Fan X. Mechanical strain inhibits expression of osteoclast differentiation factor by murine stromal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278:C1126-32.
77. Klein-Nulend J, Veldhuijzen JP, Van Strien ME, De Jong M, Burger EH. Inhibition of osteoclastic bone resorption by mechanical stimulation in vitro. *Arthritis Rheum* 1990; 33:66-72.
78. Sodek J, Ganss B, Mckee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:279-303.
79. Raheja LF, Genetos DC, Yellowley CE. Hypoxic osteocytes recruit human MSCs through an OPN/CD44-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 22:1061-6.
80. Gross TS, King KA, Rabaia NA, Pathare P, Srinivasan S. Upregulation of osteopontin by osteocytes deprived of mechanical loading or oxygen. *J Bone Miner Res* 2005; 20:250-6.
81. Terai K, Takano-Yamamoto T, Ohba Y, Hiura K, Sugimoto M, Sato M, et al. Role of osteopontin in bone remodeling caused by mechanical stress. *J Bone Miner Res* 1999; 14:839-49.
82. Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2068-79.
83. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2012; 27:499-505.
84. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1116:281-90.
85. Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/ β -Catenin Signaling Is Required for Normal Bone Homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30:3071-85.
86. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
87. Sánchez LM, Bozal CB, Mandalunis PM, Ubios AM. Expresión temprana de RANKL en las células del linaje osteoblástico luego de la aplicación de fuerzas ortodóncicas. Libro de Actas de la XLIV Reunión Anual de la SAIO, 2011 (Abstract).
88. Ajobi NE, Klein-Nulend J, Alblas MJ, Burger EH, Nijweide PJ. Signal transduction pathways involved in fluid flow-induced PGE2 production by cultured osteocytes. *Am J Physiol* 1999; 276:171-8.
89. Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J, Burger EH. The production of nitric oxide

- and prostaglandin E(2) by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech* 2001; 34:671-7.
90. Quinn J, Sabokbar A, Denne M, de Vernejoul M, McGee J, Athanasou N. Inhibitory and stimulatory effects of prostaglandins on osteoclast differentiation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:63-70.
 91. Collins DA, Chambers TJ. Prostaglandin E2 promotes osteoclast formation in murine hematopoietic cultures through an action on hematopoietic cells. *J Bone Miner Res* 1992; 7:555-61.
 92. Ono K, Kaneko H, Choudhary S, et al. Biphasic Effect of Prostaglandin E2 on Osteoclast Formation in Spleen Cell Cultures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:23-9.
 93. Liu X, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:225-33.
 94. Maejima-Ikeda A, Aoki M, Tsuritani K, et al. Chick osteocyte-derived protein inhibits osteoclastic bone resorption. *Biochem J* 1997; 322:245-50.
 95. Heino TJ, Hentunen TA, Vaananen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. *J Cell Biochem* 2002; 85:185-97.
 96. Karsdal MA, Hjorth P, Henriksen K, et al. Transforming growth factor-beta controls human osteoclastogenesis through the p38 MAPK and regulation of RANK expression. *J Biol Chem* 2003; 278:44975-87.
 97. Noble BS. Bone microdamage and cell apoptosis. *Cells and Materials* 2003b; 6:46-56.
 98. Martin TJ, Seeman E. New mechanisms and targets in the treatment of bone fragility. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112:77-91.
 99. Verborgt O, Tatton NA, Majeska RJ, Schaffler MB. Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue: complementary roles in bone remodeling regulation? *J Bone Miner Res* 2002; 17:907-14.
 100. Noble BS, Peet N, Stevens HY, et al. Mechanical loading: biphasic osteocyte survival and targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284:C934-43.
 101. Noble BS, Stevens H, Loveridge N, Reeve J. Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone* 1997; 20:273-82.
 102. Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Vaananen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:1095-101.
 103. Clark WD, Smith EL, Linn KA, Paul-Murphy JR, Muir P, Cook ME. Osteocyte apoptosis and osteoclast presence in chicken radii 0-4 days following osteotomy. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:327-36.
 104. Kurata K, Heino TJ, Higaki H, Vaananen HK. Bone marrow cell differentiation induced by mechanically damaged osteocytes in 3D gel-embedded culture. *J Bone Miner Res* 2006; 21:616-25.
 105. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res* 2000; 15:60-7.
 106. Kennedy OD, Herman BC, Laudier DM, Majeska RJ, Sun HB, Schaffler MB. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations. *Bone* 2012; 50:1115-22.
 107. Herman BC, Cardoso L, Majeska RJ, Jepsen KJ, Schaffler MB. Activation of bone remodeling after fatigue: Differential response to linear microcracks and diffuse damage. *Bone* 2010; 47:766-72.
 108. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte Apoptosis Controls Activation of Intracortical Resorption in Response to Bone Fatigue. *J Bone Miner Res* 2009; 24:597-605.
 109. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Mechanical stimu-



- lation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289:C633-43.
110. Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP, Pavalko FM. Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:396-404.
111. Kolpakova E, Olsen BR. Wnt/beta-catenin—a canonical tale of cell-fate choice in the vertebrate skeleton. *Dev Cell* 2005; 8:626-7.
112. Hens JR, Wilson KM, Dann P, Chen X, Horowitz MC, Wysolmerski JJ. TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1103-13.
113. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003; 22:6267-76.
114. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004; 199:805-14.
115. Van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE, Lowik CW. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:319-27.
116. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2006; 199:805-14.
117. Van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, et al. Sclerostin in Mineralized Matrices and van Buchem Disease. *J Dent Res* 2009; 88:569-74.
118. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280:19883-7.
119. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 2005; 280: 26770-5.
120. Semenov MV, He X. LRP5 mutations linked to high bone mass diseases cause reduced LRP5 binding and inhibition by SOST. *J Biol Chem* 2006; 281:38276-84.
121. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 2004; 35:828-35.
122. Jackson A, Vayssiere B, Garcia T, Newell W, Baron R, Roman-Roman S. Gene array analysis of Wnt-regulated genes in C3H10T1/2 cells. *Bone* 2005; 36:585-98.
123. Spencer GJ, Utting JC, Etheridge SL, Arnett TR, Genever P. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NFkappaB ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Cell Sci* 2005; 119:1283-96.
124. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146:4577-83.
125. Bellido T. Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: a novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6:358-9.
126. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, et al. Mechanical Stimulation of Bone in Vivo Reduces Osteocyte Expression of Sost/Sclerostin. *J Biol Chem* 2008; 9:5866-75.
127. Bozal CB, Sánchez LM, Mandalunis PM, Ubios AM. Efectos tempranos de la estimulación mecánica sobre la expresión de esclerostina en los osteocitos del hueso alveolar. Libro de Actas de la XXVI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, 2009. (Abstract)
128. Klein-Nulend J, Semeins CM, Ajubi NE, Nijweide PJ, Burger EH. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts—correlation with prostaglandin upregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1995b; 217:640-8.
129. Sun YQ, McLeod KJ, Rubin CT. Mechanically

- induced periosteal bone formation is paralleled by the upregulation of collagen type one mRNA in osteocytes as measured by in situ reverse transcript-polymerase chain reaction. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:456-62.
130. Bacabac RG, Smit TH, Mullender MG, Dijcks SJ, Van Loon JJWA, Klein-Nulend J. Nitric oxide production by bone cells is fluid shear stress rate dependent. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315:823-9.
131. Tang L, Lin Z, Li Y M. Effects of different magnitudes of mechanical strain on osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 344:122-8.
132. Ponik SM, Triplett JW, Pavalko FM. Osteoblasts and osteocytes respond differently to oscillatory and unidirectional fluid flow profiles. *J Cell Biochem* 2007; 15:794-807.
133. Bozal CB. Respuesta temprana del osteocito ante la aplicación *in vivo* de fuerzas mecánicas. Tesis de doctorado. Universidad de Buenos Aires, 2011.



ACTUALIZACIONES / Reviews

OSTEOMALACIA TUMORAL

Silvina Mastaglia,^{1*} Julia Somoza,¹ Diana González,² Beatriz Oliveri¹

1. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. 2. Centro de Osteopatías Médicas.

Resumen

La osteomalacia tumoral (OT) es un síndrome paraneoplásico en el cual el paciente presenta dolor óseo, fracturas y debilidad muscular. Es producido principalmente por una elevación de los niveles en sangre del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). En la OT, el FGF-23 es secretado por tumores mesenquimales, los cuales se caracterizan por ser de tamaño pequeño y de lento crecimiento. El FGF-23 actúa a nivel de los túbulos renales afectando la reabsorción de fósforo, lo cual conduce a hipofosfatemia y a bajos niveles de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D]. El tratamiento de la OT es la resección del tumor. Debido a las características de estos tumores muchas veces no pueden ser localizados o son quirúrgicamente irreseccables y requieren tratamiento médico a largo plazo, consistente en sales de fósforo y calcitriol. La adherencia al tratamiento muchas veces resulta difícil debido a las reacciones secundarias, así como también a las complicaciones asociadas.

Palabras clave: hipofosfatemia, osteomalacia tumoral, factor de crecimiento fibroblástico 23.

Summary

TUMOR-INDUCED OSTEOMALACIA

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a paraneoplastic syndrome in which patients present with bone pain, fractures and muscle weakness. The cause is excess production of fibroblast growth factor 23 (FGF-23). In TIO, FGF-23 is secreted by mesenchymal tumors, which are small and grow slowly. FGF-23 acts at the renal tubule and impairs phosphate reabsorption, leading to hypophosphatemia and low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D]. The treatment of TIO is surgical resection of the causative tumor. For tumors that cannot be located or surgically resected, medical treatment with oral phosphate supplements and calcitriol is usually successful. However, adherence in some cases is difficult due to secondary reactions or treatment complications.

Key words: hypophosphatemia, tumor-induced osteomalacia, fibroblast growth factor 23.

* Dirección postal: Av. Córdoba 2351, Piso 8, (C1120AAR) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: silvinamastaglia@hotmail.com

Introducción

La osteomalacia tumoral (OT) es un síndrome paraneoplásico caracterizado por la alteración del metabolismo del fósforo y la vitamina D, causada principalmente por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) secretado por tumores mesenquimales. Como consecuencia, se produce un defecto en la mineralización del esqueleto adulto, que se caracteriza bioquímicamente por hipofosfatemia, disminución de los niveles séricos de 1,25-dihydroxivitamina D [1,25(OH)₂D] y aumento de la concentración sérica de FGF-23. La identificación y posterior resección del tumor conduce frecuentemente a una resolución de esta enfermedad ósea. Sin embargo, el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico suele ser prolongado, debido muchas veces al desconocimiento de sus características clínicas y bioquímicas. Como resultado de la evolución de la enfermedad, el paciente se presenta generalmente con importante dolor óseo, múltiples fracturas y un estado de debilidad generalizado. Si la enfermedad se produce antes del cierre de los cartílagos de crecimiento, el paciente cursa con raquitismo.¹

En el año 1947, Robert McCance realizó la primera comunicación de un paciente con diagnóstico de OT.² Desde entonces han aparecido en la literatura internacional más de 337 casos comunicados, de los cuales 200 fueron publicados en los últimos 10 años. Este incremento en el diagnóstico de la OT observado en la última década fue paralelo a la identificación del FGF-23 como el agente fosfatúrico³ que desencadena el cuadro, lo que permitió no solo conocer más sobre la fisiopatología de la OT, sino también sobre la regulación del metabolismo del fósforo.

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización de la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la OT.

Fisiología y fisiopatología

Regulación del metabolismo del fósforo: eje FGF-23/klotho

El fósforo es vital para el normal funcionamiento del organismo ya que participa en señales intracelulares, función de membrana, metabolismo energético y en la mineralización ósea. Aproximadamente el 60-80% del fósforo aportado por la dieta se absorbe en el duodeno y yeyuno. La concentración total de fósforo hallada en el ser humano adulto es de 542 g (17.500 mmol) distribuyéndose de la siguiente manera: 85% en el hueso, 15% en tejidos blandos y solo el 1% en el espacio extracelular. Bajo condiciones fisiológicas normales, el 85-95% del fósforo filtrado por el glomérulo renal es reabsorbido en gran medida en el túbulo proximal (~85%) y en menor proporción en el túbulo contorneado distal (~15%).⁴

El metabolismo del fósforo es regulado por la hormona paratiroidea (PTH), el metabolito activo de la vitamina D [1,25(OH)₂D] y el FGF-23. El papel fundamental de la PTH es mantener los niveles séricos de calcio. Para ello produce la movilización del calcio desde el hueso, proceso que también involucra al fósforo. En condiciones de aumento de la concentración de fósforo sérico, la PTH inhibe la reabsorción tubular de fósforo a través de un proceso de endocitosis de NaPilla, incrementando su excreción renal y reduciendo así la fosfatemia. La 1,25(OH)₂D participa en la regulación del fósforo ejerciendo sus efectos a nivel gastrointestinal y renal, pero los mecanismos involucrados son menos conocidos. En el intestino la 1,25(OH)₂D causa un aumento en la absorción de fósforo. En cambio, en el riñón, su papel es más complejo. Con la administración crónica de vitamina D o sus metabolitos existe una reducción de NaPilla y la subsiguiente fosfaturia. En cambio, con la administración aguda de vitamina D o sus metabolitos se observa una reducción de la excreción renal del fósforo. Por último, en la regulación del metabolismo del fósforo



participa el FGF-23, que es el principal factor fosfatúrico, producido principalmente en el hueso, mientras que el riñón es el órgano efector primordial. Su acción consiste en reducir el fósforo sérico, para lo cual aumenta la fosfatúria. Esto se logra al promover la internalización de los transportadores de NaPilla y NaPillc a nivel de las células del túbulo renal, lo que disminuye la reabsorción tubular de fósforo. Así también disminuye los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por reducción de la actividad de 1α -hidroxilasa renal. El receptor de FGF-23 en el riñón es el complejo Klotho: FGFR1 que está localizado en el túbulo distal. Existiría un mecanismo de retroalimentación que mediaría los efectos de FGF-23 sobre el túbulo proximal. El FGF-23 también disminuiría la expresión de klotho en el riñón conduciendo a una reducción de la reabsorción tubular de calcio por su interacción con el receptor-canal transitorio, subfamilia V, miembro 5 (TRPV5). Se postula que el FGF-23 también podría actuar directamente sobre la glándula paratiroides reduciendo la secreción de PTH.

FGF-23 en la fisiopatología de la OT

A partir de los estudios de OT como modelo experimental de las alteraciones del me-

tabolismo de fósforo, se hipotetizó que estos tumores producirían factores circulantes que actuarían a nivel del riñón disminuyendo la reabsorción del fósforo.⁶ Esta hipótesis fue avalada por la evidencia clínica de que al remover el tumor se producía la corrección de los niveles séricos de fósforo. La inyección de FGF-23 en ratones reprodujo la enfermedad desarrollando fosfatúria, hipofosfatemia y osteomalacia.⁷ El mismo grupo de investigación desarrolló el modelo experimental del ratón transgénico FGF-23 humano en el cual se manifestó hipofosfatemia, hiperfosfatúria, características óseas del raquitismo y la pérdida de la expresión del transportador tubular renal tipo NaPilla.⁸ Estos resultados demuestran que la excesiva acción de FGF-23 tiene un papel causativo en el desarrollo del raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémicos.

El FGF-23 promueve la internalización de los transportadores de NaPilla y NaPillc a nivel de las células tubulares renales, disminuyendo la reabsorción tubular de fósforo, con aumento de la fosfatúria; induce también una reducción de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de fósforo, exacerbándose así la hipofosfatemia preexistente (Figura 1).⁹

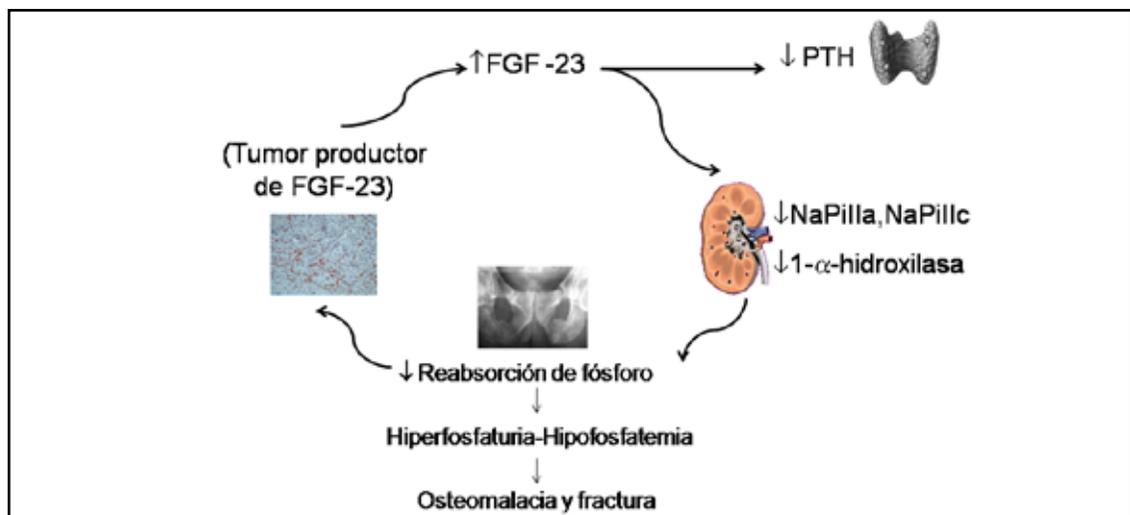


Figura 1. Fisiopatología de la OT. En la OT el exceso de la producción de FGF-23 por el tumor promueve la internalización del transportador sodio-fósforo tipo II (NPT2a, NPT2c) en el túbulo renal proximal, y reduce la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Esto lleva a una pérdida de fósforo por la orina, conduciendo a un estado de hipofosfatemia y posterior osteomalacia.

Histopatología

La mayoría de los tumores productores de OT son de crecimiento lento, tamaño pequeño y de origen mesenquimal. Estos tumores pueden desarrollarse en hueso o en tejidos blandos y generalmente son de difícil localización por los métodos de estudios por imágenes convencionales. Los tumores productores de OT han sido clasificados en cuatro categorías basados en su histología:^{10, 11}

- Tejidos conectivos mixtos (PMT-MCT)
- Tumores símil-osteoblastomas
- Tumores símil-fibroma osificante
- Tumores símil-fibroma no osificante
- Tumores metastásicos.

Aproximadamente el 75% de estos tumores son variantes de tejido conectivo mixto, identificados en la literatura inglesa con las siglas PMT-MCT por *phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue*. Se caracterizan por presentar células gigantes similares a osteoclastos, estroma mixoide o condromixoide, actividad mitótica baja o ausente, áreas osificadas e importante vascularización, con vasos de diferentes tamaño y patrón morfológico. Generalmente presentan un comportamiento benigno.

Presentación clínica

Los síntomas y signos son similares a los de la osteomalacia hipofosfatémica familiar. La OT puede presentarse tanto en niños como en adultos. Los primeros síntomas suelen ser inespecíficos y, aunque son progresivos en gravedad, la falta de alerta médico por la infrecuencia de esta enfermedad suele conducir a errores diagnósticos, especialmente al comienzo, pudiéndose confundir con enfermedades reumáticas, musculoesqueléticas y psiquiátricas.¹²⁻¹⁵ Los pacientes pediátricos pueden mostrar retraso de crecimiento, deformaciones óseas y raquitismo. Los adultos refieren frecuentemente los siguientes síntomas:

- **Dolor óseo:** especialmente localizado en cadera, piernas, rodillas y espalda.

- **Debilidad muscular proximal:** puede ser tan severa que –asociada al intenso dolor óseo– impida la deambulaci3n, y hacer que el paciente requiera el uso de una silla de ruedas para poder desplazarse, o que est3 confinado en la cama.

- **Fracturas por insuficiencia:** especialmente en aquellos huesos que deben soportar carga, como los de la pelvis o de los miembros inferiores y pies.

Diagn3stico

El laboratorio tiene una importancia relevante en el diagn3stico. La hipofosfatemia, que es un hallazgo pr3cticamente constante en la osteomalacia de cualquier etiolog3a, en el caso de la OT es consecuencia de la falla en la reabsorci3n tubular del f3sforo, constituyendo la caracter3stica distintiva desde el punto de vista bioqu3mico. Sin embargo, el f3sforo no suele ser una determinaci3n bioqu3mica de rutina en la pr3ctica cl3nica, por lo que la hipofosfatemia puede pasar inadvertida contribuyendo as3 a un mayor retraso en el diagn3stico.¹⁶

La fosfaturia es inadecuada para los niveles de hipofosfatemia presentes, por lo cual es importante determinar el umbral renal de f3sforo. La p3rdida renal de f3sforo puede estimarse midiendo la tasa de reabsorci3n tubular de f3sforo (RTF). Existen diferentes f3rmulas para calcular la RTF, pero la m3s usada en la pr3ctica cl3nica es la siguiente:

$$RTF (\%): [1 - (Pu/Cru) \times (Crs/Ps)] \times 100$$

Pu: f3sforo urinario; Cru: creatinina urinaria; Crs: creatinina s3rica y Ps: f3sforo s3rico.

El rango de referencia es 85 a 95%, valor que en la OT estar3 invariablemente disminuido. La fosfatasa alcalina total y su fracci3n3sea se encuentran elevadas en grados variables por aumento de la actividad osteobl3stica. Los niveles s3ricos de PTH y calcio s3rico suelen encontrarse dentro de los valores de



referencia, aunque no es infrecuente observar un hiperparatiroidismo secundario a los niveles bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inducidos por la hiperproducción tumoral de FGF-23. En la actualidad existe la posibilidad de medir las concentraciones séricas de este marcador tumoral. Los ensayos clínicos disponibles para la determinación de FGF-23 utilizan el método ELISA. Estos permiten la determinación de la fracción carboxilterminal del FGF-23 o FGF-23 intacto humano. Estos ensayos presentan una sensibilidad –es decir, una capacidad de detectar concentraciones de FGF-23 por encima del valor de referencia superior– estimada en el orden del 23-86% (según el ensayo)

en la OT sin tumor identificado, y del 38-100% con tumor confirmado.¹⁷

Diagnósticos diferenciales

La OT debe diferenciarse de otras entidades clínicas que cursan también con hipofosfatemia. Las hipofosfatemias pueden clasificarse según su causa en genéticas y adquiridas. Entre las primeras se encuentran el raquitismo hipofosfático familiar ligado al cromosoma X (XLH), el autosómico dominante (ADRH), el autosómico recesivo (ARHR), el hereditario con hipercalciuria (HHRH) y el síndrome de Fanconi.⁵ Las características de cada una de ellas se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Trastornos hereditarios hipofosfáticos⁵

Enfermedad	Gen	Hallazgos	FGF-23
XLH	PHEX	Inicio en la infancia. Raquitismo y caries dentarias	↑
ADRH	FGF-23	Inicio en edad variable. Puede remitir y recurrir espontáneamente	↑↔
ARHR	DMP-1	Puede haber consanguinidad entre los padres	↑
HHRH	SLC34A3	↑ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ↑ Ca_v , ↓ PTH y nefrocalcinosis	↓
Fanconi	Varios	Glucosuria, aminoaciduria, hipercalciuria y acidosis tubular proximal	↓

XLH: raquitismo hipofosfático familiar; ADRH: raquitismo hipofosfático autosómico dominante; ARHR: raquitismo hipofosfático autosómico recesivo; HHRH: raquitismo hipofosfático hereditario con hipercalciuria. PHEX: *phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*, DMP-1: *dentin matrix protein 1*. ↑: elevado; ↓: disminuido; ↔: sin cambio.

En la evaluación clínica de los pacientes pediátricos y jóvenes es importante registrar la edad de inicio de los síntomas, la curva de crecimiento, la presencia de antecedentes familiares de baja talla y *genu varum*. Algunas formas genéticas, especialmente la forma XLH, están asociadas con alteraciones dentarias tales como hipoplasia del esmalte, abscesos dentarios y caries. Por lo tanto, la historia clínica odontológica cobra relevancia en este grupo de pacientes. En cambio, las causas

adquiridas de hipofosfatemia son el resultado del daño tubular renal directo por drogas o toxinas como metales pesados (arsénico, cadmio), agentes antitumorales (cisplatino), antirretrovirales usados para el tratamiento del HIV. Otras condiciones médicas que pueden estar asociadas con hipofosfatemia son: síndrome de realimentación, alcalosis respiratoria, alcoholismo, malabsorción, falla hepática, trasplante de órganos y tumores hematológicos tales como linfoma y leucemia.

Estudios de localización

Como los tumores secretores de FGF-23 pueden localizarse tanto en el hueso como en tejidos blandos, y por lo general son de tamaño pequeño y crecimiento lento, las técnicas de imágenes convencionales frecuentemente fracasan en cuanto a su localización.

La secuencia en la realización de los estudios de localización tendrá que ver con su diferente grado de complejidad y puede comprender:

a. Estudios funcionales

1. Centellograma con octreótido o pentetreótido marcado con ^{111}In combinado con tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT/CT).¹⁸

2. Tomografía computarizada por emisión de positrones usando como trazador fluorodesoxiglucosa [^{18}F FDG] (FDG-PET/CT).¹⁹

3. Sestamibi con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{201}Th .^{20, 21}

La utilidad de la SPECT/CT se fundamenta en que la mayoría de los tumores productores de FGF-23 expresan receptores de somatostatina (SSTR)²² por los cuales el octreótido presenta una alta afinidad, especialmente los subtipos 2 y, en menor medida, el 5. Una limitación de este estudio es que frecuentemente excluye parte de las extremidades y de la cabeza. En cambio, la FDG-PET/CT muestra una alta sensibilidad pero presenta poca especificidad, pues detecta áreas de actividad metabólica que no corresponden al tumor. Situación similar se observa con otros estudios como el sestamibi con tecnecio o con talio, los cuales presentan escasa especificidad ya que frecuentemente revelan múltiples focos de hipercaptación en sitios esqueléticos metabólicamente activos.

b. Estudios anatómicos

Una vez que la lesión ha sido identificada a través de los estudios por imágenes funcionales se procede a la realización de los estudios anatómicos por imágenes que comprenden tomografía computarizada (TC) y/o resonancia

magnética (MRI) para confirmar la localización del tumor y determinar sus características, como tamaño, extensión y compromiso de estructuras anatómicas adyacentes.

Sin embargo, y a pesar de los avances tecnológicos, la localización del tumor muchas veces fracasa, por lo que se sugiere en esos casos repetir los estudios por imágenes con un intervalo de uno a dos años, dada la importancia que tiene la identificación y posterior exéresis del tumor para la curación de la enfermedad.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección para OT es la resección del tumor con amplio margen para evitar la recurrencia. La resección completa del tumor es curativa y el retorno posquirúrgico de los niveles de fósforo al rango de referencia confirma definitivamente el diagnóstico.²³ Como la vida media del FGF-23 es de aproximadamente 45 minutos,²⁴ una vez realizada la resección de tumor desaparece rápidamente de la circulación. En la mayoría de los pacientes, el fósforo se normaliza entre 2 y 10 días después de la cirugía.

Tratamiento médico^{1, 25}

Suplementación con sales de fósforo

El tratamiento médico puede ser necesario no sólo en los estadios iniciales, mientras se realizan los estudios de localización, sino también a largo plazo cuando el tumor no se ha podido localizar o no es quirúrgicamente resecable o hay recurrencia del tumor. La suplementación con sales de fósforo es el pilar del tratamiento. Debido a que el fósforo es rápidamente absorbido y eliminado, es necesario administrarlo en múltiples dosis (4-6 veces por día) para alcanzar las concentraciones séricas lo más cercanas al rango de normalidad. El tratamiento debe ser individualizado según edad, peso, niveles de PTH y función renal. Existen en el mercado internacional preparaciones farmacológicas que aportan aproximadamente 240 mg de fósforo por cada cápsula o tableta (Tabla 2).



Tabla 2: Suplementos de fósforo (preparados comerciales)

Preparación	Contenido de fósforo
Neutra- Phos™	248 mg/cápsula
Neutra-Phos K™	248 mg/cápsula
K-Phos Neutral™	248 mg/tableta
K-Phos Original™	114 mg/tableta
Phospha-Soda™	128,65 mg/ml
Enemol ^R	260 mg

En caso de no tener acceso a las formulaciones farmacológicas comerciales se pueden realizar recetas magistrales para su administración en sobres o cápsulas. La siguiente fórmula aporta aproximadamente 238 mg de fósforo elemental: fosfato dibásico de sodio 852 mg, fosfato monopotásico 155 mg y fosfato monosódico 130 mg. La dosis requerida oscila entre 15 y 60 mg por kg de peso corporal, lo que significa aproximadamente entre 1 y 3 g por día, dividida como se mencionó previamente en 4 a 6 tomas diarias. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, principalmente diarrea. Para evitarlo se sugiere el fraccionamiento de la dosis

y su administración con comidas no ricas en calcio. La suplementación prolongada con fósforo puede conducir a un hiperparatiroidismo terciario; en casos extraordinarios puede ser necesaria una paratiroidectomía parcial o el tratamiento con agonistas del receptor del calcio, como es por ejemplo el cinacalcet.

Como el hiperparatiroidismo secundario que puede observarse en pacientes con OT también se debe a la disminución de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el tratamiento con calcitriol está indicado para prevenirlo.

El tratamiento con calcitriol sirve para reemplazar su insuficiente producción renal y favorece la reabsorción tubular de fósforo. La dosis suele estar entre 0,50 y 1 $\mu\text{g}/\text{día}$. Posteriormente se inicia tratamiento con fósforo oral en una dosis de 250 mg y se la aumenta progresivamente hasta 1.000-3.000 mg/día según valores de fósforo alcanzados y tolerancia. En la Figura 2 se describe el algoritmo diagnóstico y de tratamiento en pacientes con OT.

Monitorización del tratamiento y ajuste de dosis

Después de cuatro a seis semanas se sugiere realizar un control de laboratorio para

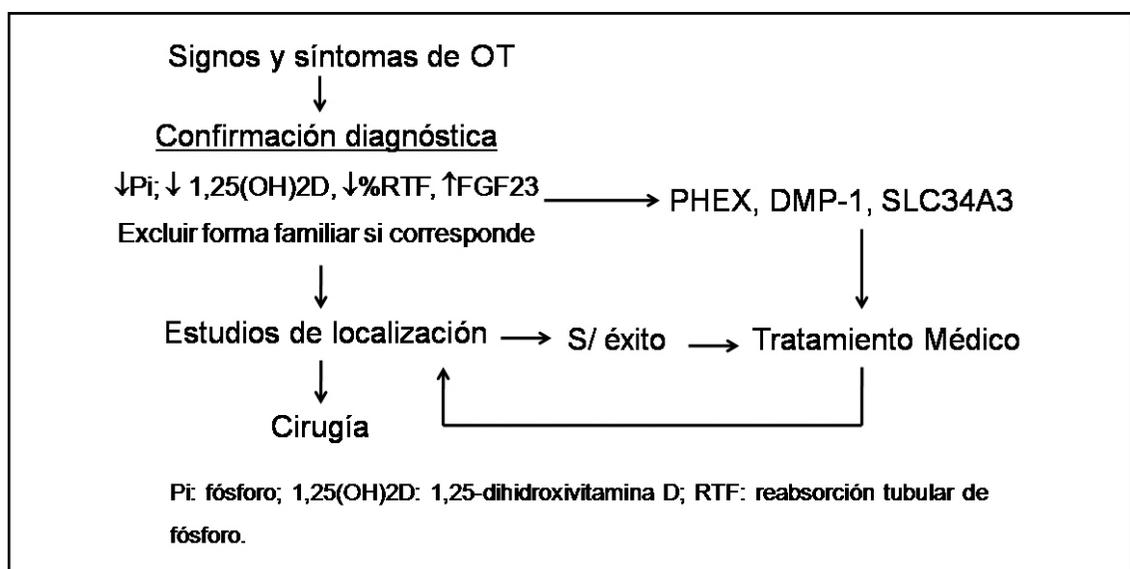


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y tratamiento en pacientes sospechados de presentar OT.

evaluar la respuesta al tratamiento. Se recomienda medir calcemia (Cas), fosfatemia (Ps), calciuria (Cau) (24 h), PTH y fosfatasa alcalina. Si el paciente presenta un incremento de PTH, Cas normal y Cau inferior o igual a 3 mg/kg 24 h se puede aumentar la dosis de calcitriol (en 0,25 µg/día) hasta normalizar los niveles séricos de PTH o alcanzar Cau 3 mg/kg 24 h. Si el paciente muestra una elevación de la calcemia y PTH normal o baja, se debe reducir la dosis de calcitriol. Si el fósforo se encuentra por debajo del valor de referencia, se incrementará la suplementación de fósforo y, si el calcio se encuentra por debajo del valor de referencia, se iniciará o incrementará la suplementación de calcio. La fosfatasa alcalina puede mantenerse elevada en los primeros meses de iniciado el tratamiento.

Debido a que el tratamiento a largo plazo con fósforo y calcitriol puede producir hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis y potencialmente una enfermedad renal crónica, se sugiere en el primer año de iniciado el tratamiento realizar controles bioquímicos cada 3 a 4 meses. La monitorización frecuente es crítica debido a que el requerimiento de fósforo y calcitriol disminuyen con la curación de la osteomalacia. Después del primer año, los controles se pueden distanciar y realizarse cada 6-9 meses.

Tratamientos en investigación

La investigación y el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la osteomalacia han avanzado en los últimos años. El desarrollo de anticuerpos monoclonales que bloquean la unión del FGF-23 a su receptor es uno de los tratamientos en investigación más promisorios. La aplicación de una

única dosis de anticuerpos monoclonales en ratones *Hyp* (homólogo murino de la XLH) corrigió la hipofosfatemia, acompañándose este efecto de un incremento de la expresión de Na-Pilla y 1α-hidroxilasa, y supresión de la expresión de 24-hidroxilasa renal, revirtiendo las manifestaciones esqueléticas de la enfermedad.²⁶

Conclusiones

La OT es un síndrome paraneoplásico que constituye para el médico especialista un desafío diagnóstico. La presentación clínica se asemeja a las hipofosfatemias hereditarias. El FGF-23 puede ser considerado un marcador tumoral en la OT; siendo la localización del tumor productor de este síndrome muchas veces difícil debido a su tamaño, su crecimiento lento, y a que puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo. La remoción del tumor es curativa de la enfermedad. El tratamiento médico en caso de no localizarse el tumor o de que éste se encuentre ubicado en un lugar no accesible para su remoción consiste en la suplementación con sales de fósforo y calcitriol, y también mejora el cuadro clínico. En la actualidad se están investigando y desarrollando anticuerpos monoclonales que bloquean la unión del FGF-23 a su receptor, cuya administración estaría indicada para aminorar las manifestaciones esqueléticas de la OT en aquellos casos en los cuales no se ha logrado la identificación del tumor.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.

Aceptado: febrero de 2013)

Referencias

1. Chong WH, Molinolo AA, Che CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18:R53-77.
2. McCance R. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised

resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Quart J Med* 1947; 16:33-46.

3. ADHR Consortium 2000. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. The ADHR Consortium. *Nat Genet* 26:345-8.



4. Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorders of phosphate homeostasis. In: Rosen C (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2008. pp 317-21.
5. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009; 4:435-42.
6. Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994; 330:1679-81.
7. Shimada T, Mizutani S, Muto M, et al. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6500-5.
8. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:409-14.
9. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330:1645-9.
10. Weidner N. Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15:317-33.
11. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1-30
12. Lewiecki EM, Urig EJ Jr, Williams RC Jr. Tumor induced osteomalacia: lessons learned. *Arthritis Rheum* 2008; 58:773-7.
13. Teasell RW, Shapiro AP. Misdiagnosis of conversion disorders. *Am J Phys Med Rehab* 2002; 81:236-40.
14. Serafini EM, Pisarevsky AA, Plumet Garrido J, Zamora RJ, Petrucci EA. Osteomalacia inducida por tumor: hemangiopericitoma rinosinusal. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73:39-42.
15. Sánchez A, Castiglioni A, Cóccharo N, et al. Osteomalacia por tumor secretor de FGF-23. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73:43-6.
16. Halperin F, Anderson RJ, Mulder JE. Tumor-induced osteomalacia: the importance of measuring serum phosphorus levels. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:721-5.
17. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2055-61.
18. Duet M, Kerkeni S, Sfar R, Bazille C, Liote F, Orcel P. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor-induced osteomalacia. *Clin Nucl Med* 2008; 33:752-6.
19. Dupont JL, Mahammed H, Prie D, et al. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case. *Bone* 2005; 36:375-8.
20. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of 201-Tl and 99m-Tc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med* 2004; 18:63-7.
21. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben PJ, Mullan BP, Cooney WP III, Shives TC. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract* 2006; 12:35-42.
22. Parisi MS, Oliveri B. Osteomalacia tumoral. *Actual Osteol* 2008; 4:14-21.
23. Ogose A, Hotta T, Emura I, et al. Recurrent malignant variant of phosphaturic mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Skel Radiol* 2001; 30:99-103.
24. Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH, et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2374-7.
25. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1381-8.
26. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic effects of anti-FGF-23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1879-88.

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

CARACTERÍSTICAS DE LA RED OSTEOCITARIA OBSERVADAS POR MICROSCOPIA LÁSER DE BARRIDO CONFOCAL

Carola B. Bozal*, Angela M. Ubios

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires

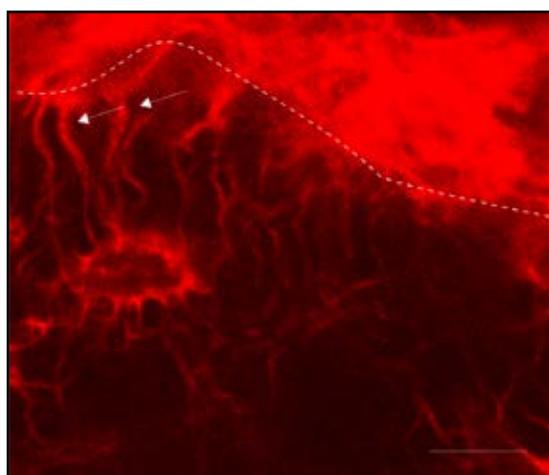


Figura 1. Muestra de hueso alveolar de rata. Microfotografía obtenida con microscopia confocal y marcación fluorescente con falotoxina conjugada con Alexa Flúor 594. En la imagen se observa la interrelación citoplasmática (flecha) entre un osteocito inmerso en la matriz mineralizada y las células presentes sobre la superficie del hueso (línea punteada), formando parte del ligamento periodontal que rodea a la pieza dentaria. En la fotografía, la matriz ósea mineralizada se observa con imagen negativa (negro) y el ligamento periodontal se observa fluorescente. Magnificación original 1500x.

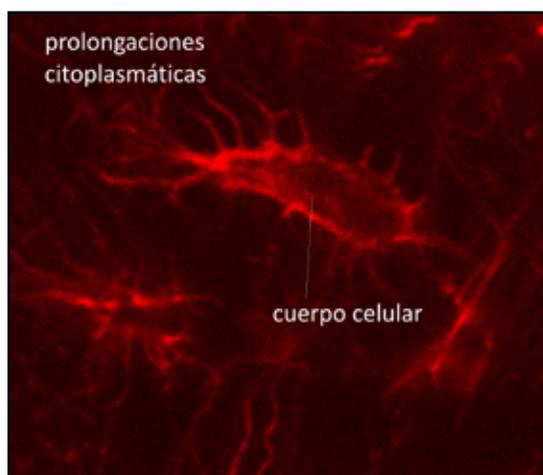


Figura 2. Muestra de calota de embrión de pollo. Marcación con falotoxina conjugada con Alexa Flúor 594. La imagen se obtuvo con microscopia confocal con objetivo 60x por inmersión en aceite y zoom digital de 2,5, lo que determina una magnificación original de 1500x. Se observa la marcación de la actina en el cuerpo del osteocito y formando las prolongaciones citoplasmáticas que emergen del cuerpo. En la fotografía, la matriz ósea mineralizada se observa con imagen negativa (negro) y la actina se observa fluorescente (rojo).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

* Dirección postal: Marcelo T. de Alvear 2142, 1ªA, CABA. Correo electrónico: carolaboza@yahoo.com



IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

DENSITOMETRÍA ÓSEA DE CADERA: ARTEFACTO

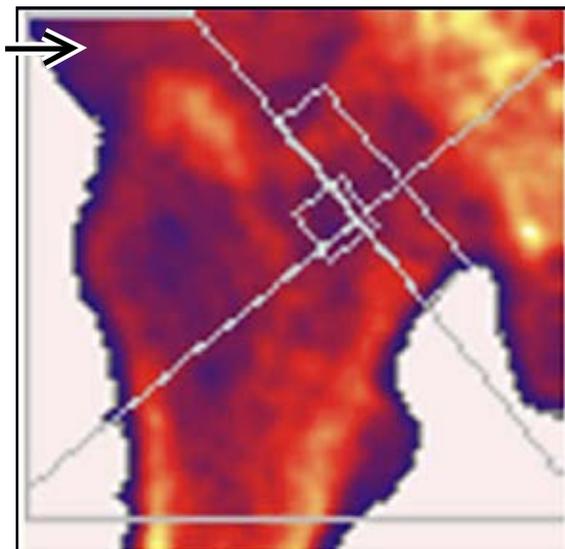
Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

Una paciente de 54 años fue enviada para efectuar densitometría ósea de cadera, a solicitud de su clínico. En el interrogatorio habitual sobre antecedentes, hábitos de vida, medicamentos, etc., no refirió nada significativo. Al efectuarse el estudio indicado, se observó una zona densa, que se adivinaba redondea-

da, superpuesta al extremo proximal del fémur derecho (flecha). Al volver a preguntarle por sus antecedentes, admitió que tenía implantes de siliconas en ambas nalgas. Este hecho impidió el estudio de las caderas, y se realizó una densitometría de columna lumbar.

Implante de siliconas en zona glútea



Cuello femoral 0,830 g/cm² (T-score: -1,55)

Trocánter 0,811 g/cm² (T-score: 0,34)

Cadera total (como DMO estandarizada) 912 mg/cm² (T-score: -0,3)

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: abril de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA / *Imaging in Osteology*

GRAVE DETERIORO DE LA MICROARQUITECTURA ÓSEA INDUCIDO POR DESUSO Y DENERVACION CRÓNICA

María Celeste Balonga, María Belén Zanchetta

IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas; Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, USAL.

La paciente de 50 años es evaluada por diagnóstico de paraplejía postraumática luego de caída de altura en la adolescencia y lesión medular a nivel L1-L2. A los 17 años fue

intervenida quirúrgicamente para estabilización de la columna con colocación de prótesis metálica toracolumbar (Figura 1).



Figura 1. Descripción de izquierda a derecha: RM que evidencia fractura vertebral L1; prótesis metálica de estabilización de la columna dorsolumbar. Véase la notable diferencia en la densidad mineral ósea de la mano derecha en relación con la densidad mineral de ambos pies.

Su menarca fue a los 12 años y sus ciclos menstruales regulares hasta la menopausia a los 49 años. No tuvo embarazos. Padece hipertensión arterial, vejiga neurogénica y constipación crónica asociadas a la lesión medular.

Se encuentra en tratamiento con múltiples fármacos por dolor neuropático en miembros inferiores, incluidos opioides y benzodiacepinas, y atenolol y enalapril para control de la tensión arterial.

La paciente presentó varias fracturas y disminución de la densidad mineral ósea, a pesar de haber recibido tratamiento con bisfosfonatos en forma oral e intravenosa durante 8 años.

En el examen físico se evidencian miembros superiores con movilización conservada y trofismo muscular normal. Síndrome de túnel carpiano bilateral. Disestesias desde raíz de muslo y anestesia desde L3 con nivel sensitivo en T9. Paraplejía flácida y atrofia muscular en miembros inferiores con trastornos tróficos y vasculares.

La DXA de cadera derecha (equipo Lunar Prodigy) informó en cuello femoral una densidad mineral de 0,674 g/cm², T-score -2,5 y Z-score -2. Se solicitó tomografía periférica de alta resolución (Xtreme-CT) (Figura 2; Tabla 1) en la que se objetivó en radio niveles adecuados para la edad de la paciente. Sin embargo, en tibia distal se evi-

* Correo electrónico: mbzanchetta@idim.com.ar



denció un grave deterioro de la microarquitectura con marcada disminución del hueso trabecular y deterioro significativo del hueso cortical. Se inter-

preta como adaptación fisiopatológica al desuso y la denervación crónica exclusiva de los miembros inferiores.

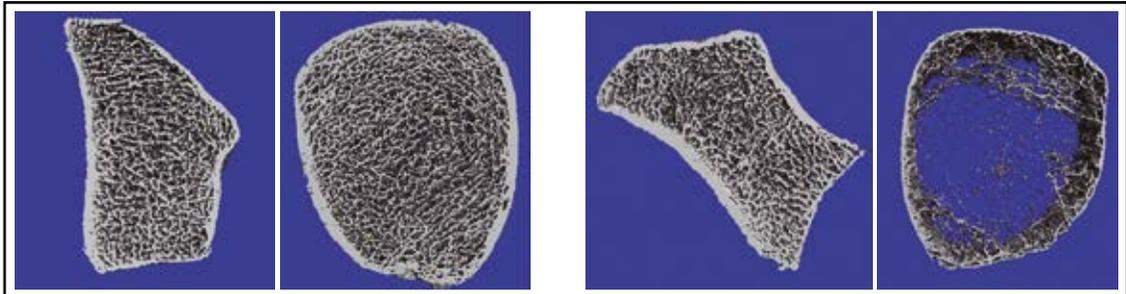


Figura 2. Imágenes tridimensionales HR-pQCT del radio y de la tibia de una mujer sana (A) premenopáusicas de similar edad e índice de masa corporal y de la paciente (B).

Tabla 1. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) de radio y tibia

Radio distal							
	D100 (mg HA/cm ³)	Dtrab (mg HA/cm ³)	Dcomp (mg HA/cm ³)	BV/TV [%]	TbN (1/mm)	TbTh (mm)	CtTh (mm)
VN	254 ± 62	123 ± 36	804 ± 81	10,3 ± 3	1,44 ± 0,29	0,07 ± 0,01	0,57 ± 0,17
Paciente	360	124	939	10	2,01	0,05	0,96

Tibia distal							
	D 100 (mg HA/cm ³)	Dtrab (mg HA/cm ³)	Dcomp (mg HA/cm ³)	BV/TV [%]	TbN (1/mm)	TbTh (mm)	CtTh (mm)
VN	318 ± 50	169 ± 34	928 ± 32	14,10 ± 2,80	1,60 ± 0,24	0,09 ± 0,02	1,23 ± 0,19
Paciente	18	34	654	3	0,35	0,08	0,3

Parámetros densitométricos: D 100: densidad total, D trab: densidad trabecular, D comp: densidad cortical. **Parámetros estructurales:** BV/TV: volumen óseo/volumen trabecular, TbN: número de trabéculas, TbTh: espesor trabecular, CtTh: grosor cortical. VN: valores de referencia descriptos en una población de mujeres sanas premenopáusicas.¹

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: abril de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral

Quantitative Computed Tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12):6508-15.

CONTROVERSIAS / *Controversies*

CONTROVERSIA SOBRE LOS NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D PARA LA SALUD ÓSEA PROPUESTOS POR EL INSTITUTO DE MEDICINA DE LOS ESTADOS UNIDOS Y LA COMUNIDAD MÉDICA INTERNACIONAL

Silvina R. Mastaglia^{1*}, Dana Z. Watson^{1**}, Beatriz Oliveri^{1*}

*1 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. *Investigador del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET) ** Becaria de la Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FOEMO).*

Resumen

La vitamina D es esencial para la mineralización del esqueleto y el mantenimiento de la masa ósea. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) realizó recientemente una revisión de las Recomendaciones Dietéticas Admitidas o más comúnmente denominadas por su nomenclatura en inglés como RDA (*Recommended Dietary Allowance*) para mantener las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en 20 ng/ml. Dicho valor es considerado por el comité de expertos del IOM como óptimo para mantener la masa ósea, alcanzar una adecuada absorción intestinal de calcio y prevenir la osteomalacia. Las recomendaciones realizadas por el IOM dieron lugar a una importante controversia. La Comunidad Médica Internacional (CMI) especializada en vitamina D considera que la postura del IOM es conservadora ya que estudios epidemiológicos y clínicos muestran que, para mantener una adecuada

salud ósea, los niveles de 25OHD deberían ser superiores a 30 ng/ml.

Palabras clave: vitamina D, recomendaciones dietéticas alimentarias, IOM.

Summary

CONTROVERSY REFERRED TO THE ADEQUATE VITAMIN D LEVELS CONCERNING BONE HEALTH PROPOSED BY INSTITUTE OF MEDICINE AND THE INTERNATIONAL MEDICAL COMMUNITY.

Vitamin D is essential for skeletal mineralization and maintenance of bone mass. The Institute of Medicine (IOM) recently revised the recommended dietary allowances (RDA) for vitamin D, to maintain serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) of 20 ng/ml. These values were considered by the IOM committee appropriate to maintain bone mass, achieve

* Dirección postal: Avenida Córdoba 2351, Piso 8. Buenos Aires.
Correo electrónico: silvinamastaglia@hotmail.com



adequate intestinal absorption of calcium and avoid osteomalacia. However, these results addressed an important controversy in the International Medical Community (IMC,) especially in the group of experts in vitamin D. IMC argues that IOM has a conservative perspective about desirable levels of 25OHD (20 ng/ml). Epidemiologic and clinical trials showed that the 25OHD levels would be above 30 ng/ml to maintain adequate bone health.

Key words: vitamin D, recommended dietary allowances, IOM.

Introducción

La National Academy of Sciences (NAS) es un órgano asesor científico del gobierno de los Estados Unidos. El Institute of Medicine (IOM) es una división de la NAS, al cual recientemente los gobiernos de Estados Unidos y Canadá encomendaron una revisión de la evidencia disponible con el fin de reevaluar las guías nutricionales para vitamina D y calcio. Los resultados de tal revisión fueron publicadas el 30 de noviembre de 2010 (www.iom.edu/vitamind).¹ Para el panel de expertos del IOM, la Recomendación Dietética Admitida o más comúnmente denominada por su nomenclatura en inglés como RDA (Recommended Dietary Allowance) es definida como la ingesta que cubre las necesidades de $\geq 97,5\%$ de la población; siendo el rango de ingesta de calcio de 700 a 1.300 mg/día para todos los grupos etarios. La RDA de vitamina D es de 600 UI/día para sujetos de 1-70 años y 800 UI/día para sujetos >70 años, lo cual correspondería a concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) de 20 ng/ml (Tabla 1). El panel de expertos del IOM considera que los valores superiores a estos no estarían asociados a mayores beneficios para la salud ósea, además de observar que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D ha sido sobrestimada en los Estados Unidos. Estos resultados generaron en la comunidad médica, responsable de mantener la salud

ósea de sus pacientes, importantes dilemas: ¿cuál sería el nivel deseable de 25OHD para mantener una adecuada salud ósea?; ¿estos niveles podrían ser alcanzados con una modesta suplementación de vitamina D?; ¿cuál sería la estrategia médica, en términos de suplementación de vitamina D, más segura, eficaz y económica para el paciente?

Este artículo tiene como objetivo revisar las diferentes posiciones y sus fundamentos, tanto del IOM como de la Comunidad Médica Internacional (CMI), fundamentalmente expertos en vitamina D que emitieron opiniones personales y aquellos convocados por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos.²

Se detallan a continuación la posición del IOM y la CMI en los aspectos: salud ósea y niveles adecuados de 25OHD en adultos y ancianos, absorción de calcio, supresión de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), reducción del riesgo de caídas y fracturas, disminución de masa ósea y densidad mineral ósea.

PRINCIPALES DISCREPANCIAS

Salud ósea en adultos y ancianos

Posición del IOM: la revisión de la evidencia científica no mostró beneficios adicionales con niveles séricos superiores a 20 ng/ml observándose una meseta de los efectos de vitamina D entre los niveles de 12-16 ng/ml en términos de salud ósea reproducido aquí en la figura 1. No se observaron ventajas sobre densidad mineral ósea (DMO), absorción de calcio, supresión de niveles de PTH y reducción del riesgo de caídas y fracturas con niveles séricos de 25OHD mayores de 30 ng/ml. Aquellos sujetos con osteoporosis, insuficiencia renal crónica, falla hepática, síndrome de mala absorción, obesidad y embarazo y lactancia no fueron específicamente considerados en la revisión realizada por el IOM ya que el desti-

Tabla 1. Recomendación Dietética Admitida (RDA) según el IOM (2011)

Requerimientos de vitamina D según grupo etario: IDR			
Grupo etario (edad), hombre(H)/mujer(M)	RDA Vitamina D: UI/día (ingesta que cubre los requerimientos de ≥97,5% de la población)	Niveles séricos de 25OHD (ng/ml) correspondientes a la RDA ^b	Nivel superior de ingesta tolerable; ^a UI/día
1-3 años (H + M)	600	20	2.500
4-8 años (H + M)	600	20	3.000
9-13 años (H + M)	600	20	4.000
14-18 años (H + M)	600	20	4.000
19-30 años (H + M)	600	20	4.000
31-50 años (H + M)	600	20	4.000
51-70 años (H)	600	20	4.000
51-70 años (M)	600	20	4.000
71 + años (H + M)	800	20	4.000
Embarazo y lactancia (M)			
14-18 años	600	20	4.000
19-50 años	600	20	4.000
Niños			
0-6 meses (H + M)	400 ^c	20	1.000
6-12 meses (H + M)	400 ^c	20	1.500

^aNivel superior de ingesta tolerable: nivel por sobre el cual hay riesgo de efectos adversos. El nivel superior de ingesta tolerable no es la meta de ingesta para lograr (no hay evidencia suficiente de mayores beneficios en niveles superiores por encima de la RDA).

^bMediciones de 25OHD sérica correspondientes a la RDA que cubre los requerimientos de ≥97,5% de la población.

^cRefleja un valor de referencia de ingesta adecuada; las RDA no han sido establecidas para niños de 0-12 meses.

natorio final de las recomendaciones de dicho organismo fue la población general.³

Posición de la CMI: los expertos del IOM efectuaron una revisión con una aproximación sistemática basada en la evidencia, pero no tomaron en consideración algunas bases de datos relevantes como Embase y artículos escritos en lengua no inglesa, entre otros.

Disminución de masa ósea y densidad mineral ósea

Densidad mineral ósea⁴

Como se muestra en la figura 1, la relación entre niveles de 25OHD y DMO alcanza su máximo nivel con concentraciones menores de 20 ng/ml, tal como fue establecido por el IOM. Sin embargo, los datos sobre los cuales este se

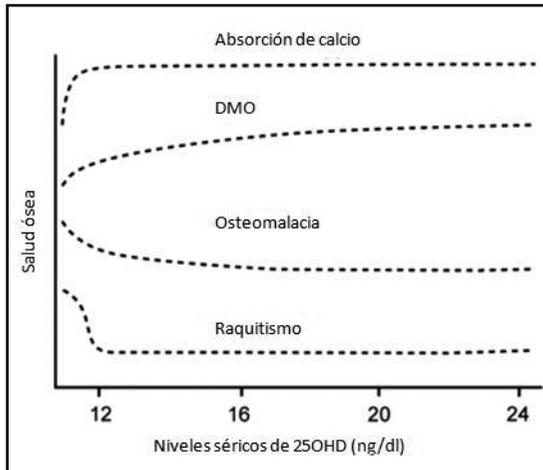


Figura 1. El gráfico conceptualiza los efectos de la exposición de vitamina D sobre la salud ósea: absorción de calcio, densidad mineral ósea (DMO) y prevención de osteomalacia/raquitismo. Modificada de ref. 1.

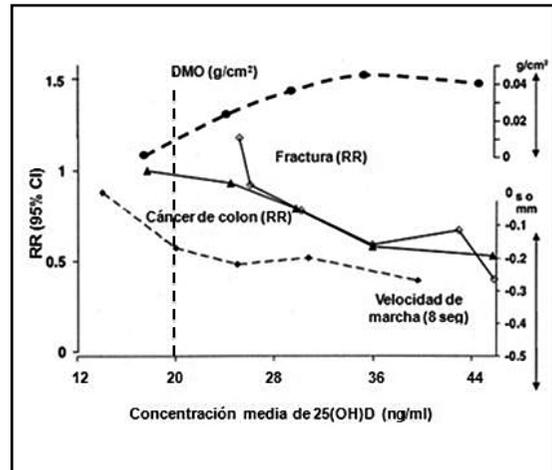


Figura 2. El gráfico representa la relación entre la concentración sérica de 25(OH)D (ng/ml) y su efecto en la salud. Las líneas sólidas representan el riesgo relativo (RR) para cáncer de colon y fracturas. Las líneas punteadas representan la curva de densidad mineral ósea (DMO) y velocidad de marcha. Modificada de ref. 31.

basó para la realización del gráfico no se especifican en su reporte, sino que se refiere como un modelo conceptual final luego de completar la revisión sistemática. Cranney y col. comunicaron que la asociación entre niveles de 25OHD y DMO alcanza la meseta en concentraciones de 36-40 ng/ml en una población de adultos mayores caucásicos.⁵ En el documento del IOM se muestran los datos correspondientes a 13 estudios (Apéndice C, Tabla 8), cuyo tamaño de muestra poblacional total es menor ($n=3.304$) comparada con otros publicados en la literatura internacional no considerada por el comité de expertos del IOM, lo cual le restaría poder estadístico, y vuelve inconsistentes las conclusiones alcanzadas. Bischoff-Ferrari y col. comunicaron los resultados correspondientes a 13.432 sujetos (NHANES), una muestra poblacional 4 veces mayor que el número total de sujetos de los 13 estudios que el comité del IOM tomó en consideración. La conclusión de los autores considera que niveles de 25OHD mayores de 20-30 ng/ml serían beneficiosos para lograr valores adecuados de DMO, concepto graficado en la figura 2.⁶

Osteomalacia

En la figura 1, la línea que representa la relación entre 25OHD y el riesgo de desarrollar osteomalacia es inconsistente con los datos histomorfométricos publicados recientemente por Priemel y col.⁷ De aquellos sujetos con niveles de 25OHD en el rango de 20-30 ng/ml, el 18 al 39% presentaban un patrón de osteomalacia. Need y col. mostraron variaciones estacionales en el ancho del osteoide (hallazgo histológico distintivo del déficit de vitamina D) y la tasa de aposición mineral, observándose diferencias en el rango de 20-30 ng/ml de 25OHD.⁸ Estos datos fundamentan claramente que el nivel mínimo deseable de 25OHD es de 30 ng/ml, a diferencia del establecido por el comité de expertos del IOM (20 ng/ml) para evitar osteomalacia.

Niveles adecuados de 25OHD en adultos y ancianos

Posición del IOM: el criterio utilizado para definir los requerimientos de vitamina D para la población general son aquellos requeridos

para la salud ósea en términos de mantenimiento de la masa ósea y disminución de su pérdida en la adultez y ancianidad. Para la población general (97,5%), estos objetivos son garantizados con niveles de 25OHD de 20 ng/ml. Concentraciones de 16 ng/ml resultan suficientes para lograr la salud ósea en aproximadamente la mitad de la población. Estos niveles podrían ser alcanzados, y en algunos casos superados, con ingestas de entre 400 y 800 UI/día de vitamina D (recomendaciones realizadas considerando mínima o nula exposición solar), dependiendo de varios factores tales como genética, latitud, pigmentación, uso de protectores solares, diferencias culturales de vestimenta, etcétera.³

Posición de la CMI: en el año 2005, un comité de expertos sugirió que los niveles óptimos de vitamina D son superiores a 30 ng/ml de 25OHD basándose en: 1) óptima absorción intestinal de calcio, 2) supresión de los niveles de PTH, 3) reducción significativa de caídas y fracturas, 4) disminución de la pérdida de masa ósea y mayor densidad mineral ósea.⁹ El grupo de expertos convocados por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos evaluó el tema en el año 2011 y coincidió en establecer como deficiencia los niveles de 25OHD menores de 20 ng/ml y como óptimos aquellos mayores de 30 ng/ml.²

Absorción de calcio

Posición del IOM: el comité, basándose en el análisis de estudios con grandes tamaños de muestras poblacionales, concluyó que la absorción de calcio se alcanzaría con niveles de 25OHD entre 8-20 ng/ml.¹⁰ El comité desestimó el estudio de Heaney y col. citado en las guías sobre evaluación, tratamiento y prevención de deficiencia de vitamina D realizadas por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, argumentando que dicho estudio carece de una medición directa a

través de pruebas de absorción intestinal de calcio así como también desde el punto de vista estadístico por el tamaño de la muestra poblacional.

Posición de la CMI: considera que el umbral de concentración sérica de 25OHD para alcanzar la máxima absorción de calcio se encuentra entre 30 y 35 ng/ml. Este valor está sustentado por los resultados comunicados por Heaney y col., que estudiaron a mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25OHD de 20 ng/ml.¹¹ La importancia de este estudio de diseño cruzado radica en el hecho de que se investigan los cambios en la absorción intestinal de calcio siendo los participantes sus propios controles. Cuando, luego de la suplementación con vitamina D, las pacientes alcanzaron niveles promedio de 32 ng/ml de 25OHD, se observó un incremento de la absorción intestinal de calcio en el orden de 45-65%.

Supresión de los niveles de PTH

Posición del IOM: la reducción de los niveles séricos de PTH son alcanzados cuando los niveles séricos de 25OHD se encuentran entre 15 y 50 ng/ml. Este amplio rango obedece a factores individuales tales como edad, etnia, composición corporal, función renal y localización geográfica. Dicha posición se basa en los resultados correspondientes a 14 estudios (metaanálisis) que no avalarían el concepto de que la meseta de los niveles de PTH se alcanzaría cuando la concentración de 25OHD es ≥ 30 ng/ml.

Posición de la CIM: existen estudios publicados en la literatura internacional que comunican que los niveles de PTH presentan una asociación inversa con los niveles de 25OHD y alcanzan una meseta cuando los niveles séricos de 25OHD son superiores a 27-40 ng/ml.¹²⁻¹⁵



Reducción de riesgo de caídas y fracturas

Posición del IOM: rechaza la sugerencia de que la suplementación con vitamina D previene las caídas. Esta conclusión fue alcanzada después que el comité de expertos del IOM volvió a analizar los datos correspondientes a un metaanálisis (2.426 sujetos)¹⁶ de 10 estudios que evaluaron la asociación entre vitamina D y caídas (coeficiente- β = $-0,0087 \pm 0,0056_{ES}$; reducción del riesgo relativo=0,92 para riesgo de caída por cada 4 ng/ml de incremento en los niveles de 25OHD, $p=0,17$). Este reanálisis argumentaría en contra de la relación entre niveles de 25OHD y riesgo de caídas.

En relación con las fracturas, los expertos del IOM rechazan la sugerencia de que niveles de 25OHD superiores a 30 ng/ml deberían ser utilizados como umbral para reducir la incidencia de fracturas. Cuando se analizan los estudios con calcio y vitamina D se observa una reducción del riesgo de fractura entre los adultos mayores. Un estudio caso-control correspondiente al estudio de *Women's Health Initiative*¹⁷ estimó la incidencia de fractura de cadera en relación con los cuartiles de niveles de 25OHD. Observaron un incremento de las fracturas de cadera (OR: 1,71[1,05-2,79] IC 95%) solamente en el menor cuartile de los niveles de 25OHD de 19 ng/ml comparado con el mayor cuartile (28 ng/ml). Sin embargo, cuando el comité de expertos del IOM analiza el trabajo de Avenell y col.¹⁸ que incluye 10 estudios solo con vitamina D, no observa efecto antifractura significativo. En el estudio NHANES,¹⁹ el riesgo de fractura de cadera fue del 60% mayor en el grupo con niveles de 25OHD <16 ng/ml comparado con el grupo >16 ng/ml. La tasa de pérdida ósea en cadera fue de aproximadamente 0,54% por año en aquellos pacientes con niveles de 25OHD inferior a 20 ng/ml comparado con 0,35% por año en el grupo con niveles de 25OHD entre 20-30 ng/ml.

Posición de la CMI: la vitamina D sola o asociada con calcio reduce el riesgo de caída en adultos mayores. Bischoff-Ferrari y col. realizaron un metaanálisis de cinco estudios placebo-control que incluyó a 1.237 participantes que fueron suplementados con vitamina D.²⁰ Se observó una reducción del riesgo de la primera caída en un 22% de la población estudiada. Los niveles de 25OHD en el rango de 16-37 ng/ml estarían asociados con mejor función muscular de miembros inferiores (velocidad de marcha y pararse y sentarse) en adultos mayores. El estudio *Longitudinal Aging Study Amsterdam*²¹ incluyó 1.234 sujetos ≥ 65 años (600 hombres, 634 mujeres). Evaluaron el deterioro de la función muscular en relación con los niveles de 25OHD. La función muscular fue declinando a partir de la disminución de los niveles de 25OHD ≥ 30 ng/ml (OR [95%IC] 1,0 [grupo de referencia]), 20-30 ng/ml (OR [95%IC] 1,56 [0,82-2,97]), 10-20 ng/ml (OR [95%IC] 2,01 [1,06-3,81]) y <10 ng/ml (OR [95%IC] 2,21 [1,00-4,87]). Estos datos permitirían sugerir que concentraciones de 25OHD >30 ng/ml serían favorables para la función muscular.

El análisis del efecto de la suplementación con vitamina D asociado a calcio sobre el riesgo de fractura ha mostrado resultados controvertidos. A favor de su efecto positivo se mencionan los metaanálisis de Bischoff-Ferrari y col.^{22,23} El primero mostró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 26% y de fracturas no vertebrales del 23% en mayores de 60 años, efecto que se observó en los estudios que utilizan dosis de vitamina D de 700-800 UI/día y no en aquellos en los que se administraron dosis menores (400 UI/día). El segundo de estos metaanálisis incluyó 8 estudios aleatorizados controlados que evaluaron riesgo de fractura de cadera ($n=40.886$) y 12 sobre fracturas no vertebrales ($n=42.279$) en una población mayor de 65 años. Este demostró que el efecto antifractura aumentaba con la dosis de vitamina D y los niveles de 25OHD alcanzados, siendo efec-

tiva la reducción del riesgo de fractura (15-29%) con niveles de 25OHD >30-40 ng/ml. Otros estudios no han hallado efecto antifractura con la suplementación de vitamina D.²⁴⁻²⁶ Varios de ellos presentaron como limitaciones el bajo cumplimiento de la suplementación con vitamina D (50-60%) y la ausencia de medición de niveles de 25OHD. Cuando se analizaron solo en un subgrupo de participantes, los niveles promedio de 25OHD oscilaron entre 20 y 30 ng/ml.^{24, 26,27}

Los efectos positivos de la vitamina D sobre la homeostasis de calcio, la densidad mineral ósea, la función muscular y la reducción del riesgo de caída tendrían un efecto protector para la disminución del riesgo de fracturas. Los niveles de 25OHD entre 28,4 y 39,6 ng/ml podrían asociarse con una reducción significativa de la tasa de fracturas, siendo los niveles de 25OHD ~30-40 ng/ml eficaces para prevención de fracturas de cadera y no vertebrales.

Sin embargo, el efecto antifractura de vitamina D sola o asociada a calcio es aún un tema controvertido debido a la diversidad de análisis de los diferentes estudios examinados tanto por el IOM como por la CMI.

Dosis de vitamina D

Posición del IOM: para el panel de expertos del IOM, la RDA de vitamina D fue enunciada para obtener niveles 25OHD de suficiencia, definidos como ≥ 20 ng/ml y asumiendo en la población mínima o nula exposición al sol. Dichas RDA son de 600 UI/día (15 μ g/día) para sujetos de 1-70 años y de 800 UI/día (20 μ g/día) para sujetos >70 años. Establecen, por grupo etario, la ingesta máxima tolerable de vitamina D (*tolerable intake level* [UL]) que es aquella que no ocasionaría ningún riesgo: 1.000 UI/día de 0-6 meses, 1.500 UI/día de 6 a 12 meses, 2.500 UI/día de 1 a 3 años, 3.000 UI/día de 4 a 8 años y 4.000 IU en > 8 años, para evitar de efectos adversos como hipercalcemia/hipercalcemia con dosis mayores.

Posición de la CIM: reconoce las RDA recomendadas por el IOM como dosis mínimas de vitamina D (600 UI/día entre 1-70 años y 800 UI/día en >70 años), pero sugieren que dosis de 1.000 IU/día entre 1-18 años y entre 1.500 y 2.000 UI/día para ≥ 19 años y en mujeres embarazadas y lactando serían las mínimas necesarias para alcanzar los niveles óptimos de 25OHD ≥ 30 ng/ml. Sugieren la necesidad de dosis que duplican y/o triplican las RDA, en casos especiales con mayor riesgo de deficiencia vitamina D como obesidad, uso de anticonvulsivantes, glucocorticoides, etc. Coinciden en las dosis establecidas por el IOM como límite superior tolerable, aclarando la necesidad de dosis mayores para corregir la deficiencia de vitamina D: por ejemplo, separan una etapa de corrección de la deficiencia que varía entre 2.000 UI/día o 50.000 UI/semana durante un período de 6 semanas entre 0 y 18 años, seguida de dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día entre 0-1 año, 600-1.000 UI/día entre 1-18 años y 1.500-2.000 UI/día en >18 años.

Conclusiones

La evidencia científica avala el papel fundamental que tiene la vitamina D en la salud ósea. La posición conservadora del IOM con respecto a niveles de 25OHD de 20 ng/ml es apropiada pero no científicamente defendible. Para la CMI, la posición conservadora del IOM sobre las recomendaciones de vitamina D no toma en consideración toda la evidencia científica disponible. El nivel mínimo deseable de 25OHD mayor de 30 ng/ml estaría fundamentado por estudios epidemiológicos y clínicos aleatorizados. Dos de las tres autoras del presente artículo hemos colaborado en la redacción de la *Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología: Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D*.²⁸ Por lo tanto coincidimos con los puntos básicos y consideramos como óptimos los niveles de 25OHD >30 ng/ml, insuficientes entre 20 y 29 ng/ml,



deficientes entre 10 y 19 ng/ml y de deficiencia severa los menores de 10 ng/ml, basados en los parámetros estudiados para una adecuada salud ósea (valor requerido para evitar la elevación de PTH con su efecto deletéreo sobre la masa ósea, favorecer una adecuada función muscular y prevenir fracturas osteoporóticas y caídas). Aconsejamos en pacientes con deficiencia de vitamina D dos etapas de tratamiento: 1) corrección del déficit de vitamina D durante un período de 2-3 meses con dosis entre 2.000 y 5.000 UI/día, 50.000UI/ semana o 100.000 UI cada 15 días (consideramos insuficientes las dosis de 800 UI/día en pacientes con deficiencia de vitamina D para alcanzar niveles adecuados en corto plazo)^{29,30} y 2) mantenimiento de los niveles adecuados con dosis diarias entre 800-2.000 UI, o intermitente de 100.000 UI mensual, bimestral o trimestral. Idealmente se

sugiere monitorizar la respuesta al tratamiento con verificación de los niveles alcanzados a los tres meses de la etapa de corrección y su mantenimiento por medición específica de niveles de 25OHD. Si se administran dosis intermitentes, se aconseja la utilización de colecalciferol (vitamina D₃) mientras que, en dosis diarias, se puede utilizar tanto vitamina D₂ como D₃. Futuros estudios aleatorizados controlados son necesarios para definir el nivel adecuado de 25OHD y la dosis requerida particularmente en los adultos mayores para reducir el riesgo de caídas y fracturas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari A, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1011-30.
3. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1146-52.
4. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:681-91.
5. 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.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-9.
7. Priemel M, Von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25:305-12.
8. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Moore R,

- Nordin C. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 757-76.
9. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.
 10. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1859-63.
 11. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:142-6.
 12. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Menunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:437-43.
 13. Oliveri MB, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in elderly people living at home in Argentina. *E J Clin Nutr* 2004; 58; 337-42.
 14. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Has D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1129-33.
 15. Holick MG, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-24.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.
 17. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149:242-50.
 18. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000227.
 19. Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008; 23:143-50.
 20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
 21. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJP, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2058-65.
 22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wrong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention by vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
 23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wrong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *JAMA* 2009; 169:551-61.
 24. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D. RECORD): A randomized placebo. Controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-8.
 25. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomized controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330:1003-8.
 26. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
 27. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Public Health* 2010; 10:331-47
 28. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y trata-



- miento de la hipovitaminosis D. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2013; 50:140-56.
29. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Oliveri B. Hipovitaminosis D en mujeres mayores de 65 años: efecto de la administración de tres dosis diferentes de vitamina D₂ sobre la función y fuerza muscular. *Revista Argentina de Rehabilitación* 2010; 5(1):30-5.
30. Seijo M, Mastaglia SR, Brito G, Somoza J, Oliveri B. ¿Es equivalente la suplementación diaria con Vitamina D₂ o D₃ en adultos mayores? *Medicina (B Aires)* 2012; 72:195-200.
31. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.

CASUÍSTICAS / Case Reports

OSTEÓLISIS MULTICÉNTRICA NO HEREDITARIA CON NEFROPATÍA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Leandro Ferreyra-Garrott,¹ Gabriel Meneses,² Luisa Plantalech²

1. Sección Reumatología 2. Sección Osteopatías Metabólicas, Servicios de Clínica Médica y Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) se caracteriza por el compromiso de carpos y de tarsos, con inflamación y dolor; se inicia en la infancia y se autolimita en la 2ª o 3ª década de la vida. Según Hardegger, se describen cinco tipos hereditarios dominantes (tipo I) o recesivos asociados a osteoporosis (tipo II y V), OIM esporádica con compromiso renal (tipo III) u osteólisis masiva monocéntrica o síndrome de Gorham (tipo IV). El tipo V o síndrome de Winchester se caracteriza por clínica similar al tipo II asociada a lesiones oculares o dermatológicas y talla baja.

En esta oportunidad se presenta el caso clínico de una OIM tipo III. Consulta un varón de 50 años con antecedentes de dolor, tumefacción, deformidad y compromiso funcional de carpos y tarsos; se inicia en la infancia. A los 34 años presenta proteinuria, edemas e hipertensión arterial, desarrolla insuficiencia renal crónica (ICR). Se realizó trasplante renal. Sin antecedentes familiares de OIM. Se comprueba: disminución en la función de ambas manos, limitación en la extensión de muñeca y deformidad en los dedos, y distrofia muscular de antebrazos y piernas. Camina con dificultad.

En las radiografías se observa ausencia de huesos del carpo y tarso, osteólisis en algunas falanges. Se indica tratamiento con bifosfonatos, vitamina D y rehabilitación. El paciente presenta OIM asociado a IRC e hipertensión arterial, sin antecedentes familiares; se considera que presenta OIM de tipo III. La OIM es una enfermedad infrecuente; el diagnóstico oportuno evita tratamientos innecesarios y permite iniciar terapéuticas de la enfermedad renal y de la hipertensión arterial en estadios más tempranos.

Palabras clave: osteólisis idiopática multicéntrica, nefropatía, osteólisis carpo-tarsal, herencia.

Summary

NO HEREDITARY MULTICENTRIC OSTEOLYSIS WITH NEPHROPATHY: REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Idiopathic Multicentric Osteolysis (IMO) is a rare disease characterized by osteolysis of carpus and tarsus, with inflammation and pain

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



with onset in childhood and arrest y the second or third decade. It is classified by Haddad in 5 Types, 1: Hereditary IMO with dominant transmission. 2: Hereditary IMO with recessive transmission. 3: Non Hereditary IMO, associated with nephropathy and hypertension. 4: Gorham's syndrome: massive osteolysis and replacement of bone by lymphatic or blood vessel tissue. 5: Winchester's syndrome: IMO with short stature, contractures, thick skin, corneal opacities and osteoporosis.

A 50 year old male with a history of pain, swelling and deformity in both wrists and tarsi evolving from age 4, attends the consultation. He has functional involvement of hands and feet. At age 34 he had referred the presence of proteinuria, edema and hypertension, and developed chronic renal failure (CRF). Dialysis and renal transplantation were indicated. No family history of IMO. Findings: Reduced function of both hands, limited range of wrist and finger deformity, muscular forearms and legs dystrophy. He walked with difficulty. It is observed on radiographs, absence of carpal and tarsal bones, phalanges commitment. Physiotherapy rehabilitation and treatment with bisphosphonates and vitamin D was indicated. A patient with IMO associated with CRF and hypertension, was presented. He has absence of family history. It is considered Type III IMO. The IMO is a rare diseases, early diagnosis prevents unnecessary treatment and can treat kidney disease and hypertension at an earlier stage.
Key words: *idiopathic multicentric osteolysis, nephropathy, carpal-tarsal osteolysis, inheritance.*

Introducción

La osteólisis idiopática multicéntrica (OIM) no hereditaria asociada con nefropatía es un síndrome infrecuente, que se caracteriza por su inicio espontáneo en la niñez, con osteólisis progresiva de carpos y tarso y marcada limitación funcional; se observa asociación con insuficiencia renal, hipertensión, proteinuria y edemas, secundarios a glomerulonefritis. Su

etiología no es conocida y solo existen reportes de casos en los que se explicita el historial y su tratamiento ortopédico y renal.¹⁻⁹ Hasta el presente, según los trabajos existentes en la literatura internacional, se describen 90 casos, de los cuales tres casos se reportaron en Sudamérica: dos en Brasil, uno en Colombia.⁵

Presentamos un paciente con diagnóstico de OIM no hereditaria con compromiso renal, al cual se le realizó trasplante renal y se encuentra en seguimiento.

Caso clínico

Paciente masculino de 50 años, derivado para evaluación del metabolismo óseo y mineral. Se queja de dolores en manos y pies de grado leve e intermitente. Se le diagnosticó en su niñez OIM; en su juventud desarrolló insuficiencia renal. Se inicia el cuadro actual con dolor y tumefacción en ambos carpos y tarsos a los 4 años con compromiso funcional marcado de manos y pies. Se refiere la máxima expresión de la enfermedad a los 14 años, cuando se observa tumefacción en los dedos de las manos. A los 34 años presenta proteinuria, edemas e hipertensión arterial, y desarrolla insuficiencia renal crónica. No se realizó biopsia renal. A posteriori, por su insuficiencia renal es tratado durante cinco años con diálisis peritoneal y un año de hemodiálisis. En 2002 recibe un trasplante renal de donante cadavérico; como complicación presentó hiperglucemia posterior al trasplante. No tiene hijos (por opción), nunca presentó lesiones en piel, oculares, pulmonares, cardíacas ni digestivas. Sin antecedentes familiares de enfermedades reumáticas ni endocrinológicas ni psoriasis. Actualmente está medicado con: micofenolato, tacrolimus, atenolol; se suspende el corticoide 3 años antes de la consulta cuando se le diagnostica diabetes mellitus.

Al examen físico se constata disminución en la función de ambas manos, que relata progresiva, con dolor moderado sobre todo en las palmas; se palpan múltiples nódulos; se verifica limitación en la extensión de muñe-

ca y dedos con deformidad en ellos en cuello de cisne; buena fuerza de flexores; marcada distrofia muscular de antebrazos y piernas. Relata dolor en hombros que aumentan con la movilización y el uso de ambos miembros su-

periores. Dice "yo escribo desde el hombro". Camina con leve dificultad, similar semiología en ambos pies (Figuras 1 y 2). Tensión arterial 120/80. El peso es normal 72 kg y la talla es de 1,75 m.



Figura 1. Compromiso de las manos en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica. Se observa actitud en flexión de ambos carpos; en los dedos, tendencia a la extensión de las interfalángicas proximales y flexión de las distales; algunos dedos telescopados.



Figura 2. Compromiso de los pies en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica. Se muestra alteración de la alineación de los dedos: obsérvese el cuarto y quinto dedo del pie derecho (telescopado).

El paciente se encuentra en plan de rehabilitación ortopédica, y está tratado con suplemento de calcio (1 g/día).

Se verifica en las radiografías osteólisis en carpos y tarsos y lesiones líticas en regiones interfalángicas (Figuras 3 y 4).



Figura 3. Radiografía de las manos. Se observa imagen de osteólisis de los huesos de ambos carpos (flechas negras) y osteólisis de zonas interfalángicas distales (flecha blanca), en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica.

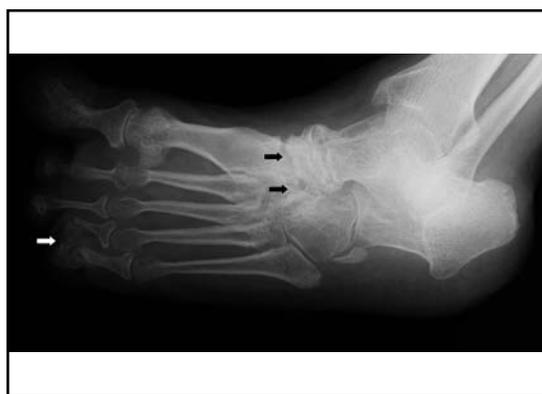


Figura 4. Radiografía de pie izquierdo. Osteólisis de tarso (flechas negras), imagen osteolítica en interfalángicas distales (flecha blanca), en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica.



El laboratorio de análisis bioquímicos comprueba función renal normal, calcemias normales, altas o elevadas, nunca mayores de 11 mg%, con hormona paratiroidea (PTH) ligeramente incrementada, hipovitaminosis D y marcadores óseos en parámetros normales; hiperglucemia inferior a 200 mg% (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Examen bioquímico general en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica.

	Paciente	Valores normales
HB (g%)	14,5	13-17,5
Hematocrito (%)	43,4	37-53
Glucemia (mg%)	189/123	70-110
ESD (mm/1h)	22	< 20
Colesterol (mg%)	216	80-200
Proteinemia (g%)	6,7	6,4-8,3
Albuminemia (g%)	4,0	3,6-4,7
Proteinuria (g/24 h)	0,05	<0,03
Clearance de creatinina (ml/min)	88,4	70-100

Tabla 2. Examen de laboratorio de metabolismo mineral y óseo en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica.

	Paciente	Valores normales
Calcemia (mg%)	9,3/ 10,3/11	8,5-10,5
Fosfatemia (mg%)	3,3/ 3,4/3,1	2,7-4,7
Fos Alc total (mui/ml)	83	40-100
Fosf alc ósea (mui/ml)	16,4	4-22
NTX (nmo/mmolcr)	44,7	10-61
PTH (pg/ml)	84,6	10-68
25OHD (ng/ml)	21,4	>30

La densitometría ósea (DMO) realizada con equipo Lunar GE Prodigy, objetiva pérdida de

hueso cortical leve en la DMO del cuerpo entero (1,103 g/cm², T-score: -1,5, Z-score: -0,9) y más acentuada en la del radio medio (0,741 g/cm², T-score: -2,6, Z-score: -2,6) (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de densitometría ósea de raquis (L1-L4), fémur proximal (CF, TRoc, FT) y cuerpo entero (CE) en un varón con Osteólisis Idiopática Multicéntrica.

	g/cm ²	T-score	Z-score
L1-L4	1,244	0,3	0,4
CF	0,936	-1,0	0,1
Troc	0,788	-1,3	-0,7
FT	0,991	-0,8	0,0
R 33%	0,741	-2,6	-2,6
R UD	0,489	-0,7	-0,7
CE	1,103	-1,5	-0,9

Por lo expuesto se considera que el paciente presenta acroosteólisis asociada a nefropatía; no se objetiva osteoporosis sistémica. La nefropatía terminal requirió trasplante renal. Se evidencia hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal por momentos autónomo (presencia de un registro de hipercalcemia), complicación adquirida durante el período previo al trasplante (hiperparatiroidismo urémico). El paciente presenta hipovitaminosis D. La presencia de diabetes mellitus es una complicación adquirida, posterior al trasplante renal.

Se indica risedronato 150 mg mensuales para atenuar los dolores de la acro-osteólisis y controlar la leve hipercalcemia del hiperparatiroidismo. Se planifica rehabilitación kinesiológica de manos y pies para mejorar su funcionalidad. Para corregir la hipovitaminosis D se prescribe ergocalciferol 2.400 UI/día y tratamiento combinado de insulina glargina y repaglinida para controlar la hiperglucemia.

Discusión

La Osteólisis Idiopática fue descrita por primera vez por Jackson en el año 1838.¹ En 1937,

Froelich y Corret publican casos con osteólisis carpo-tarsal y Derot y col, reportan la asociación de osteólisis con compromiso renal.²

En 1985, Hardegger F. establece cinco sub-

tipos de osteólisis idiopática multicéntrica en los cuales se caracterizan la clínica, los sitios más afectados, la edad de comienzo y el tipo de herencia (Tabla 4).³

Tabla 4. Osteólisis Idiopática Multicéntrica. Clasificación de Hardegger F. realizada en 1985. Descripción de edad de comienzo, sitios afectados, asociaciones clínicas y tipo de herencia.

Tipo	Edad de inicio	Sitios con mayor grado de osteólisis	Herencia	Características asociadas
I Osteólisis carpo-tarsal	2 a 7 años Reaparece a veces en la 3ª década	Carpos y tarsos. Epífisis distales de cúbito y radio, codos. Osteólisis de falanges.	AD	Se autolimita en la adolescencia. Deformidades en manos y pies. Rara vez nefropatía.
II Osteólisis carpo-tarsal Enfermedad de Torg	1 a 5 años	Carpos y tarsos. Epífisis distales de cúbito y radio, codos. Osteólisis de falanges.	AR	Osteoporosis generalizada con adelgazamiento de la cortical. Rara vez nefropatía.
III Osteólisis multicéntrica no hereditaria asociada a nefropatía	Infancia	Carpos en mayor grado que tarsos metacarpos y falanges. Osteólisis de centros de osificación de radio y cúbito.	No hereditaria	Talla normal. Se asocia a nefropatía (glomerulonefritis) e hipertensión arterial maligna.
IV Osteólisis masiva de Gorham	Adulto joven Infancia Otra edad	Monocéntrica y masiva por malformaciones vasculares: angiomatosis o hemangiomatosis. No tiene sitio preciso.	No hereditaria	Unifocal y masiva con progresión lenta, se detiene el proceso destructivo en unos años.
V Enfermedad de Winchester	Infancia	Carpo-tarso y codos	AR	Talla baja, contracturas, osteoporosis, lesiones en piel (gruesa) y córneas. No presenta nefropatía.

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

El caso clínico descripto presenta compromiso óseo multicéntrico (carpos, falanges y tarsos) desde su niñez, con signos inflamatorios al inicio y limitación funcional desde la segunda década de vida, asociado a insufi-

ciencia renal crónica que requirió trasplante renal. Presenta hipertensión arterial tratada, no maligna por el historial. No hay antecedentes familiares hereditarios como se observa en la OIM tipo I y II, tampoco se verifica



osteoporosis (tipo II). Es multicéntrica, por lo cual se descartaría el diagnóstico de enfermedad de Gorham, y se aleja de la patología descrita por Winchester pues nuestro paciente es de talla normal, sin lesiones en piel y córnea, ni refiere contracturas. La disminución de la densidad mineral ósea observada en la densitometría afecta al hueso cortical (DMO cuerpo entero y radio medio) sin compromiso del hueso trabecular característico de la osteoporosis (DMO de radio ultradistal y raquis normal). Esta disminución de la DMO cortical se adscribe al hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad renal.

Los diagnósticos alternativos para tener en cuenta son, entre otros: artritis idiopática juvenil, atrofia de Sudeck, hiperparatiroidismo, gota, artritis reumatoidea y psoriásica, osteomielitis, atropatía neurogénica y neuropatía diabética.¹ Se descartaron por antecedentes clínicos, bioquímicos y de imágenes, las enfermedades antes mencionadas. Consideramos que el hiperparatiroidismo y la diabetes mellitus son consecuencia de la enfermedad renal (hiperparatiroidismo) y del tratamiento con corticoides por el trasplante renal (diabetes mellitus). Este paciente no presenta artritis idiopática juvenil, por el sitio de presentación (completa osteólisis de huesos del carpo, metacarpo, cúbito y radio distal), el sexo y la ausencia de signos activos de inflamación clínica y bioquímica. Su enfermedad ósea se autolimitó en la segunda década de la vida.⁸ Consideramos por clínica, historial e imágenes que se trata de una Osteólisis Idiopática Multicéntrica asociada a enfermedad renal, no hereditaria (tipo III de la clasificación de Hardegger).

Si bien la nefropatía es característica de la OIM tipo III (73% de los pacientes), los dos primeros subtipos pueden también presentar compromiso renal. Zagury y col. describen esta asociación en el 17% y 10% en los pacientes del tipo I, II, respectivamente. No se descarta la mutación “de novo” en este paciente y relacionar este caso clínico con OIM tipo I es una lejana probabilidad.⁴

Zagury y col. describen biopsias renales con diferentes hallazgos como aterosclerosis, glomerulonefritis esclerosante, fibrosis intersticial, glomerulonefritis focal y segmentaria, proliferación mesangial, hialinosis y atrofia tubular. Desconocemos el tipo de enfermedad renal pues no se le realizó una biopsia a este paciente. Se describe en la literatura que la derivación al nefrólogo es tardía y por ello se desconoce el problema renal subyacente.⁴

La etiología del compromiso óseo es desconocida. Tyler y Rosenbaum en 1976 sugirieron un defecto inmunológico hereditario como causa.⁷ Gluck y Miller y Carmichael realizaron biopsias de tejido sinovial, de hueso y de cartilago pero no observaron procesos inmunitarios o inflamatorios.³

La base molecular de esta enfermedad no está esclarecida. Se evaluó la mutación del gen para metaloproteasa 2 (MMP2) en tres casos de OIM asociada a nefropatía, pero no se observaron alteraciones. Estas mutaciones están presentes en un tipo de OIM asociada a nodulosis, artropatía y osteoporosis.^{8,12,13} Se postula también la presencia de alteraciones del gen que codifica la enzima zinc metaloproteinasas (ZMPSTE24) en la displasia mandibuloacral que se asocia con enfermedad renal glomerular terminal sin corresponder a la OIM descrita por Hardegger.¹⁴

El tratamiento de esta entidad es paliativo (antiinflamatorios no esteroideos -AINE-, terapia física y de rehabilitación), sustitutivo (trasplante renal) y de la hipertensión arterial. La evolución de la enfermedad no se ve afectada por el uso de AINE y corticoides; estos fármacos no mostraron ningún tipo de respuesta ni beneficios, salvo en el control del dolor al inicio de la enfermedad. La terapia física y la rehabilitación están indicadas según el compromiso de cada paciente. Las intervenciones quirúrgicas no detienen el proceso natural de la enfermedad y solo se deben considerar para mejorar deformidades y la funcionalidad de los miembros.⁸ El proceso lítico se estabiliza entre los 20 y 30 años; en ese momento es

cuando aparece el compromiso renal. Algunos autores sugieren el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en forma preventiva. En presencia de fallo renal terminal se debe indicar trasplante.⁹

En nuestro paciente se controla la enfermedad renal mediante el trasplante y la hipertensión con tratamiento de atenolol. Se indicó tratamiento con bifosfonato de potencia intermedia (risedronato) con el objetivo de atenuar el dolor intermitente y la posible evolución de la enfermedad. El tratamiento cíclico con pamidronato intravenoso fue implementado en siete niños con diagnóstico de nodulosis, artropatía y síndrome osteolítico de carpos y tarsos; esta terapia incrementó la densidad ósea e inhibió los marcadores de remodelado óseo elevados; atenuó el dolor en miembros y articulaciones.¹⁵ Un trabajo reciente muestra la mejoría del dolor en tres hermanos con OIM al recibir bifosfonatos.¹⁶

La terapia física de rehabilitación es fundamental para incrementar la función de los miembros superiores y facilitar la deambulación.

La Osteólisis Idiopática Multicéntrica es un síndrome infrecuente, que pertenece al grupo de osteólisis espontánea sin asociación a traumatismo ni a enfermedad inflamatoria. El compromiso carpo-tarsal, que conlleva una marcada alteración en la funcionalidad de los miembros superiores e inferiores, se inicia en la niñez. Es importante caracterizar a esta entidad en la infancia para evitar tratamientos innecesarios y conocer que tiene un curso autolimitado hasta la segunda y tercera década de la vida. El control de la posible enfermedad renal es crucial, pues la hipertensión y la glomerulopatía son causas de muerte. El uso de bifosfonatos o nuevos tratamientos antirresortivos en la infancia podrían ser de utilidad hasta que se esclarezca la base molecular de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Singhal R, Salim J, Walker P. Idiopathic multicentric osteolysis: a case report and literature review. *Acta Orthop Belg* 2005; 71(3):328-33.
2. Carmichael KD, Launikitis RA, Kalia A. The orthopedic and renal manifestations of idiopathic carpal tarsal osteolysis. *J Pediatr Orthop B* 2007; 16(6):451-4.
3. Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67(1):88-93.
4. Zagury A, Neto JG. Idiopathic carpotarsal osteolysis with nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(2):121-6.
5. Suárez-Obando F, Reggie GR. Osteólisis multicéntrica idiopática de tipo III: presentación de un caso clínico y caracterización del síndrome. *Univ Med* 2010; 51(1): 79-85.
6. Dickson GR, Hamilton A, Hayes D, Carr KE, Davis R, Mollan RA. An investigation of vanishing bone disease. *Bone* 1990;11(3):205-10.
7. Tyler T, Rosenbaum HD. Idiopathic multicentric osteolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(1): 23-31.



8. Faber MR, Verlaak R, Fiselier TJ, Hamel BC, Franssen MJ, Gerrits GP. Inherited multicentric osteolysis with carpal-tarsal localisation mimicking juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2004; 163(10):612-8.
9. Pai GS, Macpherson RI. Idiopathic multicentric osteolysis: report of two new cases and a review of the literature. *Am J Med Genet* 1988; 29(4):929-36.
10. Bartoloni E, Biscontinini D, Alunno A, et al. Acro-Osteolysis in Rheumatic Diseases. *Journal of Clinical Rheumatology & Musculoskeletal Medicine*, 2010. http://erheumatology.tv/wp-content/upload/2012/05/Acro-Osteolysis_in_rheumatic_disease.pdf
11. Wenkert D, Mumm S, Wiegand S, McAlister W, Whyte MP. Absence of MMP2 Mutation in Idiopathic Multicentric Osteolysis with Nephropathy. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462:80-6.
12. Gok F, Crettol LM, Alanay Y, et al. Clinical and radiographic findings in two brothers affected with a novel mutation in matrix metalloproteinase 2 gene. *Eur J Pediatr* 2010;169:363-7.
13. Martignetti J, Al Aqeel A, Al Sewairi W, et al. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. *Nat Genet* 2001; 28:261-5.
14. Agarwal A, Zhou XJ, Hall RK, et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Patients with Mandibuloacral Dysplasia Owing to ZMPSTE24 Deficiency. *J Investig Med* 2006; 54:208-13.
15. Al-Mayouf SM, Madi SM, Bin-Abbas BS. Cyclic intravenous pamidronate treatment in children with nodulosis, arthropathy and osteolysis syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1672-3.
16. Lee SJ, Whitewood C, Murray KM. Inherited multicentric osteolysis: case report of three siblings treated with bisphosphonate. *Pediatr Rheumatol* 2010; 8:12.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial.

(Eficacia y seguridad del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: resultados de un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo)

Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):179-86.

María Lorena Brance*

Centro de Reumatología, Rosario

La osteoartritis es la enfermedad reumática más prevalente: se presenta en el 40% de las personas mayores de 65 años. La degradación del cartílago articular es el punto clave de la enfermedad; esta se debe a factores mecánicos y biológicos, no conocidos con exactitud. Los tratamientos para la osteoartritis de rodilla se pueden clasificar en terapéuticas analgésicas, que calman el dolor, mejorando algunos la función articular y aquellas que modifican la osteoartritis. Entre estas, la diacereína está probado que mejora el dolor y la función, al igual que los extractos insaponificables de palta y soja y el condroitinsulfato. No se ha demostrado retraso en la progresión radiológica en osteoartritis de rodilla con diacereína y extractos insaponificables de palta y soja, mientras que los resultados son contradictorios para el condroitinsulfato.¹ El sulfato de glucosamina es eficaz para mejorar el

dolor, la función y detener el daño estructural en rodillas.¹

El ranelato de estroncio es una droga aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con eficacia en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales.^{2,3} Diversos estudios realizados *in vitro* en condrocitos provenientes de pacientes controles y con osteoartritis, indican que podría actuar a nivel del hueso subcondral inhibiendo la resorción ósea del cartílago articular y estimulando la formación de la matriz cartilaginosa.^{4,5} La administración de ranelato de estroncio reduciría la progresión radiográfica y mejoraría el dolor en mujeres posmenopáusicas con osteoartritis de columna.⁶

El trabajo que se comenta a continuación forma parte del estudio **SEKOIA (Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis trial)**. El objetivo de este estudio fue evaluar el efec-

* Correo electrónico: lorenabrance@gmail.com



to del ranelato de estroncio en la progresión clínica y radiológica de pacientes con osteoartritis de rodilla.

SEKOIA es un estudio internacional, realizado en 98 centros pertenecientes a 18 países, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, en pacientes ambulatorios con osteoartritis de rodilla, con seguimiento a 3 años. Incluyó pacientes ambulatorios de ambos sexos con diagnóstico de osteoartritis de rodilla según el *American College of Rheumatology*, mayores de 50 años, de raza caucásica, que presentaban dolor >40 mm según escala visual análoga (VAS: 0 a 100 mm) y osteoartritis grado II (osteofitos o posible estrechamiento del espacio articular) o grado III (osteofitos, estrechamiento definido del espacio articular, esclerosis y deformación ósea en los extremos) en las radiografías de rodillas (escala de Kellgren y Lawrence). Se requería un espacio articular de 2,5 a 5 mm con afectación predominante del compartimento femorotibial interno. Se excluyeron pacientes con prótesis de rodilla, osteoartritis de rodilla de causa secundaria, deformidades en rodilla, y aquellos tratados con inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico o corticoides, bifosfonatos, teriparatide o raloxifeno, glucosamina o condroitinsulfato. Los pacientes con alto riesgo para trombosis venosa o tromboembolismo no se incorporaron al estudio.

Sobre un total de 3.438 pacientes seleccionados, el estudio incluyó 1.371 pacientes (82% de los aleatorizados): placebo (n=472), ranelato de estroncio 1 g/día, (n=445) y ranelato de estroncio 2 g/día (n=454). Durante el estudio, el 46% de los pacientes recibieron analgésicos, 13 pacientes glucosamina, 3 condroitinsulfato, 2 pacientes la combinación glucosamina-condroitinsulfato y 3 corticoides sistémicos.

La media de seguimiento fue de $29,8 \pm 10,5$ meses. No se hallaron diferencias basales entre los grupos en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, amplitud del espacio articular, tiempo de evolución de la osteoartritis

de rodilla, escala de Kellgren y Lawrence, escala VAS y escala WOMAC (Tabla 1).

El objetivo primario fue evaluar el cambio en la amplitud del espacio articular luego del seguimiento con ranelato de estroncio. También consideraron la progresión de la enfermedad mediante la evaluación radiológica (definida como el estrechamiento del espacio articular ≥ 5 mm a los 3 años) y radioclínica (definida como el estrechamiento del espacio articular ≥ 5 mm a los 3 años junto con pobre respuesta al dolor definida como una respuesta $\leq 20\%$ en escala WOMAC).

El seguimiento a 3 años mostró que los grupos tratados con ranelato de estroncio conservaron la amplitud del espacio articular comparados con el grupo placebo: ranelato de estroncio 1 g/día = $-0,23 \pm 0,56$ mm ($p < 0,001$), ranelato de estroncio 2 g/día = $-0,27 \pm 0,63$ mm ($p = 0,018$); placebo = $0,37 \pm 0,59$ mm. De la misma forma, los grupos tratados con ranelato de estroncio presentaron menor progresión radiológica (ranelato de estroncio 1 g/día = 22%, $p < 0,001$; ranelato de estroncio 2 g/día = 26%, $p = 0,012$; placebo = 33%) y radioclínica (ranelato de estroncio 1 g/día = 8%, $p = 0,049$; ranelato de estroncio 2 g/día = 7%, $p = 0,008$; placebo = 12%). Las diferencias en cuanto a progresión radiográfica y progresión radioclínica ya se observaron a 12 y 24 meses tanto en el grupo tratado con ranelato de estroncio 1 y 2 g/día. En la evaluación de los síntomas de la enfermedad (escalas WOMAC), solo el grupo tratado con 2 g/día de ranelato de estroncio fue superior a placebo (Tabla 2).

Como limitaciones del estudio se destaca que las causas de osteoartritis son múltiples y que otras causas que puedan alterar el cartilago articular no fueron excluidas. Si bien una de las limitaciones del estudio es que la valoración se realizó mediante radiografías, esta técnica es el método de evaluación de la mayoría de los estudios de osteoartritis de rodilla.^{7,8} En un trabajo reciente, presentado en el Congreso Europeo de Osteoporosis y Osteoartritis (Roma 2013)⁹ se aportó eviden-

cia adicional acerca de la utilidad del ranelato de estroncio en un subgrupo de pacientes del estudio SEKOIA evaluados por resonancia magnética.

En síntesis, el ranelato de estroncio es efi-

caz para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla grado II o III, con menor progresión radiográfica y mejoría sintomática. Este tratamiento es potencialmente beneficioso en pacientes que a su vez presenten osteoporosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: abril de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. *Revista Argentina de Reumatología*. Edición 2010.
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
3. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1115-22.
4. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, Caron J, Martel-Pelletier J. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2011; 49:559-67.
5. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001; 16:299-308.
6. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:335-9.
7. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004; 11(2):138-43.
8. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2):524-33.
9. Genant HK, Zaim S, Guermazi A, et al. Strontium ranelate effect on knee osteoarthritis progression – A MRI analysis [Abstract]. European congress on osteoporosis and osteoarthritis ESCEO13-IOF. Roma 2013.



SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

DEFORMACIONES CULTURALES EN LOS HUESOS

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

La presión sostenida puede modificar la forma de un hueso. La manifestación más común de deformidad cultural del esqueleto es la del cráneo. En culturas antiguas de todos los continentes se alteraba la forma de la cabeza mediante presiones anormales aplicadas al cráneo en desarrollo (Figuras 1 y 2).

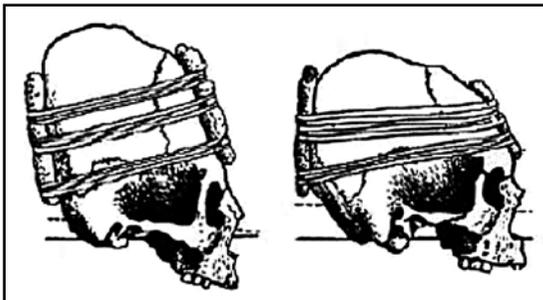


Figura 1. Cráneos entablillados.



Figura 2. Deformación oblicua del cráneo causada por compresión de la parte posterior de la calota (América Central).

Otro ejemplo es la práctica de vendar apretadamente los pies de niñas chinas, en familias de alto rango. Esta práctica estuvo vigente durante al menos 20 siglos. El proceso de vendaje empezaba cuando las niñas tenían entre 4 y 6 años, y era realizado por la madre. Los pies eran puestos a remojar en agua con algunas hierbas, para eliminar todos los restos de piel muerta, y las uñas se cortaban tanto como era posible. Después de un masaje, los 4 dedos más pequeños se rompían. Luego, los pies se vendaban con seda o algodón empapado en líquido, apretando los dedos contra el talón. Cada dos días se retiraba el vendaje y se volvía a realizar, pero las vendas cada vez se ponían más apretadas. El proceso duraba dos años. Para entonces, los pies medían solo unos 10 cm. Se puede uno imaginar lo doloroso de todo esto. Durante los siguientes 10 años, los pies también seguían vendados, aunque la frecuencia con que se apretaban era menor.

Esta práctica fue común hasta que se prohibió oficialmente en 1911. Las mujeres con los pies deformados de esta manera apenas podían caminar. Las infecciones eran comunes (Figura 3).

La verdad es que, más que belleza, probablemente lo que se conseguía con esto era controlar a la mujer, ya que no podía llegar muy lejos andando, y apenas podía mantener el equilibrio.



Figura 3. Deformación pedal por vendaje compresivo (China), foto y dibujo. También se observa un zapato para un pie deformado.

(Recibido: abril de 2013.
Aceptado: mayo de 2013)

Fuentes:

- a) *The human bone manual* (White TD, Folkens PA). Academic Press; Burlington, 2005.
- b) www.antropologajosantonioplaza.blogspot.com.ar
- c) www.eltartalo.com
- d) www.tejiendoelmundo.worldpress.com



INSTRUCCIONES PARA AUTORES

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Presentación de manuscritos

Los manuscritos serán enviados por correo electrónico a actualizaciones@osteologia.org.ar

En la primera página deben figurar: a) el título, informativo aunque conciso; b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; c) un título abreviado para cabeza de página; d) el nombre y dirección completos, y dirección electrónica del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Asimismo deberá indicar una sección que se corresponda con el contenido de su artículo:

Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos, Consensos y Educación en Osteología, Sección Cultural, Controversias.

El artículo podrá ser redactado en castellano o en inglés.

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 *Times New Roman* 12 o *Arial* 10. Las páginas deben numerarse en forma consecutiva comenzando con la del título.

Abreviaturas, siglas y símbolos: sólo se emplearán 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 emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando comas para los decimales.

Los **Trabajos Originales** estarán divididos en **Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión**, además de un **Resumen** en castellano y otro en inglés (**Summary**), precedido por el correspondiente título.

Ambos **Resúmenes** se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no deberá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El Resumen es independiente del texto del artículo. Al final del mismo se requieren de 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano; para su elección se recurrirá a los términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*).

Las **Comunicaciones Breves**, los **Artículos Especiales** y las **Casuísticas** incluirán resúmenes en castellano y en inglés (no más de 150 palabras) y lista de palabras clave.

La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, solo aceptables en la sección **Actualizaciones**. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las menciona en el trabajo. 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* (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en *bastardilla*.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. 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:

1. Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart transplanted recipients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1805-7.
2. Capowski JJ. Computer techniques in neuroanatomy. New York: Plenum Press, 1989.
3. Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995, p. 465-78.
4. 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.
5. World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000 December 6- 12, week 48) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. No deben emplearse 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.

Todas las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que facilite identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. En las microfotografías se debe indicar la escala (marcador). Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. Emplear tamaños de letra y grosor de líneas que se reproduzcan con claridad en la publicación. Deben presentarse en formato de imágenes (.jpg o .tif) con una resolución no menor de 300 dpi.

Considerar que, si bien en la versión *on line* la imagen saldrá a color, en la versión impresa saldrá en escala de grises.

Las **Comunicaciones Breves** corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras.

Las **Cartas al Editor** estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las tres páginas; pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

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 y prestigio 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. Luego de que el Comité de Redacción haya completado el proceso de evaluación 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. Seguiremos los lineamientos expuestos por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, [http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)) sobre otros aspectos no mencionados aquí, y también en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas médicas y los medios populares de difusión.

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

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 todos los autores. 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.