ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 17, Nº 1 - enero / abril 2021

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

A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)

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

Proteja los huesos de sus pacientes *con* Prolia®

Prolia® está indicado para:

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

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

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

prolia® denosumab

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

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

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

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

PR-PRO-ARG-000015-11-2020

AMGEN®

Oravil®
VITAMINA D3

PAMI INSSJP

Sin T.A.C.C.

LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

Oravil®
VITAMINA D3

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

Oravil® CB
VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS
100.000 UI

Presentación:
Envases conteniendo 1 y 2 cápsulas blandas.

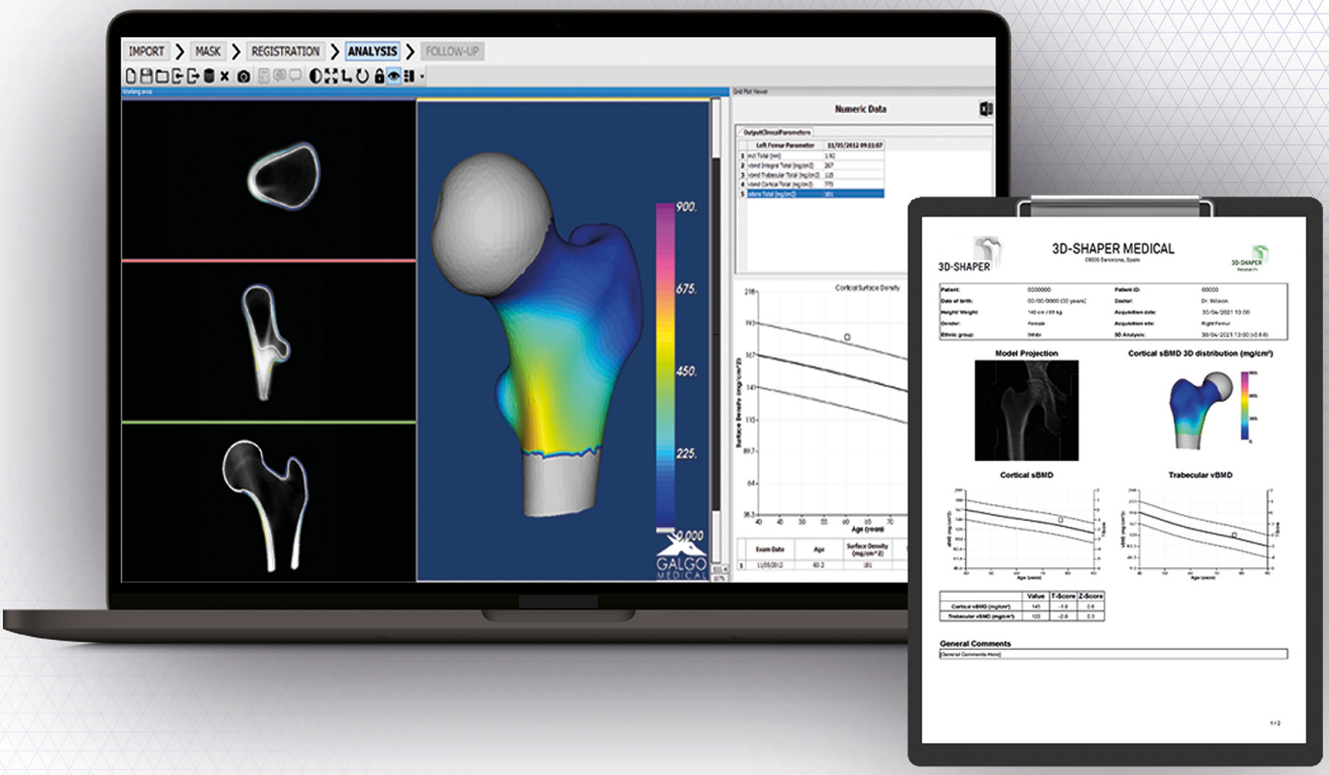
Oravil® GOTAS
VITAMINA D3

Presentación:
Envases conteniendo 1 frasco gotero por 6 ml.

TRB
Your experience
Your expertise
Your expectations

3D-SHAPER

Analiza el hueso trabecular y cortical a partir de la DEXA



VISUALICE la forma y la densidad femoral en 3D

MIDA la densidad trabecular y cortical

MONITORICE la respuesta al tratamiento

REALCE sus estudios clínicos con análisis de datos avanzados

OBTENGA nuevos resultados a partir de datos retrospectivos

info@3d-shaper.com
(+34) 613 01 24 60

3D-SHAPER MEDICAL
www.3d-shaper.com

Carrer de París, 179, 2º 2ª
08036, Barcelona, Spain

ÚNICA PRESENTACIÓN EN EL MERCADO CON 3 CÁPSULAS

TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

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

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

PRIMER BLOQUE	SEGUNDO BLOQUE	TERCER BLOQUE
Dra. Alicia Bagur	Dra. Lorena Brance	Dr. Walter Manucha
TEMA: **Usos clásicos de la vitamina D**	TEMA: **Últimas publicaciones de Vitamina D y Diabetes**	TEMA: **¿Qué sabemos de la relación entre COVID-19 y Vitamina D?**

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

INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

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

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

CRAVERI

LUNAR® enCORE

Nueva Versión 18

3D-SHAPER

TBS iNsight®

3 en 1

Easy access to bone microarchitecture

0810-333-6978
WhatsApp: +54 9 11-4164-4482
Web: www.osteomedical.com.ar
Mail: ventas@osteomedical.com.ar

Osteomedical

Densitometría Ósea

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Primera fotografía del Hospital Guillermo Rawson, sala VIII, fechada en diciembre de 1909, momento en el que el jefe de dicha sala era el doctor Luis Agote. En ella se encuentra Luis Agote (sentado y apoyado sobre una cama) acompañado por destacadas figuras de la medicina de esa época entre las que se encuentran Enrique Beretervide y Horacio Martínez Leanes que formaron parte del Staff de Médicos del Hospital Argentino en París durante la primera guerra mundial.

La fotografía perteneció a la familia de Enrique Beretervide y fue cedida gentilmente por el doctor César Gotta, médico radiólogo que perteneció también al hospital Rawson y poseedor de la colección de fotografías medicas más importante del país.

VOL. 17, Nº 1
enero /abril 2021
ISSN 1669-8975 *(Print)*; ISSN 1669-8983 *(Online)*
www.osteologia.org.ar
Rosario, Santa Fe, Argentina

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 17, Nº 1
enero / abril 2021
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editores responsables:
Virginia Massheimer: Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.
Fernando Saravi: Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina
www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Perfil de la revista

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

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

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

Scope

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

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

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

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

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

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

EDITORAS ASOCIADAS

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

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

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

María Josefina Pozzo
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITOR ASOCIADO SENIOR

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

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

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport
asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur
MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

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

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

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

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

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

Jorge B. Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

Haraldo Claus Hermberg
Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

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

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

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

José Luis Ferretti
Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

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

Diana González
MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus
Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

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

Nuria Guañabens
Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

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

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

Carlos Mautalen
MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán
Sanford-Burnham Medical Research Institue. La Jolla, CA, USA.

Armando Negri
Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri
MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteopo-rosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Cien-tíficas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

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

Hans L Porias Cuéllar
Nuevo Sanatorio Durango. México.

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

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

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

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

Helena Salerni
División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

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

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

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

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

AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2019-2020

Presidente
Dr. Lucas Brun

Vicepresidente
Dra. Gabriela Picotto

Secretaria
Dra. Lorena Brance

Tesorera
Dra. Paula Rey

Vocales
Dra. María Belen Zanchetta
Dra. Graciela Mabel Brito
Dra. Diana González
Dra. María Diehl
Dra. Elisa Cambiazzo
Dr. Adrián Campelo
Dra. María Cielo Maher
Dr. Jorge Jacobo

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 17, Nº 1, enero / abril 2021

ÍNDICE

EDITORIAL / *Editorial*

Epidemiología de la osteoporosis inducida por corticoides
Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis
Ariel Sánchez 6

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Asociación negativa entre 25-hidroxi vitamina D y los marcadores inflamatorios en enfermedades reumatológicas
Negative association between 25-hydroxyvitamin D and inflammatory markers in rheumatologic diseases
María Lorena Brance, Maria Silvia Larroudé, Guillermo Berbotto, Mónica P. Sacnun, Carolina Aeschlimann, Mariano Palatnik, Ignacio Chavero, Ariel Sánchez, Lucas R. Brun 8

ACTUALIZACIONES / *Review*

La osteogénesis desde un marco filosófico
Revisión de teorías y filosofías
Osteogenesis from a philosophical framework
Review of theories and philosophies
Rosa Alicia Aráoz 18

Effect of selected metals on bone tissue of the masticatory apparatus
Efecto de metales seleccionados sobre el tejido óseo del aparato masticatorio
Kamil Bijowski, Zofia Dąbrowska, Mariusz Zagajewski, Barbara Onopiuk, Ewa Dąbrowska 35

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

Tumor pardo del paladar, presentación atípica de hiperparatiroidismo primario en adolescente. Buena evolución y normalización de la masa ósea tras paratiroidectomía
Brown tumor of the palate, atypical presentation of primary hyperparathyroidism in an adolescent. Good evolution and bone mass normalization after parathyroidectomy
Cristina Tau, Emilia Vaca, Gabriel Damiano, Florencia Soto, Francisco Arakaki, Diego Rosso 45

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Authors guidelines* 57

Actual. Osteol 2021; 17(1): 6-7.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

EDITORIAL / ***Editorial***

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina

Ya Cushing describió la osteoporosis (OP) vertebral asociada al hipercortisolismo endógeno.[1]

Esta forma de osteoporosis es la más frecuente de las secundarias.[2] Los glucocorticoides (GC) poseen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras; se usan para diversas enfermedades y en los trasplantes de órganos. Pese a que está demostrado su efecto deletéreo a nivel del esqueleto, son pocos los pacientes que al comenzar una terapia prolongada con GC son evaluados desde el punto de vista de su salud ósea. Además, muchas veces la enfermedad de base que se va a tratar es otro factor de riesgo para OP.[2]

La incidencia de nuevas fracturas después de un año de tratamiento con GC puede llegar al 17%, y algunos estudios observacionales sugieren que entre 30 y 50% de pacientes tratados pueden fracturarse a más largo plazo.[3] Las fracturas pueden ocurrir ya a los 3 meses de iniciada la terapia corticoidea, y con dosis tan bajas como 2,5 mg diarios de prednisona o equivalente.[3] La hidrocortisona es menos dañina que la prednisona.[2]

No se han observado pérdidas de mineral óseo ni mayor riesgo de fracturas en niños tratados crónicamente con GC inhalatorios en baja dosis.[2] En mujeres mayores tratadas con GC inhalatorios por asma o enfisema, la densidad mineral ósea (DMO) fue levemente inferior (y tendió a descender algo más rápidamente) en usuarias de dosis más altas.[4] Sin embargo, en un estudio de casos-controles se halló que el cociente de probabilidades de que usuarias de GC inhalados tuvieran osteoporosis era 60% superior al de no usuarias; considerando las fracturas por fragilidad, el cociente de probabilidades se incrementaba en 31%.[5]

Tanto el hueso trabecular como el cortical son afectados. Se acepta que las fracturas ocurren a DMO más alta que la que se observa en las fracturas por osteoporosis idiopática. La combinación de alta dosis de GC, el tiempo prolongado de uso y la forma continua de administración aumentan significativamente el riesgo relativo de fracturas.[6, 7]

En 12 estudios con seguimiento de más de 1000 pacientes durante 2 años, la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo testigo (que tomaba GC sin protección con bifosfonatos) fue de 7,7% y la de fracturas no vertebrales de 5,5%.[8]

En una cohorte de pacientes estadounidenses tratados con GC por varias afecciones inflamatorias crónicas, el riesgo fracturario fue 2,5 veces mayor con dosis de prednisona que superaban los 5 mg diarios que con dosis más bajas. El riesgo relativo descendía luego de la suspensión de los GC.[9] Otro estudio confirma que el riesgo se incrementa cuando el comienzo del tratamiento

* *E-mail: asanvir@gmail.com*

es reciente, pero que no aumenta con el uso intermitente, ni persiste elevado después de la interrupción de los GC.[10]

Un estudio retrospectivo sueco encontró una tasa de fracturas no vertebrales de 2,4/100 personas-año en un seguimiento de 14,5 meses.[11]

En mujeres posmenopáusicas con afecciones reumáticas medicadas con GC en dosis altas, el riesgo fracturario aumenta más cuanto mayor la dosis; usando la herramienta FRAX se halló un significativo aumento del riesgo con puntajes >8,5%.[12]

Se acepta también que el riesgo de fracturas aumenta con la edad de la población tratada.[13, 14]

Por otro lado, en sujetos adultos que usan GC en dosis fisiológicas de reemplazo, no se producen descensos significativos de la DMO.[15]

Referencias

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;1:137-92.
2. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Glucocorticoid-induced osteoporosis. A review. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2010;8:15-26.
3. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;77:7-16.
4. Chen W, Johnson KM, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Leslie WD. Long-term effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density in older women with asthma or COPD: a registry-based cohort study. *Arch Osteoporos* 2018;13:116.
5. Chalitsios CV, Shaw CE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. *Thorax* 2020; doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215664.
6. Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008;31(7 Suppl):2-6.
7. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Shang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
8. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001347.
9. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Saag K, Pannacciulli N, Curtis JR. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions. *J Bone Miner Res* 2018;33:1881-8.
10. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population based cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24: 2493-8.
11. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Alendronate use and the risk of nonvertebral fracture during glucocorticoid therapy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:306-13.
12. Kageyama G, Okano T, YamamotoY, et al. Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: a retrospective study. *Bone Reports* 2017;6:3-8.
13. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000:15:993-1000.
14. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Giustina A, et al.(eds). Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res* 2002;30:121-6.
15. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:85-92.

Actual. Osteol 2021; 17(1): 8-17.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

NEGATIVE ASSOCIATION BETWEEN 25-HYDROXYVITAMIN D AND INFLAMMATORY MARKERS IN RHEUMATOLOGIC DISEASES

María Lorena Brance[1,2,3], Maria Silvia Larroudé[4], Guillermo Berbotto[5], Mónica P. Sacnun[6], Carolina Aeschlimann[6], Mariano Palatnik[7], Ignacio Chavero[1], Ariel Sánchez[8], Lucas R. Brun[2,3]

1. Reumatología y Enfermedades Óseas, Rosario. 2. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. 3. National Council of Scientific and Technical Research (CONICET). Argentina. 4. Centro Rossi, Buenos Aires. 5. Sanatorio Británico, Rosario. 6. Hospital Provincial, Rosario. 7. Centro de Reumatología, Rosario. 8. Centro de Endocrinología, Rosario. Argentina

Abstract

Objective

The main purpose of this study was to evaluate serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels and its association with inflammatory markers in patients with rheumatologic diseases (RD).

Methods

A cross-sectional study in 154 women with RD (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and other connective tissue diseases) and 112 healthy individuals as a control group (CG) was carried out.

Results

No differences in serum and urine calcium, serum phosphate, and urinary deoxypyridinoline were found. RD group had lower 25OHD and higher PTH compared to CG. RD group had higher C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) compared to CG. The overall mean level of 25OHD (ng/ml) was 26.3±12.0 in the CG and 19.4±6.8 in the RD group ($p<0.0001$). Moreover, CG had lower percentage of individuals with 25OHD deficiency compared to RD (29.9% vs 53.2%). The femoral neck BMD was significantly lower in postmenopausal RD women compared to CG. 25OHD levels significantly correlated with ESR and CRP as inflammatory markers. Age, BMI, presence of RD, and CRP were significantly and negatively associated with 25OHD levels through linear regression analysis. According to univariate logistic regression analysis for 25OHD deficiency (<20 ng/ml), a significant and negative association with BMI, presence of RD, ESR and CRP were found.

Conclusion

Patients with RD had lower 25OHD levels than controls and the presence of a RD increases by 2.66 the risk of vitamin D deficiency. In addition, 25OHD has a negative correlation with ESR and CRP as inflammatory markers.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D, rheumatologic diseases, inflammatory markers, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate.

E-mail: lorenabrance@conicet.gov.ar

Resumen

ASOCIACIÓN NEGATIVA ENTRE 25-HIDROXI VITAMINA D Y LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Objetivo

El objetivo principal de este estudio fue evaluar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y su asociación con marcadores inflamatorios en enfermedades reumatológicas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal en 154 mujeres con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, espondiloartritis y otras enfermedades del tejido conectivo) y 112 individuos sanos como grupo control (GC).

Resultados

No se encontraron diferencias en el calcio sérico y urinario, el fosfato sérico y la desoxipiridinolina urinaria entre el GC y los sujetos con enfermedades reumatológicas. El grupo de pacientes con enfermedades reumatológicas tenía 25OHD más bajo y PTH más alto en comparación con el GC. Asimismo, el grupo de individuos con enfermedades reumatológicas tenía proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VES) más altas en comparación con el GC. El nivel de 25OHD (ng/ml) fue 26,3±12,0 en el GC y 19,4±6,8 en el grupo con enfermedades reumatológicas (p<0,0001). Además, el GC presentó un porcentaje menor de deficiencia de 25OHD en comparación con el grupo con enfermedades reumatológicas (29,9% vs 53,2%). La DMO del cuello femoral fue significativamente menor en las mujeres posmenopáusicas con enfermedades reumatológicas en comparación con el GC. La 25OHD correlacionó significativamente con la VES y la PCR como marcadores inflamatorios. El análisis de regresión lineal mostró que la edad, el IMC, la presencia de una enfermedad reumatológica y la PCR se asociaron significativa y negativamente con los niveles de 25OHD. Mientras que el análisis de regresión logística univariada mostró que la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml), se asoció significativa y negativamente con el IMC, la presencia de una enfermedad reumatológica, la VES y los niveles de PCR.

Conclusiones

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tenían niveles de 25OHD más bajos que los controles y la presencia de una enfermedad reumatológica aumenta en 2.66 el riesgo de deficiencia de vitamina D. Además, la 25OHD mostró correlación negativa con la VES y la PCR como marcadores inflamatorios.

Palabras claves: *25-hidroxi vitamina D, enfermedades reumatológicas, marcadores inflamatorios, proteína C-reactiva, velocidad de eritrosedimentación.*

Introduction

Hypovitaminosis D has been widely associated with acute and chronic health disorders. Previous evidence indicates an association between vitamin D deficiency and an increased incidence of autoimmune diseases. The presence of the vitamin D receptor (VDR) in cells of the immune system suggests that vitamin D also has effects on the modulation of both innate and adaptive immunity. Dendritic cells, monocytes, and macrophages express 1α-hydroxylase, which converts 25-hydroxyvitamin D (25OHD) to its active form 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25$(OH)_2$D or calcitriol] with autocrine and paracrine effects.

Moreover, 25OHD levels negatively correlate with rheumatoid arthritis (RA) activity. In Chinese RA patients without glucocorticoid treatment, low 25OHD levels correlate with low

bone mineral density (BMD) and high disease activity. Previously, we found low 25OHD levels associated with moderate-high disease activity suggesting the importance of optimal 25OHD levels in RA patients. Furthermore, after 1 year of vitamin D treatment, 25OHD levels increased while the disease activity score (DAS-28) decreased. Vitamin D deficiency is highly prevalent in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and severe deficiency increases the risk for moderate to severe disease activity, but not for organ damage in these patients. In a large cross-sectional study of SLE patients, 25OHD levels negatively correlated with disease activity.[13] In addition, higher 25OHD levels were associated with a decreased risk of ankylosing spondylitis and 25OHD levels showed an inverse relationship with disease activity. Vitamin D deficiency has also been associated with other autoimmune diseases such as systemic sclerosis, diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, mixed connective tissue disease, and autoimmune thyroid disease.

As summarized in a systematic review, eight longitudinal studies reported 25OHD outcomes during acute inflammatory response (4 due to elective surgery, 1 to intravenous bisphosphonate administration, and to 3 acute illness). In most studies, 25OHD levels had a rapid significant decrease during the acute-phase response, while an opposite change in serum C-reactive protein (CRP) was observed. In addition, in large cross-sectional studies of asymptomatic adults of United States (n=15167) and England (n=5870) an inverse relationship between 25OHD and CRP was found.[13] On the other hand, 25OHD levels were not associated with subclinical vascular disease or CRP in the Old Order Amish population and no correlation was found between 25OHD and plasma fibrinogen levels as inflammatory marker.[14] Moreover, a negative relationship between serum 25OHD and CRP but not with erythrocyte sedimentation rate (ESR) was observed in RA patients.[15]

Because rheumatologic disease (RD) activity has been associated with low 25OHD levels, we hypothesized that 25OHD could be negatively associated with the acute-phase response. Therefore, this study aimed to evaluate serum 25OHD and its association with inflammatory markers in women with rheumatologic diseases.

Patients and methods

A cross-sectional study in 266 women from Rosario (32º52'18"S) and Buenos Aires (34°36'30"S) cities, Argentina, was carried out.

We included 154 patients with RD according to international criteria: 83 with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), 18 with spondyloarthropathies (SA) and 53 with connective tissue diseases (CTD) as systemic lupus erythematosus, vasculitis, systemic sclerosis, undifferentiated disease, and overlap syndrome. To be included, patients had to be older than 18 years, and have a RD diagnosed at least 1 year before. Patients were excluded if they had pregnancy, intestinal malabsorption, chronic liver or kidney disease, and history of neoplasia or had taken drugs that affect bone metabolism, including bisphosphonates, calcium, and vitamin D supplementation in the last 12 months (except glucocorticoid treatment in RD). As control group (CG), 112 healthy individuals from general population matched by age, sex, and body mass index (BMI) were included.

Serum calcium (mg/dl) and phosphate (mg/dl), urinary calcium (mg/24-h) and serum alkaline phosphatase (IU/l) were assessed by standard techniques. Parathyroid hormone (PTH, pg/ml) was measured by immunoassay (Cobas, Roche Basel, Switzerland), urinary deoxypyridinoline (DpD, nM/mM creatine), C-reactive protein (CRP, mg/l) by an immunoturbidimetric assay, and erythrocyte sedimentation rate (ESR, mm/h) by the Westergreen method. Total 25OHD levels (D2+D3) were measured

using a chemiluminescence assay (ADVIA Centaur Vitamin D Total Assay - Siemens). 25OHD severe deficiency was defined as 25OHD levels <10 ng/ml, deficiency as 25OHD levels between 10-20 ng/ml, insufficiency as 25OHD levels between 20-30 ng/ml (50-75 nmol/liter), and 25OHD levels >30 ng/ml were considered as optimal. When 25OHD was analyzed as a categorical variable, 25OHD deficiency (≤ 20 ng/ml) was used as cut-off.

Weight (kg) and height (m) as anthropometric parameters were recorded to calculate body mass index (BMI, kg/m^2). BMD (g/cm^2) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) with GE Lunar Prodigy (GE Lunar, Madison, WI, USA) at the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck. The coefficient of variation was less than 1%. According to the BMD, osteoporosis was diagnosed when the T-score was –2.5 SD or lower and osteopenia when the T-score was between -1.0 and –2.5 SD in postmenopausal (postM) women. In premenopausal (preM) women, low bone mass for age was defined when the Z-score was –2.0 SD or lower.[9] Thoracic and lumbar spine lateral X-ray films were used to determine the presence of vertebral fractures. Non-vertebral fractures data were obtained from medical records.

Disease activity or functional indices were used to classified as low, moderate, or severe according to appropriate scores: DAS-28 and HAQ-I in RA patients, SLEDAI in SLE patients and BASFI, BASDAI, HAQ in SA patients.

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Medical Sciences, Rosario National University (Argentina) and conducted in compliance with the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to be included and each participant was identified by a number in order to keep their identity confidential.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as number (percentages) and continuous variables as mean±standard deviation (SD) for normally distributed data or media (25th-75th percentiles) for skewed data as evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between CG and RD patients were analyzed using the Student t-test or Mann-Whitney test as appropriate. When more than two groups were analyzed one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test were used when appropriate. Contingency tables were evaluated with χ^2 test. Correlations were performed with Pearson or Spearman's correlation test. Univariate logistic regression analysis for 25OHD deficiency (<20 ng/ml) was performed with the *software* R 3.3.3. Differences were considered significant if $p<0.05$.

Results

A total of 266 subjects (154 with RD and 112 CG) were included in the study. The baseline characteristics are shown in Table 1. No differences in age, BMI, percentage of pre- and postmenopausal women (CG= 22.4/77.6%, RD= 32.6/67.4%), serum and urine calcium, serum phosphate and urinary deoxypyridinoline were found (Table 1). In addition, there were no significant differences among controls and individual RD subgroups (data not shown). No significant differences in disease duration were observed between the RD subgroups (RA=8.9±8.6 y, SA=4.7±7.1 y, CTD=8.0±9.8 y).

RD group had lower 25OHD and higher PTH, alkaline phosphatase, CRP and ESR compared to CG (Table 1). There were no differences in hematocrit, hemoglobin, blood glucose, urea, aspartate transaminase, alanine transaminase, and lipid profile. Moreover, no differences among RD subgroups were observed (data not shown).

There were no significant differences in lumbar spine BMD in preM or postM RD patients compared to controls (Table 2).

Table 1. Main characteristics of the study population.

	Control (n=112)	**RD** (n=154)	**p**
Age (years)	56.0±13.4	53.2±13.8	ns
BMI (kg/m^2)	25.6±4.7	26.7±4.8	ns
Disease duration (years)	-	8.3±9.0	-
Glucocorticoid therapy (mg prednisone or equivalent)	-	5.0 (4.0-7.5)	-
Serum calcium (mg/dl, range: 8.5-10.5)	9.3±0.**5**	9.2±0.6	ns
Urine calcium (mg/24 h, range: 100-250)	145.9±73.0	166.5±76.1	ns
Serum phosphate (mg/dl, range: 2.5-4.5)	3.5±0.6	3.4±0.6	ns
25OHD (ng/ml)	26.3±12.0	19.4±6.8	**<0.0001**
PTH (pg/ml, range: 15-65)	39.6±14.5	48.1±17.5	**0.0170**
AP (UI/L, range: 90-270)	106.8±58.2	153.6±76.9	**<0.0001**
Urinary deoxipyridinoline (nM/mM creatine)	8.5±8.4	7.9±2.3	ns
CRP (mg/dl)	0.0 (0.0-0.2)	2.2 (0.5-6.0)	**<0.0001**
ESR (mm/h)	5.0 (5.0-6.0)	25.0 (10.5-35.0)	**<0.0001**

Mean±standard deviation (SD) for normally distributed data or media (25th-75th percentiles) for skewed data. Abbreviations: BMI: body mass index, GC: glucocorticoids, AP: alkaline phosphatase *ESR: eritrosedimentation rate. CRP: C-reactive protein.*

However, femoral neck BMD was significantly lower in postM RD patients (0.761±0.152 g/cm^2; T-score -1.8±1.2) compared to postM control subjects (0.804±0.123 g/cm^2; T-score -1.2±0.9) (Table 2, p<0.05). Despite a higher percentage of vertebral and non-vertebral fractures in RD patients compared to controls, the difference between the groups did not reach significance.

Serum 25-hydroxyvitamin D in rheumatologic diseases according to age and BMI

The overall mean level of 25OHD was 26.3±12.0 ng/ml in the CG and 19.4±6.8 ng/ml in the RD group (p<0.0001). In addition, each RD subgroup showed significant differences compared to CG (Figure 1, p<0.0001). Moreover, the CG had lower percentage of 25OHD deficiency (≤20 ng/ml) compared to RD group (29.9% vs 53.2%) (χ^2 test, p<0.0001).

A negative correlation between 25OHD and age was observed in CG (r= -0.27; p=0.0044). However, this correlation was not observed in RD (p>0.05). Regardless the age, RD patients had significantly lower 25OHD levels compared to the CG (Figure 2).

A negative correlation between 25OHD and BMI were observed in CG, RD and the whole group (r= -0.22; p=0.0010). Furthermore, significantly lower 25OHD levels between CG and RD were found in the group of patients with BMI<25 and >30, without differences in subjects with BMI between 25 and 30.

Table 2. Bone mass and prevalence of vertebral and non-vertebral fractures.

	Control (n=112)	RD (n=154)	p
PreM/PostM (%)	22.4/77.6	32.6/67.4	ns
PreM lumbar spine			
BMD (g/cm^2)	1.095±0.159	1.114±0.098	ns
Z-score	-0.3±1.0	0.3±1.0	ns
PostM lumbar spine			
BMD (g/cm^2)	0.978±0.148	0.935±0.165	ns
T-score	-1.6±1.1	-1.8±1.3	ns
PostM femoral neck			
BMD (g/cm^2)	0.804±0.123	0.761±0.152	**0.0168**
T-score	-1.2±0.9	-1.8±1.2	**0.0056**
Vertebral Fracture (%)	3.2	6.6	ns
Non-vertebral Fracture (%)	6.2	10.0	ns

Abbreviations: PreM: premenopausal; PostM: postmenopausal.

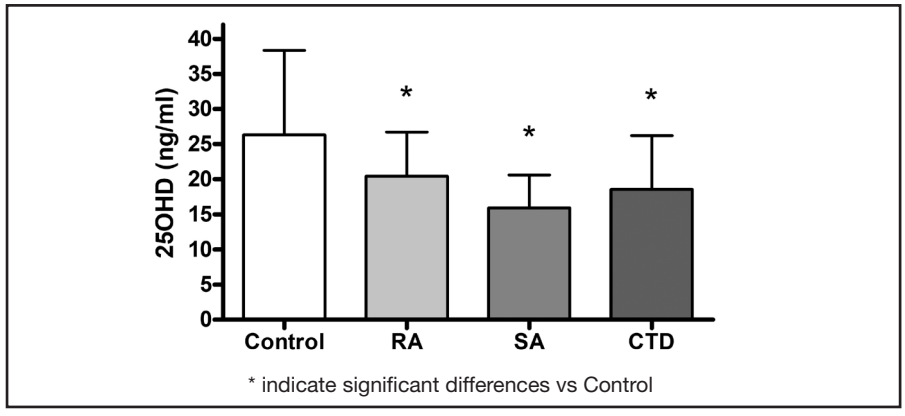


Figure 1. 25OHD in RD subgroups compared to controls.

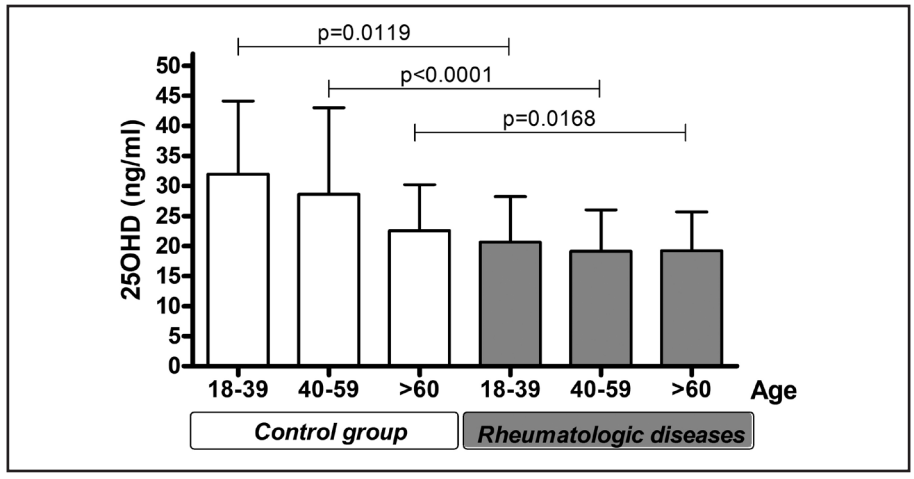


Figure 2. 25OHD according to age in RD and CG.

Serum 25-Hydroxyvitamin D and inflammatory markers

RD patients had higher ESR and CRP compared to controls. Interestingly, 25OHD significantly correlated with ESR (r= -0.37; p<0.0001) and CRP (r= -0.35; p<0.0001). Age, BMI, presence of RD and CRP were significantly and negatively associated with 25OHD levels according to linear regression analysis.

Univariate logistic regression analysis for 25OHD deficiency (<20 ng/ml) revealed a significant and negative association within the following variables: BMI, presence of RD, ESR and CRP (Table 3). Furthermore, the presence of a RD increased by 2.66 the risk of vitamin D deficiency.

Discussion

Many prospective studies have shown associations between 25OHD deficiency and a wide range of acute and chronic health disorders. However, the randomized trials have not confirmed that rising of 25OHD concentrations can modify the occurrence or clinical course of these disorders. Therefore, 25OHD deficiency could be the result of inflammatory processes involved in the occurrence and progression of disease. Despite the fact that hypovitaminosis D was found in both CG and RD groups, RD and each RD subgroup had lower levels compared to controls. Hypovitaminosis D is also highly prevalent among autoimmune rheumatologic diseases population in China. Consistent with this study, we found a higher percentage of 25OHD deficiency (≤20 ng/ml) in the RD group (53.2%) compared to controls (29.9%). Furthermore, all RD subgroups showed lower 25OHD levels than CG. Several mechanisms could be responsible for a decrease in 25OHD levels such as decreased vitamin D carrier proteins and an increased conversion of 25OHD to 1,25-dihydroxyvitamin D.[12]

Moreover, although circulating PTH values are in the normal range in all groups, RD patients had significantly higher values compared to the glucocorticoid group. The vitamin D deficiency and the increased PTH in RD would indicate secondary hyperparathyroidism, which could explain -at least in part- the negative effects on bone, in particular in the femoral neck. There were no differences in lumbar spine BMD between RD and CG. These findings are consistent with a previous study, which found an association

Table 3. Odd ratio (OR) for 25OHD deficiency (<20 ng/ml). Univariate logistic regression.

	OR	IC95%	p
Age	1.009	0.991-1.028	ns
BMI	1.009	1.005-1.014	**<0.0001**
Presence of RD (yes)	2.663	1.578-4.563	**0.0002**
ESR	1.042	1.023-1.066	**<0.0001**
CRP	1.040	1.020-1.063	**0.0001**
Disease activity (moderate)	1.457	0.611-3.517	ns
Disease activity (severe)	1.187	0.418-3.391	ns

Abbreviations: BMI: body mass index, ESR: eritrosedimentation rate. CRP: C-reactive protein.

between moderate RA activity and low BMD in the femoral neck rather than in the spine and with a previous study in RA patients reported by us.[7] Therefore, femoral neck BMD should be explored regardless of age in patients with autoimmune RD. In addition, bone could be affected by other factors in RD such as disease activity, immobilization, and glucocorticoid treatment which increase the risk of osteoporotic fractures, a major complication in patients with RD.[1] Previous studies have shown higher prevalence of vertebral and non-vertebral fractures in RD patients.[1] Here we did not find significant differences in fractures, although a trend to higher percentage was observed in RD patients (Table 2).

A negative correlation between 25OHD and BMI was also observed. A negative correlation between 25OHD and age in the CG without correlation in RD patients was found indicating that other factors would be affecting vitamin D levels. Nevertheless, lower 25OHD levels were found in RD in all evaluated age ranges (Figure 2). Aging is associated with vitamin D deficiency possibly due lower sun exposure and physical activity, loss of appetite, and endogenous vitamin D synthesis. SLE patients have lower sun exposure and RA and SA patients have lower physical activity due to the involvement of their joints, bones, and muscles. Furthermore, local and systemic inflammation are also related to low 25OHD levels 1.

All autoimmune RD have different expression of proinflammatory cytokines and mediates systemic effects that promote acute-phase responses. ESR and CRP are commonly measured as inflammation markers. In this study, the RD group showed significantly higher values of ESR and CRP compared to controls and 25OHD significantly correlated with ESR and CRP. Moreover, according to the linear regression analysis, CRP was significantly and negatively associated with 25OHD levels. In the univariate logistic regression analysis for 25OHD deficiency (<20 ng/ml) a significant association with ESR and CRP were found. These findings are consistent with a previous study in RA patients and would suggest that 25OHD levels are inversely associated with inflammatory markers in patients with RD. In a meta-analysis that included a total of 24 reports involving 3489 patients, lower 25OHD levels were found in RA patients compared to healthy controls. In addition, a negative relationship between 25OHD levels and DAS28 and 25OHD levels and CRP were observed.[5] However, the relationship between 25OHD and ESR was not conclusive. This may be partly because CRP is a more direct measure of inflammation, more sensitive to short-term changes than ESR5. Consistent with our results, a previous study in RA patients, in which it was described that 25OHD was also negatively associated with serum levels of IL-17 and IL-23 as inflammatory cytokines.

In a systematic review about 25OHD levels and its association with inflammatory diseases, higher CRP and lower 25OHD levels were found in different clinical situations as knee-hip arthroplasty, acute pancreatitis, and orthopedic surgery. In addition, in asymptomatic adults in the United States (n=15167), a negative relationship between vitamin D and CRP was found, particularly with low 25OHD levels (<21 ng/ml)[13] consistent with our data in which a mean 19.4 ng/ml was found in RD patients.

Further, in a recent study, associations between inflammatory markers were investigated in treatment-naïve patients with RD. They concluded that ESR, CRP, and white blood cell count are not always elevated and inflammatory markers are not specific for disease diagnosis.

Some limitations of this study as cross-sectional study and small sample in certain RD subgroups should be pointed out. Longitudinal studies would be necessary to confirm the association between 25OHD and inflammatory markers.

Conclusion

In conclusion, patients with RD have lower 25OHD levels than controls and the presence of a RD increases by 2.66 the risk of vitamin D deficiency. In addition, 25OHD levels have a negative correlation with ESR and CRP as inflammatory markers.

The measurement of vitamin D levels in patients with autoimmune disorders would be useful to reach optimal 25OHD levels and thus improve the effectiveness of vitamin D, not only on bone and muscle but also on inflammatory markers.

Declaration of interest. All authors have no conflicts of interest.

Funding. This work was funded by a grant from Rosario National University (1MED486) to LRB.

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

Recibido: febrero 2021
Aceptado: mayo 2021

References

1. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:76-89.
2. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:210-2.
3. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:255-69.
4. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88:441-50.
5. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(1):e0146351.
6. Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis* 2014; 17:66-70.
7. Brance ML, Brun LR, Lioi S, Sánchez A, Abdala M, Oliveri B. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35:499-505.
8. Gao CC, Liu SY, Wu ZZ, et al. Severe vitamin D deficiency increases the risk for moderate to severe disease activity in Chinese patients with SLE. *Lupus* 2016; 25:1224-9.
9. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010; 19:13-9.
10. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:644-52.
11. Cai G, Wang L, Fan D, et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 438:316-22.
12. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res* 2015; 35:91-6.
13. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol* 2012; 109:226-30.

14. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, Schneider IJC. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci* 2017; 6:e1.
15. Michos ED, Streeten EA, Ryan KA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:195-202.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
17. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
19. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9:4-14.
20. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:S93-9.
21. Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatol* 2007; 34:336-40.
22. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:S47-58.
23. Zheng ZH, Gao CC, Wu ZZ, et al. High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *Am J Clin Exp Immunol* 2016; 5:48-54.
24. Sugiguchi S, Goto H, Inaba M, Nishizawa Y. Preferential reduction of bone mineral density at the femur reflects impairment of physical activity in patients with low-activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010; 20:69-73.
25. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1576-80.
26. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2016; 68:65-71.
27. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRA cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22:2413-9.
28. Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2012; 23:581-7.
29. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3:181-7.
30. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1994-2001.
31. Kim MJ, Lee EB, Song YW, Park JK. Profile of common inflammatory markers in treatment-naïve patients with systemic rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(10):2899-906.

Actual. Osteol 2021; 17(1): 18-34.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES */ Reviews*

LA OSTEOGÉNESIS DESDE UN MARCO FILOSÓFICO

Revisión de teorías y filosofías

Rosa Alicia Aráoz

Facultad de Medicina UBA. UIII Departamento de Histología, Embriología, Biología Celular y Genética. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteología como práctica científica muestra, a través de su historia, los esfuerzos de los hombres de ciencia que pretendían explicar la entidad característica del hueso y sus procesos de formación. La extensión de esas investigaciones hace que se pierda el núcleo de lo que tiene la osteología de ciencia: las teorías osteológicas.

Esta revisión historiográfica pretende –con ayuda de la epistemología semántica– presentar un esquema de red teórica que represente a algunos de esos modelos teóricos.

Palabras clave: epistemología, teorías, modelo, hueso, osteología, red teórica.

Abstract

OSTEOGENESIS FROM A PHILOSOPHICAL FRAMEWORK. REVIEW OF THEORIES AND PHILOSOPHIES

Osteology as a scientific practice shows through its history the efforts of scientists who tried to explain the characteristic entity of bone and its formation processes. The extension of these investigations causes that the nucleus of what the osteology of science has is lost: osteological theories.

This historiographic review aims with the help of semantic epistemology to present a theoretical network scheme that represents some of these theoretical models.

Key words: *epistemology, theories, model, bone, osteology, theoretical network.*

E-mail: araozalicia53@gmail.com

Introducción

Actualmente se reconoce que el hueso es una estructura dinámica, en constante formación y reabsorción, cuyos mecanismos continúan en estudio, y que uno de los grandes problemas para la Odontología, la Ortopedia y la Traumatología en general es entonces la reconstrucción de grandes defectos óseos de distintos orígenes.

Fue solo en la segunda mitad del siglo XX cuando comenzaron a aceptarse las teorías osteocitogenéticas; de allí la importancia de estudiarlas y centrar el interés en definir los componentes celulares necesarios para la generación de hueso.

Un exponente de esas nuevas visiones fue el médico M. Urist con el descubrimiento de un grupo de proteínas, las BMP (proteínas morfogénicas óseas), y la *teoría de la morfogénesis* publicada en 1965 y que marcaron el comienzo de una profunda investigación sobre el crecimiento del *hueso intermembranoso* cuya conexión con la histología fue fundamental. El mismo Urist mencionó la dificultad de encontrar la historia de los primeros hallazgos sobre el tema y se remitió a estudios publicados en 1889 sobre las experiencias del médico N. Senn en 1860, que inició investigaciones para entender un mecanismo de reparación ósea distinto del osteocondral.[1,2]

La historia nos remite a hechos que pudieron o no haber ocurrido y a veces se deja de lado la voluntad o las elecciones reflexivas; de allí que una teoría puede parecer sencilla de comprender pero en ocasiones es elusiva a los intentos de reconstrucción y tampoco hay acuerdo con respecto a su estructura ni cuáles son sus conceptos fundamentales. Así la teoría de osteogénesis intramembranosa llevó tiempo para desarrollarse, aunque su observación fue manifiesta tempranamente. Esos estudios sobre los mecanismos del desarrollo y la diferenciación celular ósea pueden incluirse dentro de las investigaciones que surgieron desde la anatomía, los órganos y su funcionalidad y los tejidos hasta llegar a la teoría celular; por lo tanto, el primer paso propuesto es elucidar el carácter celular de los elementos fundamentales del proceso de *osteogénesis intermembranosa* a través de los continuos descubrimientos que la iniciaron, para presentar finalmente una teoría desde la perspectiva histológica.

En 1843, el médico J. Henle (1855-1871) planteaba la necesidad de un sistema racional de histología que permitiera conocer todos los cambios en las células desde su origen hasta su desaparición; su proyecto provenía del empirismo o positivismo que solo admitía como único conocimiento el derivado de la experiencia y rechazaba toda especulación metafísica.[3]

Ese programa sistémico y empirista representado por Henle fue ampliamente superado con la filosofía de las ciencias en el siglo siguiente con el neopositivismo del Círculo de Viena primero y el giro historicista después, cuando Kuhn sostenía "introducir nuevamente la historia en la ciencia", algo que también había pretendido Henle.

La utilidad de un análisis filosófico refiere a un modo de presentación adecuado, y una estrategia reconstructiva consiste en analizar las teorías desde sus orígenes, cómo apareció en textos y artículos, qué impacto causó, y también incluye sus derivaciones actuales para la investigación científica y tecnológica.

El estructuralismo semántico actual surgió como superación de la lógica axiomática del neopositivismo porque da cuenta y reconstruye de un modo adecuado cómo la teoría funciona en la práctica científica y también su importancia filosófica.

Actualmente, todos los elementos celulares del hueso cumplen un rol o funciones diversas dentro del proceso de histogénesis que culmina en la morfogenética del hueso reconstruido o nuevo,[1] incluidos los novedosos estudios sobre el osteocito, que originalmente era considerado una célula residual que se encontraba en un espacio del hueso. Hace pocas décadas el osteocito dejó de ser un

elemento pasivo y se comenzaron a encontrar y entender sus múltiples funciones celulares como activo organizador de la remodelación ósea, regulador de los osteoclastos y osteoblastos, y que puede funcionar como una célula endocrina.[4]

El mecanismo osteogénico osteocondral fue el más reconocido hasta la década del 70 cuando subsistía la discusión sobre el origen de hueso a partir de células mesenquimales y se prefería indicarlas como células osteoprogenitoras.

Urist aportó en 1967 el "principio de inducción ósea", que define el proceso por el cual células mesenquimales competentes se diferencian en condroblastos, osteoblastos y osteocitos mediante la intervención de una sucesión de interacciones inductivas extracelulares hasta determinar la organización de nuevo tejido óseo.[5]

Las entidades y procesos de la osteogénesis pueden ser presentados como el último tejido que completó la teoría celular y su principio "omnis cellula e cellula".

Marco filosófico

La Filosofía de la Ciencia surge como disciplina independiente en las primeras décadas del siglo XX, y durante la posguerra se enriqueció la actividad con los filósofos neopositivistas centroeuropeos. La Modernidad y la tecnología parecían haber fracasado en la misión de aportar mejoras a la humanidad, situación que exigía un análisis de la ciencia, y los filósofos comenzaron a buscar esquemas que sirvieran para entenderla.

Podemos observar un desarrollo histórico de tres etapas principales:

1) Período clásico, fundacional, que se mantuvo por aproximadamente dos décadas y que se conoce como la *Concepción Heredada* (Carnap, Reichenbach, Popper, Hempel, Nagel, etc.).

2) Segunda etapa o período historicista que se inicia en los sesenta y se establece fuertemente en el pensamiento filosófico hasta los 80 (Hanson, Kuhn, Lakatos, Feyerabend, etc.).

3) Período semanticista, que se solapa con el historicismo en los 70 y se extiende hasta nuestros días.

Los elementos que caracterizan a esta disciplina son su objeto: la ciencia y cómo adhieren las distintas corrientes a una determinada concepción de la naturaleza y estructura de las teorías científicas; por lo tanto, podemos decir que:

- el primer período privilegiará la concepción axiomática, es decir, las teorías como *sistemas axiomáticos empíricamente interpretados*,

- en el período historicista, las teorías serán *proyectos de investigación* y

- la concepción semántica examinará las teorías como *entidades modeloteóricas*.

En cualquier estudio de iniciación de investigación científica, las dos primeras escuelas son familiares por sus representantes filosóficos y porque presentaron las bases para pensar la ciencia y discutir sus principios. Además aportaron un vocabulario significativo, por lo que podemos definir la Concepción Heredada como *clásica*, con su planteamiento metateórico general acerca de que las teorías debían representar "conjuntos de enunciados organizados deductiva o axiomáticamente". Las leyes eran los axiomas, elementos esenciales y necesarios para la formulación metateórica, mientras que los modelos teóricos no tenían mayor importancia dentro de esta escuela.[6,7] El esfuerzo fundacional de este grupo heterogéneo de pensadores era delimitar qué es ciencia y separar el conocimiento científico del conocimiento especulativo a través de lo que puede resumirse en los siguientes postulados: *verificación* (respaldada por el experimento, pero dependiente de este; si los datos experimentales son confusos, se eliminan); *observación rigurosa* a través de los sentidos; *los hechos* no son los principios de la Naturaleza; *la explicación* es una descripción de los

hechos pero no aporta respuestas; *la realidad* es lo que se observa; para toda otra *entidad no observable*, las explicaciones son dudosas o irracionales; a partir de estos postulados todo lo demás no es científico y se trata de metafísica.[6,7]

Sus representantes estaban convencidos de la unidad de la ciencia y de que su evolución era acumulativa y lineal. Entre ellos se encontraban Carnap, Reichenbach, Popper, Hempel, Nagel, etc., quienes defendían que las entidades existen por fuera del observador.

Cuando en la década de 1960 aparecen los filósofos *historicistas* de la ciencia, introdujeron otras nociones contra ese concepto clásico de teoría, entre ellos *patrón de descubrimiento* (Hanson), *paradigma* o *ideal de orden natural* (Toulmin), *paradigma* o *matriz-disciplinar* (Kuhn), *programa de investigación* (Lakatos) o *tradición de investigación* (Laudan) con un cambio en la definición de las *leyes científicas.*[7]

La ruptura de la convicción de unidad y acumulación lineal del conocimiento científico que impulsó Kuhn recibió drásticas críticas por provocar "un proceso de deslegitimación del conocimiento científico objetivo" y abrir las puertas "a una larga serie de excesos relativistas en el tratamiento filosófico de la ciencia".[8]

La tercera línea es contemporánea, comenzó en los años setenta del siglo pasado y sus promotores fueron Kitcher, Hacking, Ackermann, Hull, Thagard, Churchland, Boyd, Suppes, Van Fraassen, Giere, Suppe, Sneed, Stegmüller, Moulines, Balzer, y en el ámbito argentino C. Lorenzano. Estos filósofos de la ciencia inauguraron la escuela semanticista, una familia de posturas que difieren de la concepción heredada o clásica, que pasa a ser denominada sintáctica (por considerar la teoría como conjunto de enunciados entre otras cosas) porque para esta corriente "presentar una teoría es presentar una clase de modelos". Este modelo es definido informal y mínimamente como un sistema o estructura que pretende representar sin mucha pretensión, aproximadamente, un "trozo de la realidad". Esa configuración o estructura o modelo está formada por entidades de diverso tipo que permiten hacer afirmaciones con sentido dentro de dicho sistema, que a su vez pasan a ser consideradas verdaderas, siempre dentro de dicho modelo.[7]

Las tres corrientes filosóficas para analizar la ciencia pueden rechazarse, pero merece atención el objetivo al que orientan sus esfuerzos: su interés por organizar las teorías y ver su evolución, cambios y rupturas, y que pueden ser útiles en la práctica del científico para entender con qué teoría discute o qué teoría defiende. Visto así, el objetivo práctico de la epistemología es el de organizar la red teórica y, por lo tanto, en este trabajo se considera la opción semántica la adecuada para la visualización del entramado teórico donde una teoría pretende decir algo sobre una parte del mundo y puede contener elementos compartidos con otras y, por lo tanto, lo importante de una teoría es lo que dice, y no cómo lo dice; *es el modelo que utiliza* y no el lenguaje; *son los conjuntos o familias de modelos* y no los axiomas, *por eso la concepción semántica sostiene que representar una teoría es presentar una familia de modelos y que cada uno contiene una serie de afirmaciones que también son verdaderas dentro de dicha red teórica*.

La otra función de las teorías es que, si dicen algo de la realidad, puedan ser comprobadas con fenómenos empíricos, y la semántica estructuralista lo expresa cuando dice con prudencia, que el modelo teórico "aplica bien" o "da cuenta de" la porción de la realidad a la que se superpone. Otra ventaja que ofrece es que los datos surgidos de una aplicación práctica son considerados *aproblemáticos* porque no alteran la teoría en caso de una contrastación negativa en la realidad, y que si esto ocurre, serán los datos los que deberán ser revisados.

El semanticismo tiene distintos aspectos y desarrollos, entre ellos el *estructuralismo semántico* que, además de decir algo del producto de las ciencias, ejemplificado en las teorías, pretende incluir el proceso de producción científico, los métodos y aplicaciones pragmáticas de la comunidad científica, evoluciones históricas y otros asuntos relacionados, para un mejor entendimiento interno y externo de la labor científica.[7]

De esta intención del semanticismo se desprende la identificación con el historicismo de Kuhn y que el mismo autor reconoció oportunamente. Por otro lado, a los fines de este trabajo, de la discusión kuhniana con la versión clásica se considera la utilidad de la postura de este autor contra el error de interpretar que la actualidad de una ciencia es el producto acumulativo y lineal y que debemos rescatar en cambio las variaciones y rupturas, las ideas que quedaron marginadas en algún momento y que después fueron retomadas y esto se hace posible con un análisis histórico. Y también la importancia del conjunto de científicos como el actor-productor y no solamente las figuras descollantes, que tienen su valor, pero que eclipsan muchas veces la labor silenciosa de otros estudiosos.

Más allá de las posiciones a veces antagónicas de las tres escuelas de análisis, y de las diferencias remarcadas con la precedente de cada una, tiene que reconocerse que la concepción heredada marcó indudablemente una agenda de temas sobre la filosofía de la ciencia y lo correcto sería decir que la siguiente generación de filósofos profundizó ese temario[7] y quizá lo correcto es decir "recuperaron" porque es un ejemplo para entender mejor que las ideas no se pierden sino se mantienen hasta que alguien con nuevas herramientas las reconfigura.

En la ciencias de la Salud entendidas actualmente como el conjunto desagregado de disciplinas que refieren a la atención de la salud de los sujetos y de las comunidades en general, tanto orgánica como socialmente, podemos destacar aquellas que como la medicina, la odontología, la kinesiología, tienen un desarrollo particular en relación con la vinculación entre la teoría (formalización de ideas) y la práctica propiamente dicha. De allí que a la primera se la define como técnica[6] carente de teorías y, por lo tanto, recibe la crítica de quienes consideran que una ciencia tiene como función producirlas.[7]

C. Lorenzano[6] analizó cómo la lectura de libros de texto de medicina es incomprensible para los estudios epistémicos y requiere pericia en esos textos para encontrar las teorías como producto del trabajo científico, aunque este existió y se desarrolló históricamente. En la realidad, de acuerdo con el autor, la literatura de artículos de investigación básica de la medicina (ejemplo del autor) como lo hacen otras ciencias, queda a distancia de la práctica habitual de la actividad clínica. Y en los libros de texto se resumen las conclusiones sobre las preguntas-guías de estas disciplinas: ¿Qué es la enfermedad? ¿Cómo se enferma? ¿Cómo se cura la enfermedad? En estos libros, al decir del autor, se presentan los *ejemplares* (Kuhn) que permiten la transmisión de conocimientos al estudiante de la disciplina orientándolo para la formación práctica y de investigación a través de nociones comunes asociadas a la realidad (objetivo siempre presente en estas disciplinas). Esta discusión a nivel epistemológico se manifiesta en la dicotomía *realismo/antirrealismo* y en la relación con el *experimento*, con la salvedad de que el experimento no se tiene que confundir con experiencia o diseño experimental.

Este elemento también fue abordado por los filósofos de la ciencia y epistemólogos, y en forma reciente se pueden mencionar las investigaciones de I. Hacking (1936- presente) que, si bien difiere de Kuhn, permite aceptar en la vertiente historicista kuhniana su perfil realista (aunque sus críticos lo tilden de nominalista). El realismo al que refiere Hacking es el compromiso con la realidad que se tenga al realizar un experimento, es decir, la realidad

independientemente de la teoría con la que se estudia; para este autor, la ciencia realmente busca con la formulación adecuada de las teorías acercarse a la verdad y el conocimiento de las entidades del universo,[8] aunque en esto Kuhn sostenía que la ciencia no es teleológica pero se aleja de la ignorancia.

Desde estas posturas epistemológicas se considera conveniente entonces para el análisis que se va a desarrollar, la hipótesis de aceptar que los osteocitos, los osteoblastos y osteoclastos, siempre existieron y que las formulaciones teóricas utilizadas fueron acercándose a estas entidades. Esto hace del osteólogo un sujeto epistémico que puede comprobar la validez de su conocimiento a través de su ejercicio práctico y, por lo tanto, un realista epistémico que puede acceder al mundo cognoscible, de hechos, que aprendió a conocer lo suficientemente como para interactuar con él e incrementa ese conocimiento por las modificaciones que puede imprimirle, en nuestro caso desde la investigación experimental.[6] Los medios e instrumentos utilizados también deben ser considerados en relación con el experimento, que –como observamos– es otra entidad que es constante en las escuelas epistemológicas nombradas, sea rechazándolo o aceptándolo con un papel principal y que, en este trabajo comunicativo, tendrá por momentos carácter central, pero que por tratarse de producciones históricas no podemos analizar con conceptos actuales aquello que en su momento fue riguroso o novedoso.[9]

El conocimiento del hueso. Forma y estructura interna

Sobre el origen de los huesos partiremos de la cultura griega donde ya figuraban en los poemas homéricos y Platón los describía como duros y sólidos separados por junturas y que los nervios eran los responsables del movimiento en los seres humanos y que estudiarlos era necesario para la armonía y la labor de la ciencia.

Luego, en la escuela de Alejandría existió una excelente colección anatómica debido al aporte de los médicos en los primeros siglos cristianos, a donde Galeno acudió para aprender anatomía y particularmente la osteología, por la gran existencia de muchos esqueletos y huesos.[10] Pero, a diferencia de Platón, Galeno coincidía con Aristóteles y les otorgaba a los huesos un valor residual en la creación del ser humano[11] y creía que la curación de una fractura se debía a la acción de los vasos sanguíneos.[12]

Anteriormente, Hipócrates describía que los huesos eran producto de someter la médula al fuego[11] y que el callo producido después del rompimiento óseo se debía a esa acción de la médula. Dos explicaciones diferentes que subsistirían durante siglos,[12] porque el estudio de los huesos como en general de toda la anatomía humana estuvo restringido y sujeto a la relación del ser humano con la muerte, individual y comunitariamente por la necesidad de canalizar la emoción irracional sobre ese hecho enigmático, y la respuesta mística que ofrecen las religiones fue muchas veces lo que impidió la profundización del afán de conocimiento más mundano de la ciencia en cada época.[13]

Para J. Dastugue (1910-1996), paleopatólogo, el hallazgo de huesos humanos del Neolítico con roturas cicatrizadas no debe atribuirse a una intervención voluntaria porque existe la posibilidad de que una fractura se resuelva sin intervención externa.[14] La inmovilización de un hueso roto estuvo entre los procedimientos antiguos por observación y repetición azarosa; específicamente en el *Corpus Hippocraticum* se hace mención de estas lesiones.[10]

Transcurrirá un milenio hasta que A. Vesalius (1514-1564) inicie el estudio sistemático de los huesos y la anatomía pero sin intentar una respuesta acerca de su formación o creación, y dos siglos después el médico B. Albinus (1617-1770) publicó su obra, que fue cita obligada en su época y fundó un Museo

Anatómico en Leyden adonde acudían los estudiosos y se formaron sus discípulos. Entre quienes lo frecuentaron deben citarse el inglés J. Hunter (1728-1793) y A. Von Haller (1708-1777), este último porque consideraba la necesidad de integración entre anatomía y fisiología y con sus estudios sobre irritabilidad dio lugar al movimiento vitalista del siglo siguiente.[15]

En 1689, D. Gagliardi (1660-1735) sostenía que el hueso estaba formado por laminillas, orientación que también continuaron otros experimentadores como C. Havers (1657-1702),[16] que aportó un par de años después la descripción de que los huesos están formados por estructuras laminosas fibrosas que rodean un conducto medular central y que no conducían sangre, sino médula. Mientras tanto A. von Leeuwenhoek (1632-1723), reconocido microscopista, observaba en la composición del hueso *corpúsculos óseos*, que describió como "pequeños y apretados" parecidos a glóbulos y *conductillos*, y Albinus pensaba que las trabéculas observadas se deprimían y formaban las láminas del hueso compacto.[3]

Existían varias hipótesis y estudios que aportaban distintas explicaciones para el hueso compacto y el esponjoso. Pero los dos avances importantes fueron *la experimentación* sobre la formación de hueso posfractura que inició A. de Heyde,[17] médico alemán, en 1684, y, con la utilización de sapos, pronosticaba que la recuperación ósea empezaba con la formación de un hematoma. El otro descubrimiento fue la dinámica del crecimiento óseo con el empleo de un tinte vegetal, la rubia tintorial, *madder* o granza[11] de la que se obtenía un colorante rojo característico, llamado *alizarina.*[a]

Para algunos autores, J. Hunter fue el creador de la Cirugía Científica y experimental y promotor de que esta disciplina, empírica hasta entonces, fuera universitaria. Durante su época desapareció la figura del cirujano-barbero y comenzaron a crearse instituciones públicas y privadas para la enseñanza de esta especialidad vinculada al conocimiento anatómico. Con la anatomía que aprendió de su hermano, W. Hunter (1718- 1783), John perfeccionó la experiencia adquirida como cirujano militar y que lo llevó a decir que la cirugía restauradora "debía seguir las pautas marcadas por la naturaleza: la cicatrización dependía de una capacidad innata del organismo y la tarea del cirujano sería ayudar a la Naturaleza". Para eso, los cirujanos debían profundizar en fisiología además de la anatomía, ya que esta era la expresión estática de la actividad funcional. Hunter impulsó la sistematización de la cirugía, reglada y basada en la anatomía humana, la anatomía patológica y la experimentación y, por lo tanto, inspiró múltiples especialidades como la Traumatología y la Ortopedia, entre otras.[18] Realizó injertos y trasplantes de tejidos y publicó una obra sobre *La Historia Natural de los Dientes Humanos* en 1771.

Sobre el crecimiento óseo descubrió que el hueso crecía a lo ancho y a lo largo. Ambos experimentalmente, el primero lo observó en los huesos del lado externo de un cerdo alimentado con rubia tintorial con un color particular. Experimentalmente alimentó a un cerdo con este vegetal (que contiene alizarina) y a otro con alimento común; cuando fueron sacrificados, se repitió la particularidad del crecimiento externo.[b]

a. Alizarina: colorante rojo extraído originalmente de las raíces de la planta rubia y, artificialmente, desde 1869. Actualmente designa al colorante sintético obtenido a partir del alquitrán. (http://tesauros.mecd.es/tesauros/materias/1181679).

b. El descubrimiento fue atribuido a H. L. Duhamel du Monceau (1700-1782).[12]

La hipótesis de Hunter era que las arterias llevaban nutrientes a la corteza exterior de los huesos y que al mismo tiempo había elementos o *sustancias absorbentes* (osteoclastos) que estrechaban compensatoriamente el interior del hueso para mantener su forma y tamaño regulares; admirablemente, Hunter estaba muy aproximado a las teorías actuales sobre desarrollo óseo.

El segundo proceso de crecimiento, la formación longitudinal por aposición de hueso nuevo en las diáfisis, lo comprobó realizándoles a los huesos de los cerdos dos orificios a determinada distancia con una chapa metálica. Al sacrificarlos, las marcas permanecían a la misma distancia, pero los huesos habían crecido en longitud.

Con estos ensayos y sus conocimientos sobre sangre (descubrió la velocidad de la sedimentación globular) hipotetizó la intervención necesaria de los vasos sanguíneos en la recuperación y el crecimiento óseos, que comenzaría cuando un "coágulo de sangre" atravesaba el hueso remanente, iniciándose el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que facilitarían la aparición de tejido cartilaginoso primero y que se osificaría después.[19]

La situación en la primera mitad del siglo XIX con respecto al estudio óseo era aceptar que existía un proceso dinámico de crecimiento del hueso que debía detenerse por algún mecanismo para que los huesos no aumentaran continuamente y también activarse cuando después de una fractura se formaba un callo o cicatrización.

Con la introducción del microscopio, a partir de las observaciones de Leeuwenhoek, se pasó de la hipótesis de conductillos de distinto espesor y láminas a las fibras. Malpighi consideró la idea de una red de fibras donde se depositaba un "jugo óseo" destinado a endurecerse.

Las observaciones dependían de los métodos aplicados a los diversos huesos de animales y seres humanos. El libro de Henle sirve de guía para conocer el nivel de los conocimientos y explica cómo el procedimiento habitual para la microscopia era el desgastado de hueso hasta lograr láminas finas y también la inmersión en agua caliente para desprender las sustancias calcáreas. Algunas veces se optaba por calcinar los huesos y hervirlos; la utilización de potasa y ácido clorhídrico era también una opción para el estudio óseo.[3] Aporta para la sistematización, tablas comparativas sobre los minerales que componían el hueso y las proporciones de materia orgánica e inorgánica.

Esta diversidad de formas puede explicarse como la aplicación del método inductivo (concepción clásica) o modelos heurísticos que expresan distintos niveles de compromiso con la realidad (giro kuhniano), para aportar conocimiento a través de la experiencia en ausencia total de certezas.[9]

Es llamativa su descripción de los *corpúsculos óseos* (osteocitos) como "redondos o polígonos; en cuyo caso tienen casi iguales todos sus lados; pero se presentan con más frecuencia (con) la figura ovalada" y nos facilita las tres líneas de pensamiento (o teorías) existentes sobre ellos:

1- Los corpúsculos óseos eran células y la masa fundamental comprendida entre ellos actuaba como sustancia intercelular y los conductillos calcáreos como prolongaciones celulares. El núcleo de la célula desaparecía (¿debido a la acción de los ablandantes de hueso?), aunque a veces se observaban vestigios en el hueso adulto después de extraer la cal con ácido clorhídrico.

2- Los corpúsculos óseos eran núcleos de las *células elementales primitivas* y los conductillos serían prolongaciones nucleares.

3- Los corpúsculos óseos eran las cavidades de células cuyas paredes engrosadas y confusas actuarían de sustancia intercelular y formarían la sustancia fundamental: y los conductillos óseos eran entonces tubos que penetraban las cavidades de las células, conectándolas de modo similar al tejido vegetal.

Sobre esta descripción teórica de Henle merece atención el agregado que, de considerarse la existencia de núcleo celular en los *corpúsculos óseos*, había que pensar si desaparecían por depósito calcáreo de otras capas o se convertían en *cistoblastos en las células engrosadas,* es decir que este autor exponía las dudas sobre que los corpúsculos óseos fueran células o por el contrario que se transformaban en algo así como osteoblastos (que tiempo después fueron reconocidos).

J. E. Purkinje (1787-1869) había comprobado años antes la existencia de los *corpúsculos óseos* y las laminillas de huesos ablandados con ácidos y J. Müller (1801-1858) el mismo año demostró que esas entidades atravesaban los conductos y, por lo tanto, debían incluirse dentro de un mismo sistema; pero de acuerdo con Henle años después continuaban sin poder dar respuesta sobre el papel de estos corpúsculos y su relación con las sales calcáreas.

Hacia 1864, K. Gegenbaur (1826-1903) propone la existencia de células que recibieron su nombre pero que él denominó *osteoblastos*, aunque Müller se oponía a su existencia mientras que L. Stieda (1837-1918), una década después, defendía que los osteoblastos tenían un papel importante en la osteogénesis osteocondral y que a partir de ellos se producía la osteogénesis perióstica.[20]

Para las décadas finales de ese siglo, las investigaciones de los histólogos, entre otros Virchow y Kölliker, en huesos, músculos y nervios que estudiaban la naturaleza de varios tejidos al mismo tiempo, habían logrado el afianzamiento de la Teoría Celular y se había avanzado en la aceptación de la célula como último elemento anatómico. De esta forma, Kölliker acuñó el término *osteoplasto* o cavidad ósea donde se encuentra la *célula ósea* y que Purkinje también había reconocido,[20] pero fue Virchow quien la describió tal cual se ve en su publicación de 1858 y recibió su nombre hasta finales del siglo XIX. Quedó para Kölliker el descubrimiento del *osteoclasto* en 1873.

De la misma forma que Henle sirve de guía y síntesis de la primera mitad de siglo, Cajal[21] y su obra permiten dar un salto temporal y una visión del nivel de investigaciones de finales de siglo. Sus descripciones merecen ser citadas por la exactitud que aportan sobre los conductos de Havers, su calibre y la presencia de una pequeña arteria y vénula, además de algunos *osteoblastos* periféricos que consideraba restos todavía de la época osteogénica, y hasta diferencia cuatro tipos de laminillas.

Sobre la osteogénesis detalló dos formas: *osificación endocondral*, en la que la formación del hueso va precedida de la absorción del cartílago, y *periostal* a expensas del tejido fibroso y donde no existe trabajo previo demoledor de los osteoclastos y la materia fundamental se deposita en la trama conectiva preexistente.

Es la segunda la que nos interesa y Cajal describe cómo el periostio tiene un área *superficial o fibrosa*, pobre en células y capilares aunque rica en tejido conjuntivo, y otra *profunda u osteogénica*, escasa en fibras pero con muchos "corpúsculos embrionarios" y capilares. En el límite profundo entre ambos se encuentra una línea de osteoblastos, células que emiten prolongaciones "afines" al depósito de sales que –como ocurre con el hueso osteocondral– tenderá a alinearse en forma de paredes que construyen una estructura con espacios que sirven de comunicación al periostio, donde existen capilares y una capa de osteoblastos activos.

Este hueso periostal se une con el endocondral y, de acuerdo con Cajal, mantiene esta estructura "embrionaria" durante cierto tiempo antes de comenzar su *proceso de absorción*.

De los huesos largos describía, en forma similar a Hunter, cómo el conducto medular de la diáfisis se ensanchaba por la acción de los osteoclastos que destruyen la formación endocondral y parte del periostio, *demolición* compensada por la construcción de nuevas capas en la zona osteogénica del periostio y también por las expansiones que "esta membrana"

dirige al espesor del hueso recién formado, y solo las epífisis mantendrán la primitiva osteogénesis endocondral, convertida posteriormente en hueso esponjoso en el adulto.[21]

Cajal consideraba como las pruebas de este proceso de *demolición y reconstrucciones*, los sistemas de Havers incompletos que se observan en los cortes de hueso adulto, donde las laminillas óseas aparecen interrumpidas por el trabajo demoledor o de absorción y la línea de aposición es el contorno del sistema haversiano reciente que reemplaza al parcialmente destruido. Su visión del modelado óseo definitivo es que este proceso ocurre por la colaboración armónica entre dos tipos celulares: los osteoblastos *responsables del material orgánico-calcáreo* y los osteoclastos, que lo retocan o destruyen hasta hacerlo desaparecer definitivamente.

En la etapa madura, el osteoblasto empotrado en la materia fundamental, pierde la cualidad secretora y sus cualidades proliferantes, atrofiándose y destruyéndose; serán las células perióstica y medulares las que mantendrán la vitalidad de los huesos y que podrán, en caso de fractura o lesión, reparar el tejido de acuerdo con el mecanismo de la osteogénesis periostal.[21] Como para otros autores, para Cajal la *célula ósea* (o corpúsculo de Virchow) adulta era un elemento degenerado incapaz de proliferación y tenía mayor importancia la cavidad donde se localizaba. El osteocito será ignorado hasta finales del siglo XX, cuando comiencen las mayores investigaciones sobre su papel activo y representativo en el hueso.

Métodos de estudio histológico óseo según Cajal

A los métodos macroscópicos ya descriptos (uso de rubia tintorial/alizarina o por desgaste y posterior coloración) a fines del siglo pueden agregarse los métodos histológicos para microscopia.

Los ablandantes o alterantes continuaron utilizándose en huesos o cartílagos en distintas etapas de calcificación, y los ácidos preferentemente eran crómico, nítrico, hidroclorhídrico, todos en soluciones acuosas con distintas diluciones, excepto el pícrico que se usaba en solución saturada. La fijación podía ser previa con alcohol o líquido de Müller o con posterioridad para los casos de hueso embrionario o para inclusión en celoidina.

Lo importante era la adecuación de las técnicas a la parte del hueso que se quería estudiar; así existían procedimientos físicos como la calcinación, que consistía en un corte por desgaste posteriormente sometido a una flama que provocaba primero el oscurecimiento del material calcificado y, después, al enfriarse, se blanqueaba. La inclusión en celoidina era preferida a la parafina porque esta le otorgaba al material demasiada consistencia. Para las células óseas de cortes longitudinales en fresco se recomendaba la coloración con verde de metilo; en cambio, los sistemas de Havers y los conductos necesitaban un corte transversal; otros colorantes utilizados eran zafranina, carmines, hematoxilina, etcétera.

El procedimiento por desgaste para microscopia consistía en partir de cortes con sierra de relojero de mediana manipulación, luego se sometían a una piedra arenisca o rueda de vaciador (amoladora de banco) para cortes prolijos de ambos lados y continuaba con distintas piedras finas de afilar mojadas con alcohol, que se pulían y afinaban hasta lograr que fueran transparentes.

Una vez logrado el espesor de 1 mm, se colocaba en alcohol limpio y se dejaba secar. El procedimiento terminaba al colocar el corte en un portaobjetos y, con bálsamo de Canadá y una laminilla fina encima, quedaba listo para su observación microscópica.

En el caso de los dientes, el procedimiento era similar y se acostumbraba que el material se pegara con bálsamo de Canadá a una base de madera para evitar lastimaduras en los dedos del operador.

El procedimiento de desgaste y las soluciones descalcificantes siguen utilizándose

en la actualidad, aunque cayó en desuso la inclusión en celoidina y fue reemplazada por la parafina.

La osteología en el siglo XX

Iniciado el nuevo siglo, el médico J. S. Foote (1851-1925) realizó un extenso trabajo comparativo sobre distintos huesos y especies donde consideraba dos tipos de unidades óseas: las básicas y las diferenciadas. Las primeras incluían la *sustancia ósea propiamente dicha, pasiva, la células óseas u osteocitos, aunque sin esclarecer su función*, y las "otras células" de las que acepta sus actividades "constructivas y destructivas" pero que lo hacen en formas desconocidas. Su trabajo considera indudablemente unidad diferenciada al sistema de Havers como la estructura de referencia característica del hueso, y es la más mencionada –a diferencia de los osteoblastos y osteoclastos, que no son nombrados, y del osteocito que solo se menciona una vez–.[22] Durante esa primera mitad de siglo, varios trabajos se plantean la capacidad del osteoblasto para reconstruir hueso, porque –si bien se aceptaba una capacidad migratoria con la aplicación de técnicas vitales como el *azul de tripan*–[23] pudo demostrarse esa característica y las de otros elementos en la reconstrucción ósea.

Así se afianzó la hipótesis de que la sola presencia de osteoblastos no aseguraba la generación de hueso, como observaban los cirujanos desde el siglo anterior aunque coincidían en la importancia de la limpieza total del periostio de las extremidades para asegurar que no hubiera crecimiento óseo posterior y apoyaban lo escrito por Hunter: era imprescindible la presencia de vasos para la producción de *hueso heterotópico*.

Sobre el origen de los osteoblastos se sostenían dos hipótesis: que podían derivarse de los fibroblastos o del sistema retículo-endotelial.[24]

Ya con el uso de *radiografías* se mantenía el uso de la técnica con rubia tintorial que permitía observar a simple vista el hueso nuevo de color blanco contrario al hueso viejo teñido de rojo y que proporcionaba una gama entre esos colores para entender las distintas etapas de "modelado óseo" como había descripto Hunter.[25]

Otra publicación menciona un clásico trabajo del cirujano L. Ollier (1830-1900),[26] quien refiere a los estudios de otro cirujano maxilofacial G. Axhausen (1977-1960), donde valora el periostio como tejido esencial productor de hueso, tema que interesaba para los injertos y que dividía a los investigadores, entre los que pensaban que las células óseas trasplantadas vivían y se regeneraban y los que, contrariamente, creían que las células del hueso receptor eran las que activaban el proceso regenerativo y entonces el injerto solo era un andamiaje. Esta diferencia de criterios se hacía notar desde los procesos histológicos que explicaban una u otra teoría y en consecuencia los métodos utilizados: si era la primera opción, el injerto vivo autógeno era lo adecuado; pero, si solo actuaba de andamiaje, entonces se usaba hueso hervido.[27]

Los estudios prosiguieron activamente hasta que en los 60 se produce un despegue en el conocimiento del hueso, aunque se mantenía el desacuerdo en la comunidad de osteólogos sobre el proceso de modelado óseo y se conservaban como unidad de referencia los sistemas de Havers u osteonas. Este último término apareció como sinónimo del primero pero no se puede precisar cuándo o por qué; en la bibliografía comienza a encontrarse desde los años 30 aproximadamente y puede derivarse de la fisiología, porque se lo considera como la *unidad funcional similar a las nefronas del riñón.* Surge la necesidad de un consenso sobre el tema de los criterios para utilizar, pero debemos recordar que los tipos celulares no concitaban el interés de los investigadores.[28] Con la utilización del método de alizarina se sostenía que el hueso era producto de la compactación de láminas endocondrales o del hueso esponjoso.[10]

En 1965, H. M. Frost proponía la sistematización de las unidades de trabajo celular para facilitar la comprensión del hueso, que era un sistema más complejo. Creó las UMB o *unidades multicelulares básicas* de remodelación ósea como unidad de determinación del hueso basándose en el comportamiento de sistemas dinámicos que se activaban o detenían, diferentes de los sistemas de Havers u osteonas. Estas microunidades sistémicas celulares estaban conformadas por osteoblastos y otras por osteclastos, donde la sumatoria es más que la actividad de las partes y que sostuvo durante años por creer que utilizándolas podía explicar la eliminación y mantenimiento de hueso laminar aunque no su generación.[29] Contra críticos y escépticos de la aplicación de la matemática en lo que consideraban una *cronología histológica*, Frost prosiguió su trabajo especialmente sobre la modelación ósea como consecuencia de cargas de fuerzas normales o patológicas y en sus publicaciones mantuvo la vigencia de la ley de Wolff de 1892, que relaciona las cargas mecánicas sobre la arquitectura ósea.[29]

Además, sus reflexiones se orientaban sobre la medicina excesivamente dependiente de las enfermedades como hechos, y su emprendimiento puede compararse al de sus antecesores porque intentó aplicar bases teóricas y filosóficas. Sus aportes a la clínica también merecen atención porque por primera vez utilizó *tetraciclinas* en 1960, al suministrar a los pacientes dosis de este fármaco que se podía aplicar en forma segura a los seres humanos para luego de 2 semanas realizar biopsias y observar los efectos de enfermedades metabólicas óseas desde su dinámica, otorgándole otra utilidad a la histomorfometría.[30]

Ese período cambió la definición de qué es hueso, y se tomó conciencia de que no alcanzaba con la mensuración macroscópica; se comenzó a trabajar con su estructura interna en la investigación básica[31] pero también aplicada, centrándose en el interés sobre qué agentes activaban o impedían la cascada de acontecimientos que todos intuían y que tenía por producto final la formación ósea.[32]

Teoría histológica del hueso versión semántica estructuralista

Podemos decir que se necesita una forma de organizar todas las teorías e hipótesis presentadas hasta aquí, desde las primeras que se mantuvieron durante largo tiempo hasta las de reciente exposición.

Con la semántica estructuralista se pretende esquematizar algunas de estas teorías y dar un ejemplo de cómo funcionaría una red teórica.

Para iniciar el análisis, tenemos que establecer un principio general desde la versión histórica o un *explicatum* desde la versión neopositivista de hueso.

El *explicatum* es la elucidación o conceptualización más exacta de un *explicandum*, que son las premisas observables que nos permiten llegar a una conclusión.

En nuestro caso expresaremos que –como hueso– entenderemos los siguientes componentes:

Explicandum

1- Orgánico que aportan las células: osteoblasto, osteoclasto y osteocito.

2- Inorgánico que aportan las sales a la matriz intercelular.

Explicatum

Todos los huesos tienen componentes orgánicos/celulares e inorgánicos.

Esta forma de expresar qué es hueso puede tener variantes que cambien los componentes o los procesos de intervención entre dichos componentes, pero la idea desde la semántica es que se pueda expresar en una familia de modelos y, a su vez, las teorías que no comparten esta conceptualización puedan también ser reconocidas de tal forma de armar una red teórica.[33]

Así, diremos que el término *hueso es descriptivo y determina el Dominio de todos los vertebrados (V) y la función interpretación que utilizaremos será H que determina un subconjunto de V con la propiedad constante H que es "ser hueso".*

Se debe aclarar que al determinar el conjunto de vertebrados V puede objetarse que hay vertebrados no celulares, por ejemplo desde la paleontología subsisten las discusiones sobre el rol de la aspidina[34] y los vertebrados no celulares; en ese caso puede haber otro subconjunto derivado de V, que podríamos llamar A con otra propiedad constante.

Esto es así porque el semanticismo se aleja de la idea de que los enunciados son la teoría y, en cambio, permite que el conjunto de vertebrados V incluya otra teoría sobre los vertebrados que no son celulares.

El término hueso es no teórico para varias teorías actuales porque existe previamente a su formulación, y en el caso que mostraremos es la teoría de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) de Urist, porque en este trabajo puntualmente se considera que esta familia de proteínas realiza la modulación y diferenciación de las células mesenquimales del músculo en células óseas y en la médula ósea.[5]

Para este caso, el término propio de la actual Teoría Ósea (TO) es: *estructura, o lo que es lo mismo considerar a la estructura como aquello que define a todos los vertebrados. Y "hueso" pasa a ser* un concepto de "segundo grado" con su definición implícita, esto es, la conjunción de axiomas que se convierte en una forma proposicional de lo que puede decirse que define explícitamente el concepto de hueso para esta Teoría Ósea (TO), es decir:

1- Orgánico que aportan las células: osteoblasto, osteoclasto y osteocito.

2- Inorgánico que aportan las sales a la matriz intercelular.

Este concepto de segundo orden "ser hueso" o definición implícita (Frege)[35] sirve de introducción a un predicado conjuntista que, en esencia, es un "predicado tal", es una manera específica de definir una clase de modelos de acuerdo con P. Suppes.[35]

Ahora bien, el término "teoría científica" es polisémico, implica distintos significados: a veces puede ser una ley o una hipótesis y lo que propone en realidad quiere decir es "elementos teóricos", por lo tanto, ese será el término equivalente a utilizar desde el semanticismo.[7]

Entonces diremos que:

$$T \text{ (elemento teórico o teoría)} = (K, I)$$

donde K es el núcleo teórico:

$$K = (Mp, M, Mpp, C, L)$$

Y las aplicaciones propuestas o intencionales Mpp están incluidas en I:

-Los Modelos Potenciales Parciales (Mpp) son los Modelos Potenciales (Mp) *sin los términos teóricos propios*, en nuestro caso TO o, lo que es lo mismo*, sin "estructura":* puede incluirse aquí *calcificaciones aleatorias.*

-Y los Modelos Potenciales (Mp) *son todos aquellos que cumplen con la tipificación del predicado conjuntista* de TO, *es decir "hueso",* donde pueden incluirse todas las osificaciones, no necesariamente las normales, incluidas las heterotópicas*.*

-Finalmente, las Aplicaciones Intencionales (I) son los modelos actuales, en nuestro caso de TO: la Teoría Morfogenética – BMP

-La condición de ligadura (C) de una teoría determina algún subconjunto específico de los modelos potenciales parciales o Mpp.

En este caso se considera la condición de ligadura global "estructura" (que define las condiciones para *hueso para esta teoría*) que es propia de la TO que se presenta.

Aquí deberíamos considerar otras teorías como la que se sostuvo durante siglos para el

mecanismo de la osteogénesis, la Teoría Metaplásica, que consistía en suponer el cambio de osteoblastos a fibroblastos,[36] o la hipótesis del FTF (factor de transformación fibroblástico), que consiste en sugerir que las células mesenquimales a través del FTF cambian a fibroblasto y después a osteoblasto, algo que Urist[5] no observó porque aparecen nuevas células metaplásicas con capacidad osteogénica; entonces en nuestro caso no serían Mpp (modelo potencial parcial) para TO.

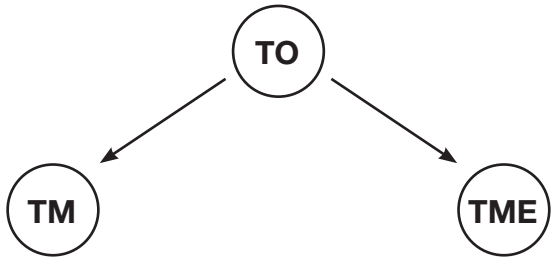
En todo caso, pertenecería a la teoría sugerida por H. Frost[29] basada en BMU y la de los mecanoestatos, aunque su postulación se inscriba dentro de una teoría de sistemas.

Y por último, los vínculos interteóricos (L) que vinculan la TO con otras teorías: en este caso *proteína* es término no teórico de la TO que lo toma prestado de la Bioquímica.

La Teoría Morfogenética-BMP propuesta quedaría expresada del siguiente modo:

TM (teoría morfogenética) = (TO, BMP)

Y la red teórica podría ser:



Las redes teóricas en el estructuralismo semántico no son definitivas, son una representación del momento y pueden adquirir formas variadas y también cambiar de acuerdo con los avances científicos.

A modo de cierre

La epistemología tiene por objetivo analítico exponer la actividad científica; luego están sus propias discusiones acerca de cómo hacerlo y de donde se derivan las escuelas modernas mencionadas, pero, a los fines del científico de laboratorio, la utilidad que aporta es tener herramientas teóricas para expresar y sintetizar su trabajo para una mejor presentación.

Este análisis epistemológico pretendió acercar explicaciones de las teorías en forma organizada para entender mejor a qué nivel o con qué presunciones anteriores se discutió; qué importancia o huella dejaron esas ideas o teorías, muchas de las cuales tuvieron vigencia durante siglos e incluso algunas continúan como referencia para las teorías actuales.

Indudablemente, tomar como pregunta orientativa la osteogénesis y el descubrimiento de las proteínas BMP dejan al científico actual con el cuadro incompleto de cómo estas proteínas hoy no solo están insertas dentro de una superfamilia de proteínas, la TGF (*transforming growth factor*) de las cuales la TGF-β son las más conocidas en los laboratorios actuales, sino que hasta pueden formar parte de su subdivisión.[37]

El desarrollo de los experimentos y la búsqueda de este factor de crecimiento surgió en los años 70, con posterioridad a la aparición de las BMP, y se debió a la hipótesis original de *oncogén* que habían postulado G. Todaro (1937-presente) y R. Huebner (1914-1998) y que finalmente condujeron a las primeras publicaciones de este factor distinto del producido por los oncogenes y que desde entonces generó multiplicidad de investigaciones, porque puede actuar en crecimientos positivos o negativos para la supervivencia tisular.[38] Por otro lado, la diferenciación entre TGF-α y TGF-β de acuerdo con Moses[38] se debió a que el Dr. Todaro insistió en que el primer grupo pertenecía a factores tumorales, mientras que los segundos se encontrarían en los tejidos normales.

Por esto es que queda comprobada, en principio, la postulación que hace C. Lorenzano alineado con Kuhn, en relación con los libros de texto para la enseñanza actuales y su relación con la formación científica.[6]

Pero el cuadro continuaría aún inacabado si no se mencionan las proteínas SMAD, donde en principio la "S" correspondería a *small* y "MAD" a *Mothers Against Decantaplegic homolog*, porque los primeros estudios se realizaron en moscas con una proteína homóloga a la BMP humana y también para diferenciarlas de las SMAD-box, que son factores de transcripción[39] cuando el papel de las SMAD es de relación necesaria como mediador intracelular entre las TGF-β y BMP como lo demuestran los estudios actuales.[37]

Desde una orientación pedagógica y de la práctica didáctica, este vínculo se muestra al igual que en un artículo o un libro de texto académico: gráficamente y las notas complementarias darían la idea que la TGF-β contiene a las BMP y que entre ambas es necesaria la intervención de las SMAD; por otro lado, un trabajo historiográfico profundo exhibiría que la relación cronológica de sus respectivos descubrimientos no ocurrió de esa forma. La epistemología de la ciencia entonces puede intervenir para organizar y presentar de una forma lo más adecuada posible este desarrollo singular, de allí que nuestro ejemplo analizado de proteínas BMP con su valor para la osteogénesis, modelizado dentro del semanticismo estructural, permite interactuar con otros modelos[40] por construir además de este caso utilizado de TGF-β y SMAD y sus múltiples variantes y así formar una red teórica sin perjuicio de la cronología con la que se constituyeron ni de las relaciones conocidas actualmente y que, en la medida en que continúen las investigaciones, pueden modificarse. A la manera kuhniana sería el *puzzle* al que el análisis epistemológico invita a sumar.

La osteología comenzó hace siglos a estudiarse y muchas de esas intervenciones siguen vigentes; sin duda el despegue en el siglo XX fue extraordinario, pero debemos considerar la conveniencia que ofrece la epistemología actual como un ejercicio para pensar –en un siglo XXI dinámico– las teorías osteológicas pasadas, presentes y futuras desde un aspecto humano: la razón. Porque el trabajo de laboratorio experimental actual, aunque a veces alejado de la clínica, se humaniza también desde la capacidad humana de quienes lo practican más allá de las tecnologías en la búsqueda de la episteme.

Agradecimiento: Al cumplirse 200 años de la creación de la Universidad de Buenos Aires, un recuerdo para quienes trabajaron incansablemente por la la histología y patología ósea desde sus aulas, los Dres. Eduardo Santini Araujo y Rómulo Cabrini, y un afectuoso reconocimiento al personal No Docente de la Facultad de Odontología.

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

Recibido: octubre 2020
Aceptado: mayo 2021

Referencias

1. García de Lucas F. Regeneración ósea en un defecto diafisario bajo la influencia de biomateriales y BMP. *Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid*, 1994.
2. Forriol F. Los sustitutos óseos y sus posibilidades. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2005;1:82-3.
3. Henle J. Tratado Completo de Anatomía General o Historia de los tejidos y de la composición química del cuerpo humano. *La Biblioteca Escogida de Medicina y Cirugía*. Tomo IV. 1843:403-20.
4. Bonewald LF. El osteocito asombroso. *J Bone Miner Res* 2011;26(2):229-38.
5. Urist MR, Strates BS. El clásico: proteína morfogenética ósea. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(12):3051-62.
6. Lorenzano C. Filosofía de la medicina: epistemología del conocimiento médico; e-book. *Editor César Lorenzano*. 2014
7. Lorenzano P. Semántica. *Universidad de Tres de Febrero* (Argentina), 2018.
8. Suárez M. Hacking Kuhn. *Revista de Filosofía* 2003;28(2):261-84.
9. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 1971.
10. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1978.
11. Enlow DH. A study of the post-natal growth and remodeling of bone. *Am J Anat* 1962; 110:79-101.
12. Peltier LF. Fractures: a history and iconography of their tratament. *Norman Orthopaedic Series 1, Norman Surgery Series 3.* San Francisco, 1990.
13. Bruesch SR. Reviewed Work: Human Dissection, Its Drama and Struggle by Lassek A.M. *Bulletin of the History of Medicine* 1959; 33(3):279-81.
14. Martínez Martín AF. Huellas óseas de prácticas médicas neolíticas. *El diario de Salud* 2019.
15. Florián Díaz, ME. Panorama histórico de la anatomía. *Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas*, 2017.
16. Roche B. Who's who in orthopedics. *BMJ* 2005.
17. leensonleeuwenhoek.net/content/antoinius-de-heyde
18. Peral Martínez IM, Ramírez M. John Hunter, el Shakespeare de la Medicina (1728-1793). *Revista Reduca* 2014;6(4).
19. Aziz Jacobo J, Camacho Galindo J, Fernández Vázquez JM. John Hunter. El primer investigador en ortopedia. *Acta Ortopédica Mexicana* 2006;20(2):85-7.
20. García Solá E. Examen crítico de las teorías histogénicas dominantes. *Real Academia Nac. de Medicina*, 1883.
21. Ramón y Cajal S. Elementos histología normal y de técnica micrográfica para uso de estudiantes. 2.ª edición. Madrid: Editorial y Librería Moya; 1897.
22. Foote JD. A contribution to the comparative histology of the femur. *Smithsonian Contributions to Knowledge* 1916;35(3).
23. Shipley G, Macklin C. The demonstration of centers of osteoblastic activity through the use of vital dyes of the benzidene series. *Anat Rec Phila* 1916.
24. Keith A. Concerniente al origen y naturaleza de los osteoblastos. *Actas de la Royal Society of Medicine* 1927;21(2):301-8.
25. Payton CG. The growth in length of the long bones in the madder-fed pig. *J Anat* 1932;66 (Pt 3):414-25.
26. Ollier L. Traité Experimental et Clinique de la régénération des os*. L´ecole de Médicine* 1867.
27. Mayer L. Further studies in osteogenesis. *Annals of Surgery* 1919;69.
28. Smith JW. Collagen fibre patterns in mammalian bone. *J Anat* 1960;94(Part 3).
29. Frost HM. Bone's Mechanostat: A 2003 Update. *The Anatomical Record Part A* 2003; 275A:1081-101.
30. Turner C, Burr D, Jee WS, Smith S, et al. Tribute to Harold M. Frost M.D. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(4):347-56.
31. Hoyte DA. Alizarin as an indicator of bone growth. *J Anat* 1960;94(Pt 3):432-42.

32. Dudley HR, Spiro D. La fina estructura de las células óseas. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;11(3):627-49.
33. Balzer W, Moulines CW, Sneed JD. Una arquitectura para la ciencia. El programa estructuralista. Quilmes (Pcia. de Buenos Aires): Editorial Universidad Nacional de Quilmes; 2014.
34. Keating J. The nature of aspidin and the evolutionary origin of bone*. Ecology of Nature and Evolution* 2018;2(9):1501-6.
35. Moulines CU. Ontosemántica de las teorías. *Teorema: Revista internacional de filosofía* 1980;10(1).
36. Murray SS, Brochmann Murray EJ, Wang JC, Duarte ME. The history and histology of bone morphogenetic protein*. Histol Histopathol* 2016.
37. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, Banik RS, Asaduzzaman SM. TGF-β/BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res* 2015.
38. Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF-β: A historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016.
39. Savage C, Das P, Finelli AL, Townsend SR, Sun C, Baird SE, Padgett RW. Caenorhabditis elegans genes sma-2, sma-3, and sma-4 define a conserved family of transforming growth factor 3 pathway component. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:790-4.
40. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl 3):S131-9.

Actual. Osteol 2021; 17(1): 35-44.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

ACTUALIZACIONES / ***Reviews***

EFFECT OF SELECTED METALS ON BONE TISSUE OF THE MASTICATORY APPARATUS

Kamil Bijowski[1], Zofia Dąbrowska[2], Mariusz Zagajewski[3], Barbara Onopiuk[4], Ewa Dąbrowska[5]

[1]NZOZ Dental Katarzyna Bijowska. [2]Doctoral Studies, Faculty of Medicine, Medical University of Bialystok, Department of Periodontal Diseases and Oral Mucosa UMwB, Białystok. [3]Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Norbert Barlicki Memorial Teaching Hospital No. 1 of the Medical University of Lodz. Łódź. [4]NZOZ Stomatologia Rodzinna, Bialystok. [5]Department of Gerostomatology, Medical University of Białystok, Białystok. Poland.

Abstract

The masticatory apparatus is a functional unit of the human body, which is mainly responsible for speech, chewing, and swallowing. It is built of bones, joints, ligaments, teeth, and muscles. In addition, the oral cavity and its hard tissues are the first ones to be exposed to exogenous factors during feeding and breathing.

The aim of the work was to review the literature of recent years on the toxicology of metals and their possible negative and sometimes positive effects on the metabolism of bones of the masticatory apparatus.

In summary, metals commonly found in the environment affect the bones of the masticatory apparatus to varying degrees. Attention should be paid to the sources of individual metals in the environment and to prevent their excessive, unwanted effects on the bones of the masticatory apparatus.

Key words: metals, toxicity, bone tissue, masticatory apparatus

Resumen

EFECTOS DE METALES EN EL TEJIDO ÓSEO DEL APARATO MASTICATORIO

El aparato masticatorio constituye una unidad funcional del cuerpo humano especializada en la regulación y coordinación de los procesos del habla, la masticación y la deglución. Está constituida por huesos, ligamentos, articulaciones, músculos y dientes. El tejido óseo de la cavidad bucal es el primero en estar expuesto a factores exógenos durante la alimentación y la respiración. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de lo reportado en la literatura en los últimos años, con respecto a los efectos beneficiosos o nocivos de los metales pesados sobre el metabolismo de los huesos del aparato masticatorio.

En resumen, se evidencia que los metales presentes en el medioambiente afectan a estos huesos en diferentes grados. Se debe prestar especial atención a identificar las fuentes de donde provienen estos metales, para prevenir los efectos no deseados sobre el tejido óseo masticatorio generados por una excesiva exposición a ellos.

Palabras clave: *metales, toxicidad, tejido óseo, aparato masticatorio*

Email: kamilbijo@gmail.com

Introduction

The masticatory apparatus, including stomatognathic system, is a functional unit of the human body, which is mainly responsible for speech, chewing, and swallowing. It is built of bones, joints, ligaments, teeth and muscles. The main elements of the skeleton that makes up the stomatognathic system include the maxilla and mandible, in which the teeth are inserted, and the temporal bone which connects the mandible with the skull by means of the temporomandibular joint. Bioelements and heavy metals enter the body in various ways. They can be taken together with food or water, and, in addition they can also be inhaled from cigarette smoke and polluted air, especially in highly industrialized areas.[1] The oral cavity and its hard tissues are the first to be exposed to exogenous factors during feeding and breathing. Excessive consumption of cadmium, chromium, cobalt, iron, as well as zinc, copper, and iron deficiencies of can cause metabolic disorders or destruction of bone tissue in the alveolar process of the mandible and other bones of the masticatory apparatus.[2] These metals affect calcium metabolism, which plays a strategic role in bone mineralization.

Cadmium

Cadmium (Cd) is the main heavy metal present in environmental and occupational hazards. Exposure to this metal can also occur as a result of food consumption (spinach, sunflower seeds, beef liver and peanuts), environmental, and industrial exposure, as well as during active and passive smoking.[3] As reported by Satarug et al., diet is the main source of Cd exposure, especially for people living in areas with high levels of Cd pollution.[4] The European Food Safety Authority (EFSA) has established a new PTWI (permitted tolerable weekly intake) of 2,5 μg / kg of body weight taking into account information on Cd intake in the diet. (0.357 μg / kg of body weight / Day).[5] The content of this element in the body of healthy people is approx. 5-40 mg and exceeding this value is associated with toxic effect of this metal on the body.

With respect to the human body, Cd affects homeostasis necessary for calcium metabolism.[1] Cd lowers bone mineral density (BMD), induces hypercalciuria, osteomalacia, and osteoporosis, increases the risk of fractures and chronic exposure to Cd causes Itai-itai Disease, which is associated with weakened and brittle bones. There is also evidence that Cd interferes with the activity of calcitropic hormones.[6] Another negative effect of this metal on human health is a decrease in the concentration of other elements in the liver, such as magnesium, iron and selenium, and increased levels of zinc, copper and manganese. Study of Engstrom et al. has shown that even low dietary exposure to Cd is associated with bone fragility in postmenopausal women.[7]

In the context of the masticatory apparatus bones, it is reported that human teeth are a site of Cd accumulation and possibly the source of exposure to the adjacent alveolar process bone. The results presented in the study of Browar et al. revealed that animals given daily doses of Cd (0.6 mg / kg / day) for up to 12 weeks showed significant time-dependent changes in the level of the periodontal bone as measured by the cemento-enamel junction (CEJ) - alveolar process bone crest (ABC) Distance. There was a significantly greater distance between CEJ and ABC when comparing 12-week-old animals exposed to Cd with saline-treated control group, indicating lower level of periodontal bone.[8] In another study, Browar et al. found that a greater accumulation of Cd in the alveolar process bone suggests that Cd may have a more direct osteotoxic effect in this bone compared to other types of bones.[9]

Another mechanism of the toxic effect of Cd is the intensification of oxidative stress in soft and hard tissues of the body. Cd affects bone metabolism by altering the oxidative-

antioxidant balance resulting in oxidative stress. As reported by Brzóska et al. the effect of Cd on oxidation-reduction processes in bone tissue depends on the level of exposure to this element and location of the bone. In the study of this group of researchers, Cd reduced the antioxidant capacity of bone and strengthened its oxidative state, causing oxidative stress and modification of oxidation proteins and / or lipids. In bones of rats treated with 5 and 50 mg / l Cd, there was a decrease in total antioxidant status (TAS) and antioxidant enzyme activity, as well as an increase in total oxidative status (TOS) and concentration of H_2O_2 and protein carbonyl groups (PC). Higher exposure to this metal led to an increase in the concentration of lipid peroxidation (LPO) and a decrease in all thiol groups (TSH). The results provide evidence that even moderate exposure to Cd induces oxidative stress and oxidative modifications in bone tissue.[10]

One of the main sources of Cd is cigarette smoke. After smoking one cigarette containing an average of 1-2 μg of Cd, 0.1-0.2 μg of this element enters the lungs with cigarette smoke.[11] Smoking 20 cigarettes per day is equivalent to providing 40 μg of Cd with food, showing that Cd consumption is doubled in this case.[12] Alhasmi et al. in a study involving both smokers and non-smokers with periodontal disease, found that the level of Cd in the teeth of smokers was higher compared to the teeth of patients without periodontal diseases.[13] Smoking is also associated with a high risk of delayed or lack of bone union. Preoperative smoking cessation is an important element in improving surgical prognosis. Changes in bone biology in smokers can persist for a long time even after smoking cessation, resulting in impaired fracture healing.[14]

Zinc

Zinc (Zn) is an essential nutrient that plays an important role in the growth, development, and maintenance of healthy bones. In an average person weighing 70 kg, Zn is the sixth most abundant metal in the body (2.3 g).[15] Deficiency of this element in the diet can change the standard distribution of Zn stored in the body. Zn is preferentially localized in bone, so when its access is limited with food, its serum level is maintained at the vital level due to the preferential mobilization of Zn from bones.[16]

Knowing the role of Zn in the development and growth of the skeleton, numerous studies have been conducted to determine the effect of Zn on the activity of osteoblasts. Common observation was that Zn promotes osteoblast proliferation in primary and established osteoblastic cell models.[17] Doses of Zn in the range of 1-50 μM favourably affect the activity of osteoblasts, while doses exceeding this range inhibit osteogenic activity, and below this range they do not induce measurable effects.[18] This fact is confirmed by the research of Azgin et al., in which it was shown that the number of osteoblasts was significantly higher in the Zn-treated group than in the control group without Zn in rabbits with maxillofacial fractures treated topically and intraperitoneally with Zn.[19] It should also be noted that Znis an important element in the process of bone remodeling by regulating calcitonin secretion, which leads to a decrease in osteoclast activity, collagen synthesis and activity of alkaline phosphatase (ALP), an strategic enzyme for the mineralization of the collagen matrix of the bone tissue. The important influence of Zn on bone development and growth is confirmed by studies of Hojyo et al. who found that mice with knockout of the Zn transporter Zrt/Irt-like protein 14 (ZIP14) had shorter long bones and showed dwarfism compared to wild-type mice.[20] Seyedmajidi et al. studied the effect of low levels of Zn consumption on the teeth, mandible and maxilla of rats during growth. In their experiment, the group with a low Zn content showed a significantly lower density of the trabecular bone compared to the control group, and a decrease in both body weight and growth of the craniofacial bones.[21]

A beneficial effect of Zn on bone tissue was also noticed by Tiffany et al. They described an increase in the mineral content in a class of mineralised collagen scaffolds developed for the regeneration of craniomaxillofacial bone by the incorporation of Zn ions to promote osteogenesis in vitro. Unrestricted compression tests showed that the inclusion of Zn ions affected the modulus of elasticity of the scaffold, with 5x Zn and 10x Zn scaffolds showing a much higher modulus of elasticity than traditional mineralised and 1x Zn scaffolds.[22]

The positive effect of Zn on bone metabolism is eagerly used in dentistry, specifically in the field of Implantology. As noted by He et al., bone formation is reinforced around the materials with changed surface containing Zn. Zn coating of titanium using various surface modification procedures increased bone adhesion around the modified surface material based on mechanical tests on rabbit models.[23]

Copper

Copper (Cu) is one of the basic trace elements involved in many biological processes, such as: enzymatic reactions, nucleic acid synthesis, antioxidant defense iron metabolism, and immune function. Cu deficiency can lead to impaired bone and cholesterol metabolism and cardiovascular disorders.[24]

In relation to bone metabolism, Cu acts as a cofactor of lysyl oxidase, one of the most important enzymes involved in collagen maturation. Collagen is the basic building block of the extracellular matrix of bone tissue, and integrity of the bone matrix is crucial for bone strength and plasticity.[25] Animal studies have shown that Cu deficiency is associated with decreased bone strength and bone quality deterioration leading to osteoporotic changes.[26] This fact is confirmed by the research of Marquardt et al. who observed that infants with short bowel syndrome and those on prolonged enteral nutrition developed osteoporosis and metaphysis changes caused by low levels of copper in enteral nutrition and diarrhoea. Cu supplementation improved or reversed bone disorders in these children.[27] Sierpińska et al. tested fifty patients with significant tooth abrasion matched to 20 people in control group with no tooth abrasion. Vertebral BMD and Cu content in tooth enamel, saliva, and serum were measured in all patients. Among people with advanced tooth abrasion, decreased vertebral BMD and significantly lower concentrations of Cu in the enamel were observed than in the control group. The researchers concluded that decreased lysyl oxidase activity may result in decreased collagen reticulation in tooth tissues. These conclusions were related to level of Ca in serum, osteocalcin and vitamin D. These researchers also concluded that reduced Cu levels may play a significant role in the pathophysiology of highly mineralized tissues in the human body.[26] It is worth paying attention to the research of Shi et al. concerning the role of Cu in implantoprosthetics. These researchers systematically evaluated mesoporous silica nanospheres doped with Cu, which, through in vitro biological evaluation in the immune environment, provided precise evidence that these nanomaterials can promote osteogenic / angiogenic factors and inhibit osteoclastogenic factors by immune cells. There is also an opinion that Cu is an antibacterial agent, which is crucial for the effective process of repairing inflammatory processes in the bones.[28]

However, not all studies report only positive effect of Cu on bone tissue. Sadeghi et al analyzed the relationship between Cu concentration in plasma and BMD in 135 women from Iran and concluded that plasma Cu levels were higher in patients with low BMD than in control group patients.[29] In another study, Qu et al. analysed data from 722 subjects and concluded that people with copper concentration in serum <98.5 μg/dl had lower total BMD by 0.049 g/cm^2 compared

to subjects with a Cu concentration of 98.5–114 μg / dl, while those with the highest serum Cu concentration (≥134 μg / dl) had an approximately 4-fold increase in risk of total fractures compared to subjects in the 98.5–114 μg / dl Cu concentration group. There was also a significant linear relationship between the increase in serum Cu concentration of 10 μg / dl and total fracture in men.[30]

Chromium

Chromium (Cr) is present in the environment at various oxidation states, with Cr (III) and Cr (VI) being the most common. Cr is commonly found in nature, in water, soil, rocks, volcanic ash and dust. Cr (VI) is a by-product of industries including electroplating, textiles, tanning and burning of fossil fuels.[31] Cr (III) is present in a variety of foods such as meat, fish, eggs, nuts, whole grains, vegetables, and fruit. It is necessary for normal functioning of the human body in small doses because it is involved in the metabolism and regulation of carbohydrates.

In bone tissue, Cr has been shown to affect the function of human bone cells. In vitro studies conducted by Shah et al. revealed that Cr (VI) is captured by osteoblasts, and more specifically by membrane transporters. It is then immediately reduced to Cr (III), inducing an increase of reactive oxygen species, oxidative stress, and DNA damage. These researchers also noted that Cr (VI) and Cr (III) reduce the activity of ALP and bone mineralization.[32] In another study, Andrews et al. revealed that Cr (VI) reduces osteoblast survivability as well as osteoclast number and bone resorption.[33] It has been proven that Cr (III) modulates the expression of chemokines and cytokines in bone cells by inducing osteolytic processes or changes in osteoblast migration along chemokine gradients.[34] Alrabeah et al. found that stimulation of osteoblastic cells with metal ions also enhanced the expression of Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL). The ratio of RANKL / osteoprotegerin (OPG) was increased in cell cultures in experimental group exposed to cobalt (Co) Cr alloy. The altered ratio of RANKL to OPG induces an imbalance of bone metabolism, which is an important factor in pathological bone resorption. Therefore, the results of this study suggest that metal ions, including Cr and Co, can alter cellular components in osteoblast cells responsible for regulating osteoclast differentiation.[35] Zijlstra et al. also reported that the RANKL / OPG ratio increased after 72 hours of incubation of osteoblast cells in almost all tested concentrations of Co and Cr (1-100 ppb).[36]

Data from the study of Drynda et al. shows that divalent Co ions and trivalent Cr ions have different effects on bone-forming cells. According to the researchers, Co^{2+} ions decreased the expression of all three isoforms of TGF-β (transforming growth factor beta) in osteoblast-like cells, but their inhibitory effect on bone mineralization was not observed in the studied concentrations. The studied Cr (III) ions did not affect the expression of TGF-β, but strongly inhibited bone mineralization in vitro.[34] According to Arafa, who in his study examined eighty patients divided into two groups who received movable partial prostheses with titanium and chromium-cobalt connectors, bone loss ranged from 0 mm at the time of inclusion to 0.05 mm in the titanium alloy group and from 0.04 mm to 0.15 mm in the Cr-Co group. The difference in bone loss between the two groups was statistically significant ($p = 0.01$). The tissue response ranged from 0 to 0.02 in the titanium alloy group and from 0 to 0.16 in the Cr-Co group. The difference in tissue reaction was statistically significant ($p = 0.02$). These results indicate a negative effect of Cr and Co on bone tissue.[37]

Cobalt

In the natural environment, cobalt (Co) is found in sulfide, oxide and arsenic minerals. It is a trace element necessary for the synthesis of vitamin B12. Plant food products are the

main source of Co in the diet.[38] People working in the hard metal manufacturing industry, as well as gas turbine, space propulsion, base metal refineries workers, dental technicians, construction workers and the electronics industry workers are particularly exposed to Co. In the human body, Co ions interact with DNA and nuclear proteins, ultimately causing cell death. Co ions have the ability to penetrate the cytoplasmic membrane, accumulate in the cell nucleus, and then in the surrounding cytoplasmic structures.[39]

In relation to bone tissue, it has been observed that cobalt alloy is capable of causing extreme inflammatory bone loss in vivo. This mechanism is explained in several ways. As reported by Samelko et al. cobalt alloy implant residues act as a very strong danger signal known as danger-associated molecular pattern (DAMP), acting through the inflammasome pathway to produce IL-1β and that this DAMP alone is sufficient to induce inflammatory osteolysis.[40] Alrabeah et al. has reported that Co^{2+} ions in culture medium induce the production of pro-inflammatory cytokines in human osteoblastic cells, thereby inducing a shift of bone homeostasis towards bone resorption.[35] Another group of researchers, led by Drynda, suggests that the effect of Co^{2+} ions on bone homeostasis may be associated with inhibitory effects on the transcription of cytokines regulating bone formation, e.g. TGF-β1/3, and thus on bone-forming osteoblast activity, e.g. collagen production.[41] The results of the cell death ELISA test performed by Kanaji et al. show that exposure to Co ions induced osteocyte necrosis. In addition, fluorescence images provide qualitative evidence of a decrease in the total number of cells and a higher number of dead osteocytes exposed to Co ions at high concentration (0.50 mM).[42] Studies of Pajarinen et al. showed however, that the addition of Co ions to the cell medium caused a decrease in proliferation and function of osteoblasts and differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts.[43]

Not all publications report a negative effect of Co on bone tissue. Liu et al. ascribed the type of effect of Co on the bone cells to its concentration. They found that Co at high doses (>10 ppm) had a significant negative effect on the growth of macrophages and BMSC (bone marrow stem cells). Lower concentrations (0.1-5 ppm) of Co had no toxic effects on BMSC, macrophages and PBMC (peripheral blood mononuclear cells). No systemic toxicity was observed in vivo in the low concentration groups (0.1-5 ppm). Cytokine profiles in multiple interacting systems were different in various dose groups, for example 1 ppm of Co had an optimal and complex effect on systemic osteoimmunomodulation, early angiogenesis, and regeneration of bone tissue.[44] Ignjatović et al. also reported a positive effect of Co. In their experiment, increase in the amount of Ca ions substituted with Co by 12 wt% corresponded to an increase in the rate of osteogenesis and the generation of newly formed and mature calcified bone. After 24 weeks of reconstruction using nanoscale Co-substituted hydroxyapatite with 12 wt% Co ions, intensive angiogenesis, vascularity, migration, and multiplication of bone-forming cells and maximum values of alkaline phosphatase and bone density were obtained.[45]

Iron

Iron (Fe) is a trace element that is essential for the proper functioning of human physiological and biochemical processes, such as electron transport, oxygen binding, and acting as a catalyst for hundreds of enzymes. The main sources of Fe in the diet include red meat and egg yolks.[46]

In bone physiology, Fe plays a key role in 2 processes: vitamin D metabolism and collagen production. Excessive Fe level, as well as Fe deficiency, are associated with bone weakness, suggesting that balanced bone homeostasis requires optimal Fe level. Numerous pieces of evidence suggest that high as well as low Fe levels affect the

differentiation and activity of osteoclasts and osteoblasts in a manner conducive to bone loss.[47] Diaz-Castro et al. conducted studies that proved reduced dietary Fe intake induces unbalanced bone turnover, the end result of which is bone weakness characterized by low BMD and reduced bone mineral content.[48] The same group of researchers reported in another study on animals that Fe deficiency reduces bone formation and / or increases bone resorption markers.[49] All of the above parameters were normalized after introduction of a normal or Fe-enriched diet. However, a thorough study conducted by Zhao et al. which consisted of examining human osteoblast cells to determine the effect of both excess and low Fe levels on osteoblast activity, revealed that the effect of reduced Fe levels is biphasic; mildly low Fe induces osteoblast activity, while very low Fe levels inhibit osteoblast activity. The researchers also concluded that excess Fe inhibits osteoblast activity in a concentration-dependent manner.[50] Studies on whether increased Fe stock affect bone health in postmenopausal women were conducted by a group of researchers led by Kim (it should be noted that about a third of postmenopausal women suffer from osteoporosis and subsequent osteoporotic fractures). These researchers proved that the annual bone loss rate correlates with ferritin level in plasma, indicating that increased total Fe stock in the body is an independent risk factor for increased bone loss in postmenopausal women.[51]

Attention should also be paid to the effect of iron on the induction of reactive oxygen species (ROS), which also have a negative effect on bone tissue. Fe participates in the production of ROS, and due to the fact that it is a highly transition metal, it also catalyses the formation of ROS. Some studies prove that Fe affects acceleration of the production of ROS, which play a key role in promoting osteoclastogenesis.[52] Recent experiment showed that Fe induces osteoclastogenesis of macrophages derived from bone marrow in a mechanism dependent on the production of ROS and activation of the NF-kB signalling pathway.[53] As noted by Tian et al., high doses of Fe in mice treated with Fe dextran resulted in increased ROS and bone resorption, resulting in disorders of bone structure and material properties and thus bone mass loss. In another experiment conducted by Balogh et al. in vitro, excess Fe inhibited osteoblast proliferation, differentiation, and activity, whereas Fe overload favoured differentiation of osteoclasts and bone resorption activity by accelerating ROS production.[54]

It should be noted that insufficient Fe during life fetal tissue may disrupt the integrity of the tooth tissue.[55]

Summary

Heavy metals, commonly found in the environment, affect bones of the masticatory apparatus to varying degrees. Some of them, even in a small concentration, have a negative effect on bone tissue, while others have a positive effect on bone and are used in modern medicine. Attention should be paid to the sources of individual metals in the environment to prevent their excessive, unwanted effect on bones of the masticatory apparatus. Due to increasing environmental pollution, concentrations of metals harmful to health should be strictly monitored. Dietary supplementation of bioelements also needs to be considered and consulted with the doctor.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conficto de intereses

Recibido: noviembre 2020
Aceptado: mayo 2021

References

1. Madeddu R, Solinas G, Forte G, et al. Diet and Nutrients are Contributing Factors that Influence Blood Cadmium Levels. *Nutr Res* 2011;31:691-7.
2. Romaniuk A, Korobchanska AB, Kuzenko Y, et al. Mechanisms of morphogenetic disorders in the lower jaw under the influence of heavy metal salts on the body. *Interv Med Appl Sci* 2015;7(2):49-52.
3. Edwards J, Ackerman C. A review of diabetes mellitus and exposure to the environmental toxicant cadmium with an emphasis on likely mechanisms of action. *Curr Diabetes Rev* 2016;12:252-8.
4. Satarug S, Swaddiwudhipong W, Ruangyuttikarn W, et al. Modeling cadmium exposures in low- and high-exposure areas in Thailand. *Environ Health Perspect* 2013;121:531-6.
5. Perelló G, Llobet JM, Gómez-Catalán J, et al. Human Health Risks Derived from Dietary Exposure to Toxic Metals in Catalonia, Spain: Temporal Trend. *Biol Trace Elem Res* 2014;162:26-37.
6. Krzywy I, Krzywy E. Kadm-czy jest się czego obawiać?. Annales Academiae Medicae Stetinensis. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2011;57(3):49-63.
7. Engstrom A, Michaelsson K, Vahter M, et al. Associations between Dietary Cadmium Exposure and Bone Mineral Density and Risk of Osteoporosis and Fractures among Women. *Bone* 2012;50:1372-8.
8. Browar AW, Koufos EB, Wei Y, et al. Cadmium Exposure Disrupts Periodontal Bone in Experimental Animals: Implications for Periodontal Disease in Humans. *Toxics* 2018;6(2):32.
9. Browar AW, Leavitt LL, Prozialeck WC, et al. Levels of Cadmium in Human Mandibular Bone. *Toxics* 2019;7(2):31.
10. Brzóska MM, Rogalska J, Kupraszewicz E. The involvement of oxidative stress in the mechanisms of damaging cadmium action in bone tissue: A study in a rat model of moderate and relatively high human exposure. *Toxicol Appl Pharm* 2011;250(3):327-35.
11. Wilk A, Kalisińska E, Różański J, et al. Kadm, ołów i rtęć w nerkach człowieka. *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine* 2013;16(1):75-81.
12. Ociepa-Kubicka A, Ociepa E. Toksyczne oddziaływanie metali ciężkich na rośliny, zwierzęta i ludzi. *Inżynieria i Ochrona Środowiska* 2012;15(2):169-80.
13. Alhasmi AM, Gondal MA, Nasr MM, et al. Detection of toxic elements using laser-induced breakdown spectroscopy in smokers' and nonsmokers' teeth and investigation of periodontal parameters. *Appl Opt* 2015;54:7342-9.
14. Truntzer J, Vopat B, Feldstein M, et al. Smoking cessation and bone healing: optimal cessation timing. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25:211-5.
15. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, et al. The essential metals for humans: A brief overview. *J Inorg Biochem* 2019;195:120-9.
16. Zhang SQ, Yu XF, Zhang HB, et al. Comparison of the Oral Absorption, Distribution, Excretion, and Bioavailability of Zinc Sulfate, Zinc Gluconate, and Zinc-Enriched Yeast in Rats. *Mol Nutr Food Res* 2018;62:1700981.
17. Horiuchi S, Hiasa M, Yasue A, et al. Fabrications of zinc-releasing biocement combining zinc calcium phosphate to calcium phosphate cement. *J Mech Behav Biomed Mater* 2014;29:151-60.
18. Suh KS, Lee YS, Seo SH, et al. Effect of Zinc Oxide Nanoparticles on the Function of MC3T3-E1 Osteoblastic Cells. *Biol Trace Element Res* 2013;155:287-94.
19. Azgın H, Arbağb M, Akif EZ, et al. The effects of local and intraperitoneal zinc treatments on maxillofacial fracture healing in rabbits. *J Cranio MaxillSurg* 2020;48(3):261-267.
20. Hojyo S, Fukada T, Shimoda S, et al. The zinc transporter SLC39A14/ZIP14 controls

G-protein coupled receptor-mediated signaling required for systemic growth. PLoS One 2011;6:e18059.
21. Seyedmajidi SA, Seyedmajidi M, Moghadamnia A, et al. Effect of zinc-deficient nutrition on craniofacial bone growth in rats. *Dent Res J (Isfahan)* 2014;11(4):475-80.
22. Tiffany AS, Gray DL, Woods TJ, et al. The inclusion of zinc into mineralized collagen scaffolds for craniofacial bone repair applications. *Acta Biomater* 2019;93:86-96.
23. He J, Feng W, Zhao BH, et al. In Vivo Effect of Titanium Implants with Porous Zinc-Containing Coatings Prepared by Plasma Electrolytic Oxidation Method on Osseointegration in Rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implant* 2018;33:298-310.
24. Bost M, Houdart S, Oberli M, et al. Dietary copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol* 2016;35:107-15.
25. Ettinger S. Osteoporosis and fracture risk. [W:] Nutritional pathophysiology of obesity and its comorbidities. Ettinger S (red.). New York: Academic Press; 2017. pp. 209-34.
26. Sierpinska T, Konstantynowicz J, Orywal K, et al. Copper deficit as a potential pathogenic factor of reduced bone mineral density and severe tooth wear. Osteoporosis Int 2014;25:447-54.
27. Marquardt ML, Done SL, Sandrock M, et al. Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight, short-gut infants. *Pediatrics* 2012;130:695-8.
28. Shi M, Chen Z, Farnaghi S, et al. Copper-doped mesoporous silica nanospheres, a promising immunomodulatory agent for inducing osteogenesis. *Acta Biomater* 2016;30:334-44.
29. Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, et al. The relationship between bone health and plasma zinc, copper lead and cadmium concentration in osteoporotic women. *J Environ Health Sci Eng* 2014;12(1):125.
30. Qu X, He Z, Qiao H, et al. Serum copper levels are associated with bone mineral density and total fracture. *J Orthop Translat* 2018;14:34-44.
31. World Health Organization. Inorganic chromium(VI) compounds. International Programme on Chemical Safety & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2013. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1, 2013.
32. Shah KM, Quinn PD, Gartland A, et al. Understanding the tissue effects of tribo-corrosion: Uptake, distribution, and speciation of cobalt and chromium in human bone cells. *J Orthopaed Res*2015;33(1):114-21.
33. Andrews RE, Shah KM, Wilkinson JM, et al. Effects of cobalt and chromium ions at clinically equivalent concentrations after metal-on-metal hip replacement on human osteoblasts and osteoclasts: implications for skeletal health. *Bone* 2011;49(4):717-23.
34. Drynda A, Drynda S, Kekow J, et al. Differential Effect of Cobalt and Chromium Ions as well as CoCr Particles on the Expression of Osteogenic Markers and Osteoblast Function. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):3034.
35. Alrabeah GO, Brett P, Knowles JC, et al. The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators. *J Dent* 2017;66:91-101.
36. Zijlstra WP, Bulstra SK, van Raay JJ, et al. Cobalt and chromium ions reduce human osteoblast-like cell activity in vitro reduce the OPG to RANKL ratio, and induce oxidative stress. *J Orthop Res* 2012;30:740-7.
37. Arafa KAO. Comparing the effects of titanium alloy and chrome cobalt in removable partial denture connectors on tooth mobility, bone loss and tissue reaction. *The Saudi Journal for Dental Research* 2016;7(2):112-7.
38. Langauer-Lewowicka H, Pawlas K. Rola kobaltu w ekosystemie – prawdopodobieństwo niepożądanego działania. *Medycyna Środowiskowa - Environmental Medicine* 2012;15(4):139-41.

39. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87.
40. Samelko L, Landgraeber S, McAllister K, et al. Cobalt Alloy Implant Debris Induces Inflammation and Bone Loss Primarily through Danger Signaling, Not TLR4 Activation: Implications for DAMP-ening Implant Related Inflammation. *PLoS One* 2016;11(7):e0160141.
41. Drynda S, Drynda A, Feuerstein B, et al. The effects of cobalt and chromium ions on transforming growth factor-beta patterns and mineralization in human osteoblast-like MG63 and SaOs-2 cells. *J Biomed Mater Res* 2018;106(8):2105-15.
42. Kanaji A, Orhue V, Caicedo MS, et al. Cytotoxic effects of cobalt and nickel ions on osteocytes in vitro. *J Orthop Surg Res* 2014;9:91.
43. Pajarinen J, Lin T, Nabeshima A, et al. Mesenchymal stem cells in the aseptic loosening of total joint replacements. *J Biomed Mater Res* 2016;105:1195-207.
44. Liu G, Wang X, Zhou X, et al. Modulating the cobalt dose range to manipulate multisystem cooperation in bone environment: a strategy to resolve the controversies about cobalt use for orthopedic applications. *Theranostics* 2020;10(3):1074-89.
45. Ignjatović N, Ajduković Z, Savić V, et al. Nanoparticles of cobalt-substituted hydroxyapatite in regeneration of mandibular osteoporotic bones. *J Mater Sci Mater Med* 2013;24(2):343-54.
46. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014;19(2):164-74.
47. Balogh E, Paragh G, Jeney V. Influence of Iron on Bone Homeostasis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(4):107.
48. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr* 2012;51:241-7.
49. Díaz-Castro J, García Y, López-Aliaga I, et al. Influence of Several Sources and Amounts of Iron on DNA, Lipid and Protein Oxidative Damage during Anaemia Recovery. *Biol Trace ElemRes* 2013;155:403-10.
50. Zhao GY, Zhao LP, He YF, et al. A comparison of the biological activities of human osteoblast hFOB1.19 between iron excess and iron deficiency. *Biol Trace Elem Res* 2012;150:487-95.
51. Kim BJ, Lee SH, Koh JM, et al. The association between higher serum ferritin level and lower bone mineral density is prominent in women ≥45 years of age (KNHANES 2008–2010). *Osteoporos Int* 2013;24:2627-37.
52. Xiao W, Beibei F, Guangsi S, et al. Iron overload increases osteoclastogenesis and aggravates the effects of ovariectomy on bone mass. J Endocrinol 2015;226:121-34.
53. Wang X, Chen B, Sun J, et al. Iron-induced oxidative stress stimulates osteoclast differentiation via NF-κB signaling pathway in mouse model. *Metabolism* 2018;83:167-76.
54. Tian Q, Wu S, Dai Z. et al. Iron overload induced death of osteoblasts in vitro: Involvement of the mitochondrial apoptotic pathway. Peer J 2016;4:e2611.
55. Kobylińska A, Kukurba-Setkowicz M,Szulik A, et al. Rola prawidłowego żywienia w okresie ciąży w aspekcie profilaktyki próchnicy zę bów u dziecka i matki. Stanowisko grupy roboczej ds. Profilaktyki stomatologicznej u kobiet w ciąży Polskiego Oddziału Sojuszu dla Przyszłości Wolnej od Próchnicy. *Nowa Stomatol* 2018;23(2):85-90.

Actual. Osteol 2021; 17(1): 45-56.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

REPORTE DE CASOS */ Case Report*

TUMOR PARDO DEL PALADAR, PRESENTACIÓN ATÍPICA DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN ADOLESCENTE. BUENA EVOLUCIÓN Y NORMALIZACIÓN DE LA MASA ÓSEA TRAS PARATIROIDECTOMÍA

Cristina Tau[1,2], Emilia Vaca[2], Gabriel Damiano[3], Florencia Soto[2], Francisco Arakaki[2], Diego Rosso[2]

1. Metabolismo cálcico y óseo. 2. Servicio de Pediatría. 3. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Clínicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es poco frecuente en niños y adolescentes. Hay escasos datos para el manejo de estos pacientes en pediatría. Las glándulas paratiroideas son glándulas endocrinas que secretan hormona paratiroidea (PTH) y regulan el metabolismo del calcio y del fósforo. La sobreexpresión de PTH se llama hiperparatiroidismo, que se clasifica en primario, secundario y terciario. En los adolescentes, 80 a 92% de los hiperparatiroidismos primarios se deben a adenoma paratiroideo. Presentamos el caso clínico de una adolescente con una primera manifestación atípica de HPTP, la presencia de un tumor pardo del paladar, presentación rara de adenoma paratiroideo, acompañado de hipercalcemia, marcada elevación de PTH y varias lesiones óseas.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, tumor pardo, hipercalcemia, adolescente, adenoma paratiroideo.

Abstract

BROWN TUMOR OF THE PALATE, ATYPICAL PRESENTATION OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN AN ADOLESCENT. GOOD EVOLUTION AND BONE MASS NORMALIZATION AFTER PARATHYROIDECTOMY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) in children and adolescents is uncommon. Guidelines for management in pediatric patients are limited. Parathyroid glands are endocrine glands that secrete parathyroid hormone (PTH) and regulate calcium-phosphate metabolism. The overexpression of PTH is called hyperparathyroidism, and is classified as primary, secondary, and tertiary. In adolescents, 80 to 92% of PHPT cases are due to a parathyroid adenoma. We present here a case report of an adolescent with a brown tumor of the palate as the first manifestation of the disease, atypical and rare presentation of parathyroid adenoma in an adolescent. She had hypercalcemia, marked elevation of PTH and bone lesions.

Key words: *primary hyperparathyroidism, brown tumor, hypercalcemia, adolescent, parathyroid adenoma.*

E-mail: cristinatau1@yahoo.com.ar

Introducción

El hiperparatiroidismo se caracteriza por exceso de secreción de hormona paratiroidea (PTH) causado por hiperfunción de una o más glándulas paratiroides. Puede ser primario, secundario o terciario, esporádico o hereditario. El hiperparatiroidismo es secundario cuando las glándulas paratiroideas están estimuladas para producir grandes cantidades de hormona a fin de corregir niveles disminuidos de calcio sérico en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas que derivan en hiperplasia de la glándula paratiroidea, y es terciario cuando el hiperparatiroidismo secundario es de larga data y se vuelve autónomo. También puede ser hereditario, autosómico dominante, en el síndrome de MEN (neoplasia endocrina múltiple).

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es frecuente en adultos pero muy raro en niños y adolescentes. Se calcula que en niños y adolescente se produce en el 5% de todos los casos de hiperparatiroidismo.[1] La incidencia estimada de hiperparatiroidismo primario es de 1 en 200.000-300.000 y una prevalencia de 2-5 casos por 100.000 en la población pediátrica,[2,3] comparada con 1 en 1000 en adultos.[4,5] La distribución es similar en varones y mujeres, a diferencia del adulto, en el cual predominan las mujeres. En los adolescentes, de 80 a 92% se debe a un adenoma único con localización típica, y de 15 a 20% son ectópicos. Mientras que en la mayoría de los adultos es asintomático, en niños y adolescentes es habitualmente sintomático. Lesiones esqueléticas clásicas, quistes óseos, tumores pardos u osteítis quística, y osteopenia ocurren con frecuencia en niños y adolescentes. Los síntomas en los casos graves incluyen polidipsia, poliuria y cólico renal por urolitiasis, acompañados de los hallazgos bioquímicos clásicos de hipercalcemia, hipofosfatemia y niveles elevados de PTH. Los tumores pardos son lesiones infrecuentes de células gigantes causadas por aumento de la remodelación ósea a expensas de la actividad osteoclástica y consecuencia del exceso de secreción de hormona paratiroidea. Se presentan en huesos largos, costillas, clavículas, tibias y pelvis. Es rara la presentación en cabeza y cuello y cuando aparece en estos sitios es común en el maxilar inferior.[6] Presentamos el caso clínico de una adolescente con un tumor pardo del paladar como primera manifestación clínica de hiperparatiroidismo primario.

Caso clínico

Una adolescente de 12 años y 6 meses de edad, proveniente de la ciudad de América, provincia de Buenos Aires, concurrió al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas por una tumoración dolorosa en el paladar de tres meses de evolución (Figura 1). Un mes antes de la consulta había presentado síntomas esporádicos de cefaleas y constipación. En el Servicio de Otorrinolaringología se le realizó una biopsia, cuyo examen anatomopatológico reveló proliferación de dos poblaciones celulares, células mononucleares y células gigantes multinucleadas, lesión gigantocelular compatible con tumor pardo. Con sospecha de hiperparatiroidismo se realizó un laboratorio que mostró hipercalcemia: 13,5 mg/dl, hipofosfatemia: 2,5 mg/dl, fosfatasas alcali-

Figura 1. Tumoración dolorosa en el paladar duro.

parecía desplazar– y tejido paratiroideo hiperfuncionante (Figura 3). Además se visualizaba una imagen osteolítica en el maxilar superior con mayor densidad de partes blandas y leve incremento de la captación, que podría vincularse al tumor pardo, y otra imagen de menor tamaño en el maxilar inferior. Previo al ingreso al hospital, una tomografía por emisión de positrones (PET/TC) de cuerpo entero solicitada por su pediatra mostró una voluminosa lesión lítica localizada en paladar duro con extensión hacia ambos maxilares y fosas nasales, con cambios líticos en maxilar superior, con extensión a partes blandas, lesiones líticas en apófisis espinosa de 2ª cervical, en 8.° arco costal posterior izquierdo, metáfisis proximal de tibia izquierda, lesión endomedular en la metáfisis femoral izquierda, espina ilíaca anteroinferior derecha y sector inferior del trocánter menor femoral izquierdo. Una ecografía renal mostró una imagen compatible con litiasis de 10 mm en el sistema calicial inferior del riñón derecho. La densitometría ósea lumbar y femoral (DPX, Lunar®) reveló marcada disminución de la masa ósea: densidad mineral ósea (DMO) lumbar L2-L4: 0,72 g/cm^2, *z-score* – 2,1, contenido mineral (CMO) L2-L4: 27,6 g, fémur izquierdo DMO: 0,662 g/cm^2, CMO: 19,63 g, *z-score* – 2,38, fémur derecho DMO 0,67 g/cm^2, CMO 19,71 g (Tabla 2).

Figura 3. Imagen del tumor en la centellografía con sestamibi T^{99}.

Tabla 2. Valores de densidad mineral y contenido mineral óseos lumbar y femoral antes y 5 meses después de la paratiroidectomía parcial.

	Columna Lumbar L2-L4			Cuello Femoral		
	DMO g/cm²	Z-score	CMO g	DMO g/cm²	Z-score	CMO g
ANTES DE CIRUGÍA	0,72	-2,1	27,57	0,66	-2,38	19,63
5 MESES DE CIRUGÍA	0,96	-0,2	35,29	1,032	+ 1,0	29,32
% de Aumento	33,3		28	56,4		49,4

Al mes del ingreso con diagnóstico de adenoma paratiroideo se realizó una exploración cervical bilateral endoscópica transoral por abordaje vestibular (TOEPVA), resecando un adenoma paratiroideo inferior derecho y una lobectomía tiroidea derecha de necesidad por no haber plano de clivaje entre el adenoma paratiroideo y el lóbulo tiroideo derecho. El diagnóstico anatomopatológico fue adenoma de células principales de la glándula

paratiroidea inferior derecha de 2 × 1,5 cm, y el parénquima tiroideo sin alteración.

Evolución: el dosaje de PTH previo a la cirugía fue de 1028 pg/ml, el dosaje intraoperatorio fue de 199 pg/ml. La paciente pasó a Unidad de Terapia Intermedia con infusión continua de calcio intravenoso inicialmente de 500 mg en 24 horas y de calcitriol 0,25 µg cada 12 horas, debiendo aumentar luego hasta 10 g/24 horas de calcio intravenoso. Necesitó además correcciones rápidas de gluconato de calcio al 10% a 1 mg/kg según calcemia cada 4 horas. El nadir de calcemia se produjo entre el 8.° y 10.° día (Figura 4). A partir del 2.° día de la cirugía concomitantemente recibió carbonato de calcio oral aportándole 2 g de calcio elemental/día con calcitriol 0,5 µg cada 8 horas. En la Tabla 3 y Figura 4 se muestra la evolución poscirugía. Se suplementó con vitamina D en el posoperatorio inmediato. Permaneció con calcio intravenoso 15 días por hipocalcemia, aunque sin síntomas de tetania. A los 16 días de la cirugía fue dada de alta con calcio oral 2 g/día y calcitriol 0,5 µg cada 8 horas, continuando con calcitriol en descenso y manteniendo el calcio oral durante varios meses. El tiempo prolongado de la suplementación requerida se debió probablemente al desarrollo de "hueso hambiento". Recibió además levotiroxina. A los 5 meses de la cirugía su estado clínico era muy bueno; sin embargo, presentaba sobrepeso (peso: 62,5 kg, *z-score* +2,26) y su talla era de 154 cm, *z-score* +0,75. La densitometría ósea a los 5 meses de la cirugía mostró normalización de la masa ósea lumbar y femoral: DMO L2-L4: 0,96 g/cm^2, *z-score* –0,2, fémur izquierdo DMO 1,032 g/cm^2, CMO: 29,32 g, *z-score* +1,0 (véase Tabla 2 y Figura 5). A los 10 meses de la cirugía, el tumor pardo del paladar se hallaba aún presente si bien de tamaño algo menor y sin producir dolor.

Discusión

El hiperparatiroidismo primario en adolescentes fue estudiado por varios autores;[1,2,5,7-9] entre 77 y 93% de los pacientes de

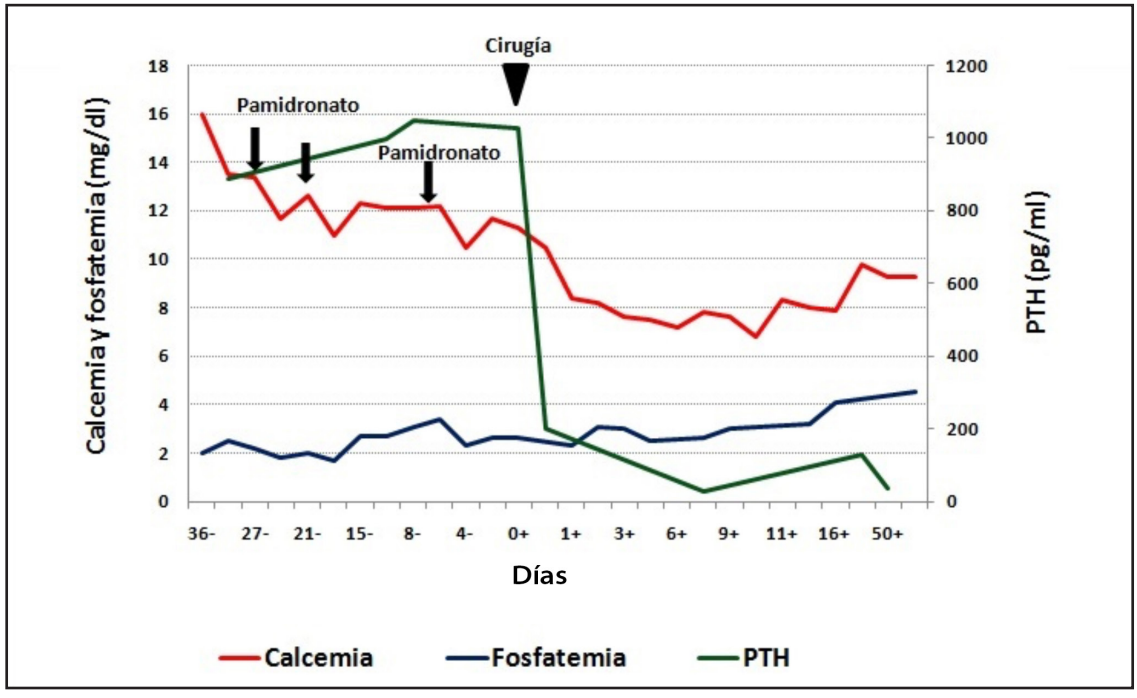


Figura 4. Evolución de calcemia, fosfatemia y PTH antes y después de paratiroidectomía.

Tabla 3. Laboratorio posterior a la cirugía.

EDAD 12 a 5 m	Cirugía	Intra cirugía	Días posquirúrgicos				
			8	10	14	39	50
Calcio (8,8-10,6 mg/dl)	11,3	10,5	7,8	6,8	8,0	9,4	9,3
Fósforo (3,3-5,0 mg/dl)	2,6		2,6	3,1	3,2	5,5	5,9
FAL (<500 UI/L)	743						284
Creatinina (0,40-1,2 mg/dl)							0,39
25OHD (30-60 ng/ml)						18	16
PTH (12-65 pg/ml)	1028	199	28				36
UCa/UCr (<0,21 mg/mg)						0,02	0,04
Tratamiento Ca i.v. Ca oral Calcitriol		10 g/día	500 mg/6 h 0,5 µg/6 h		Stop 500 mg/4 h 0,5 µg/6 h	Vit D 500 mg/6 h 0,5 µg/6 h	Vit D 500 mg/8 h 0,25 µg/12 h

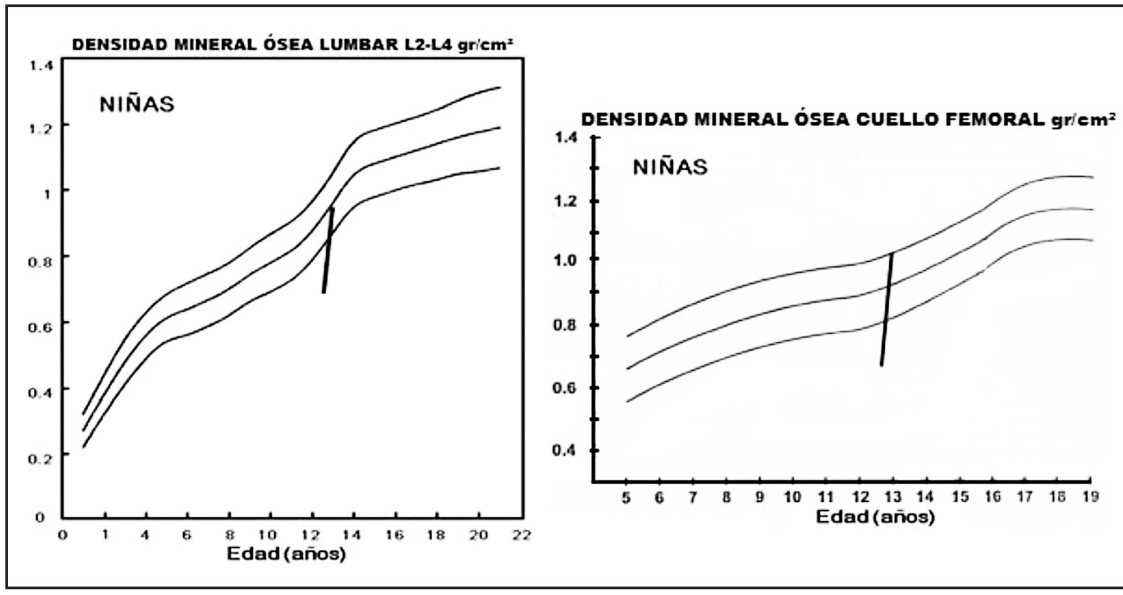


Figura 5. Las imágenes muestran la mejoría de la DMO, 5 meses después de la cirugía.

estos estudios fueron sintomáticos y 30% presentaron lesiones óseas, excepto el estudio de Bhadada y cols. en el que 10 de 14 pacientes (72%) tuvieron lesiones esqueléticas.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario es infrecuente en niños. Fue descripto por primera vez en 1930 en una adolescente de 14 años con adenoma de paratiroides.[10] En una revisión de 230 publicaciones de HPTP en

pediatría, el 80% fueron causados por adenomas y el resto, en su mayoría, fueron hiperplasias (MEN I, IIA) con historia familiar positiva de enfermedad paratiroidea.[11] Un 15% sería causado por hiperplasias y 0,5 a 4% por carcinomas.[12] En un estudio retrospectivo de 20 años de niños y adolescentes con HPTP se observó que la mayoría se debía a un adenoma esporádico, hallándose una alta incidencia, 25%, de adenomas ectópicos frecuentemente intratímicos, pero también traqueoesofágicos, paracarotídeos e intratiroideos.[2]

El adenoma solitario de paratiroides es la causa más común de HPTP en pediatría. A pesar de la rareza, hay evidencia de que el HPTP en niños difiere de aquel del adulto, siendo más sintomático y agresivo; sin embargo, el manejo clínico es similar.[11] Los adolescentes con HPTP tienen síntomas más severos que los adultos.[13] Los niños y adolescentes pueden tener crisis de hipercalcemia y dolor abdominal. El 88% de los HPTP de niños y adolescentes presentan síntomas abdominales en contraste con el 1% en los adultos[14] y los síntomas previos al diagnóstico tienen una duración más breve si se comparan con los de los adultos.[15] La mayor severidad en pediatría se debería a una disminución de la sensibilidad en la retroalimentación negativa del calcio sobre la secreción de PTH y a una incrementada sensibilidad esquelética y renal a la PTH.[1,16]

Los signos bioquímicos son hipercalcemia, hipofosfatemia, niveles elevados de PTH y excreción anormal de calcio en orina. El daño de órgano terminal es frecuente en pacientes pediátricos con HPTP; la incidencia de nefrocalcinosis en niños con adenoma paratirodeo es de 30 a 70% y el compromiso óseo mayor del 80%.[17] Los hallazgos esqueléticos incluyen rarefacción ósea, osteítis quística o tumores pardos, resorción subperióstica de falanges y de la lámina dura, deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral y fracturas patológicas. Entre los signos clínicos puede haber hipotonía y debilidad muscular, también poliuria, polidipsia, dolor abdominal, constipación y cálculos renales. La presencia de nefrolitiasis se halla en 29 a 54% de los pacientes adolescentes. La paratiroidectomía es curativa, y resulta exitosa cuando el dosaje de PTH intraoperatoria disminuye ≥ 50% en diez a quince minutos posterior a la resección del tumor.[18] Una vez removido el adenoma hay una rápida mejoría de los síntomas; sin embargo, como el HPTP generalmente es más severo a esta edad, los niños tienen riesgo significativo de sufrir un síndrome de hueso hambriento (aproximadamente 50%) e hipocalcemia aguda.[16]. Los niveles de calcemia disminuyen por debajo de rangos normales acompañándose a menudo de tetania, y en ocasiones demoran varias semanas hasta alcanzar su normalización. Nuestra paciente presentó signos bioquímicos característicos de HPTP: hipercalcemia, hipofosfatemia y niveles elevados de hormona paratiroidea de 888 pg/ml, unas 14 veces por encima del límite superior normal. Si bien antes del diagnóstico solo refería cefalea y constipación, se evidenciaron también manifestaciones óseas y litiasis renal. En el posoperatorio presentó síndrome de hueso hambriento leve a moderado, logrando normalizar la calcemia a los 15 días de la cirugía. La íntima adherencia del adenoma al lóbulo tiroideo derecho fue importante, y esta se observa frecuentemente en adenomas atípicos y carcinoma de paratiroides; además la clínica de la paciente con PTH muy elevada y tumores pardos múltiples hizo sospechar la presencia de una patología agresiva, por lo que se decidió realizar una lobectomía tiroidea derecha. La presencia de un adenoma atípico se sospecha con enfermedad agresiva y PTH muy elevada. La histología es similar y se diferencia del carcinoma, en ocasiones, porque este presenta metástasis.

Destacamos en nuestra paciente el motivo de consulta extremadamente raro de un tumor pardo voluminoso y doloroso en el paladar duro confirmado por biopsia. Los tumores pardos u osteítis fibrosa quística son infrecuentes como entidad clínica. Hay escasos

trabajos en la literatura de hiperparatiroidismo primario con presentación de tumor pardo como primera manifestación clínica. En la bibliografía encontramos algunas descripciones de tumores pardos óseos como primera manifestación en adolescentes con HPTP[12,19-21], como en adultos jóvenes.[6] Se han descripto tumores pardos de maxilar y de paladar duro como primera manifestación de HPTP en adultos[22,23] y en el paladar de adultos jóvenes.[24,25] No hay trabajos en la literatura sobre tumor pardo del paladar como primera manifestación de HPTP en pediatría.

Los tumores pardos se presentan como una masa de crecimiento lento y dolorosa que puede ser localmente agresiva, pero sin capacidad metastásica. Son lesiones causadas por el exceso de hormona paratiroidea que deriva en rápido aumento de resorción ósea osteoclástica en el hueso cortical. Se confunde con granuloma de células gigantes, metástasis óseas o mieloma múltiple, y otros diagnósticos diferenciales son querubismo y quiste aneurismático óseo. El diagnóstico clínico se basa en la asociación con hiperparatiroidismo, por lo tanto con hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria, hiperfosfaturia y PTH elevada.[24] La incidencia de tumores pardos en el hiperparatiroidismo primario es baja, de 1,5 a 1,7%[19] y la asociación de tumor pardo con adenoma paratiroideo es extremadamente rara durante la adolescencia. La paratiroidectomía es el tratamiento de elección y la normalización de la PTH lleva a disminución de tamaño o desaparición del tumor. En nuestra paciente con diagnóstico confirmado por biopsia e HPTP por hallazgos de laboratorio, radiológicos e historia clínica, la paratiroidectomía normalizó el estado metabólico; sin embargo, el tumor pardo del paladar persistió a 10 meses de la cirugía aunque disminuido en tamaño y sin provocar dolor. Algunos autores han descripto persistencia del tumor pardo hasta 2 años poscirugía.[19]

Existen también diferencias entre el hiperparatiroidismo primario de los niños y el de los adolescentes. La afección ósea con fracturas es más común en los niños, mientras que la litiasis renal es más común en los adolescentes, y la hipercalcemia y la PTH son más elevadas en los niños que en los adolescentes.[26] Aunque la mayoría de niños y adolescentes presentan síntomas asociados a hipercalcemia, nuestra paciente solo presentó cefaleas y constipación en raras ocasiones en los 2 meses previos al diagnóstico. Los niños y adolescentes son más sintomáticos que los adultos.

La ecografía de cuello y la centellografía con sestamibi T^{99} son métodos muy útiles para la localización del adenoma. El sestamibi tiene alta especificidad para localizar también glándulas ectópicas. El diagnóstico definitivo solo es posible con la evaluación clínica, radiológica y los hallazgos bioquímicos. Las imágenes con Tc^{99m} sestamibi son también útiles por la sensibilidad para demostrar glándulas múltiples hiperplásicas; es el método de elección para imágenes de tumores paratiroideos.[27] También se ha descripto la relación entre radiación y adenoma paratiroideo.[28] Nuestra paciente no tuvo antecedente de exposición a radiación**.** En nuestra paciente, el adenoma fue evidenciado por la ecografía de cuello y luego por la centellografía con sestamibi SPECT, mientras que la PET-CT tuvo alto rendimiento en ella detectando múltiples lesiones óseas y de partes blandas.

Las concentraciones de vitamina D reflejan la acción fisiológica de la hormona paratiroidea, principal estímulo para la conversión de 25 hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D.[29] Los niveles de 25 hidroxivitamina D tienden a estar por debajo del límite inferior normal, mientras que la 1,25 dihidroxivitamina D se halla por encima del límite superior normal. La deficiencia de vitamina D se asocia a la agudización del PHPT debido a la pérdida de los efectos regulatorios de la 1,25 dihidroxivitamina D sobre el gen de la PTH.[19] En nuestra paciente, si bien los niveles de 25 hidroxivitamina D prequirúrgicos se hallaban

por debajo del límite inferior normal, se consideraron suficientes para evitar una hipocalcemia grave posoperatoria. La suplementación fue retenida hasta el período posquirúrgico inmediato de manera de no exacerbar la hipercalcemia preoperatoria.

El diagnóstico de adenoma paratiroideo de nuestra paciente fue histopatológico.

La etiología más frecuente de HPTP en pediatría es el adenoma esporádico. En nuestra paciente se buscó excluir HPTH familiar a través de una anamnesis detallada y dirigida realizada a la familia; así también del estudio hormonal en la paciente. Las pruebas genéticas no se realizan rutinariamente en la Argentina; no son de acceso libre ni fácil. Por ello no se ha realizado el estudio genético en nuestra paciente, y su falta es una limitación ya que este puede arrojar información valiosa para el mejor entendimiento de esta entidad tan infrecuente en este grupo etario. Mientras tanto, el seguimiento a largo plazo contribuirá para la detección y manejo de síndromes familiares asociados con la enfermedad hasta la disponibilidad del estudio molecular.

Por último, en los pacientes con HPTP es frecuente hallar disminución de la masa ósea. Aunque el compromiso esquelético es consistente con la acción catabólica de la PTH principalmente en las corticales, las anormalidades también pueden verse en sitios de hueso trabecular como columna y caderas. Estas observaciones llevan a recomendar la evaluación esquelética de los pacientes con HPTP mediante DXA y radiografías de columna vertebral.[30] Luego de la cirugía y remoción del adenoma se ha observado recuperación de la masa ósea en adolescentes al año y a 4 meses de la paratiroidectomía.[31,32] Nuestra paciente presentó una marcada disminución de la masa ósea lumbar y femoral con recuperación a la normalidad 5 meses después de la cirugía.

Conclusión

Se describe un caso de hiperparatiroidismo primario en una adolescente cuyos síntomas fueron causados por el exceso de secreción de hormona paratiroidea a causa de un adenoma de paratiroides. Si bien manifestó escasos síntomas previos de cefaleas y constipación, la presencia de un tumor pardo del paladar como primera manifestación fue determinante para realizar el diagnóstico. La remoción quirúrgica del adenoma normalizó la homeostasis del calcio, fósforo y PTH, así como la masa ósea a los 5 meses y disminuyó el tamaño del tumor pardo de paladar después de la cirugía. Destacamos de este caso clínico que la primera manifestación del adenoma paratiroideo de esta adolescente consistió en el tumor pardo de paladar, lo cual constituye una presentación extremadamente inusual.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr Erich Fradinger (Instituto de Investigaciones Metabólicas) por su colaboración con la medición de CTX en sangre.

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

Recibido: diciembre 2020
Aceptado: mayo 2021

Referencias

1. Hsu S, Levine M. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: The Johns Hopkins Children's Center experience. *J Bone Miner Res* 2002;17:N44-N50.
2. Rampp RD, Mancilla EE, Adzick NS, et al. Single Gland, Ectopic Location: Adenomas are Common Causes of Primary Hyperparathyroidism in Children and Adolescents. *World J Surg* 2020;44:1518-25.
3. Kordahi AM, Newfield RS, Bickler SW, et al. Undescended retropharyngeal parathyroid adenoma with adjacent thymic tissue in a 13-year-old boy with primary hyperparathyroidism *Oxford Medical Case Reports* 2019;12:519-23.
4. Mallet E. Primary Hyperparathyroidism in Neonates and Childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008;69:180-8.
5. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics* 2005;115:974-80.
6. Zou H, Song L, Jia M, Wang L, Sun Y. Brown tumor of multiple facial bones associated with primary hyperparathyroidism A clinical case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e11877.
7. Harman CR, Van Heerden JA, Farley DR, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch. Surg* 1999;134:651-6.
8. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, Behera A, Chanukya GV, Mittal BR. Characteristics of Primary Hyperparathyroidism in Adolescents. *J Pediatric Endocrinol Metabolism* 2008; 21:1147-53.
9. Venail F, Nicollas R, Morin D, et al. Solitary Parathyroid Adenoma: A Rare Cause of Primary Hyperparathyroidism in Children. *Laryngoscope* 2007;117:946-9.
10. Pemberton J de J, Geddie KB. Hyperparathyroidism*. Ann Surg* 1930; 92:202-11.
11. Belcher R, Metrailer AM, Bodenner DL,. Stack Jr. BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:318-22.
12. Aslan S, Bilgici MC, Bernay RF, Aydin HM, Selcuk MB. Parathyroid adenoma presenting with multiple Brown tumors in an adolescent patient. *North Clin Istanb* 2018;5:361-4.
13. Pashtan I, Grogan RH,. Kaplan SP, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2013;29:275-9.
14. Cronin CS, Reeve TS, Robinson B, Clifton-Bligh P, Guinea A, Delbridges L. Primary hyperparathyroidism in childhood and adolescence *J Paediatr Child Health* 1996;32:397-9.
15. Nicholson KJ, McCoy KL, Witchel SF, Stang MT, Carty SE, Yip L. Comparative characteristics of primary hyperparathyroidism in pediatric and young adult patients. *Surgery* 2016;160:1008-16.
16. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012;75:425.34.
17. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, et al. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM* 1996; 89:921-32.
18. Mancilla EE, Levine MA, Adzick NS. Outcomes of minimally invasive parathyroidectomy in pediatric patients with primary hyperparathyroidism owing to parathyroid adenoma: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 2017;52:188-91.
19. Atabek ME, Pirgon O, Sert A, Esen HH. Extensive brown tumors caused by parathyroid adenoma in an adolescent patient. *Eur J Pediatr* 2008;167:117-9.
20. Wang X, Wang M, Zhang J, et al. Humeral brown tumor as first presentation of primary hyperparathyroidism caused by ectopic parathyroid adenomas: report of two cases and review of literature *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:7094-9.
21. Eklioglu BS, Atabek ME, Akyürek N, et

al. Parathyroid adenoma presented with multiple brown tumors and nephrocalcinosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:213-4.
22. Guney E, Yigitbasi O.G, Ozer V, Canoz O. Brown tumor of the maxilla associated with primary hyperparathyroidism. *Auris Nasus Larynx* 2001;28**:**369-72.
23. De Pablos PL, Ramos I, De La Calle H. Brown tumor in the palate associated with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45:719-20.
24. Daniels JS. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:409-13.
25. Scott S N, Graham SM, Sato Y, Robinson RA. Imaging case study of the month. Brown tumor of the palate in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:91-4.
26. Zivaljevic V, Jovanovic M, Diklic A, Zdravkovic V, Djordjevic M, Paunovic I. Differences in primary hyperparathyroidism characteristics between children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2020; 55:1660-2.
27. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetinum-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33:1801-7.
28. Gillis D, Hirsch HJ, Landau H, Schiller M, Lebensart PD, Peylan-Ramu N. Parathyroid adenoma after radiation in an 8-year-old boy. *J Pediatr* 1998; 132:892-3.
29. Garabedian M, Holick MF, DeLuca HF, Boyle IT. Control of 25-Hydroxycholecalciferol Metabolism by Parathyroid Glands. *Proc Nat Acad Sci USA* 1972;69:1673-6.
30. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168-78.
31. Tau C, Viterbo G, Ayarzabal V, Felipe L, Belgorosky A. Rapid Bone Mass Recovery after Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism in a 15-year-old Boy. Bone Abstracts 6th International Conference on Children Bone Health (ICCBH), Rotterdam June 2013; Volume 2 ISSN 2052-1219 (online).DOI:10.1530/boneabs.2.P101.
32. Vanstone MV, Udelsman RD, Cheng DW, Carpenter TO. Rapid Correction of Bone Mass after Parathyroidectomy in an Adolescent with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E347-E350.

Actual. Osteol 2021; 17(1): 57-59.
Internet: http://www.osteologia.org.ar

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito -**en español o en inglés-** debe enviarse por correo electrónico a **actualizaciones@osteologia.org.ar**. Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.
*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

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

Las secciones de la revista son: ***Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.***
Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se sugiere no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión.
Para cualquier tipo de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.

AUTHOR GUIDELINES

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

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript -**in Spanish or in English**- should be submitted by email to **actualizaciones@osteologia.org.ar**. Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.
*Manuscripts that do not conform to **"Actualizaciones en Osteología"** requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

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

The journal sections include: ***Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.***
Original Articles should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. ***Reviews*** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. ***Brief Communications*** and ***Case Reports*** should have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references. *Case Reports* should be divided into Introduction, Clinical Case and Discussion.
For all type of article described previously, a **250-word *Abstract* in Spanish and in English**, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and,

En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).
Para las **Cartas al editor** y **Editoriales** se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se sugiere no incluir más de 10 referencias. **Agradecimientos**: la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifican la autoría se pueden enumerar en este ítem. **Conflicto de intereses**: los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

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

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

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

therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.
In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals).
Letters to the editor and ***Editorials*** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references. **Acknowledgments:** technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

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

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

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

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

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.
Costo de publicación: La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.
Derechos de autor. Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.
Responsabilidades éticas. Cuando se describan experiencias en seres humanos, los autores deberán indicar si los procedimientos realizados siguieron las normas éticas de un comité institucional o regional en la experimentación con seres humanos, y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los autores también enviarán el modelo de consentimiento informado utilizado para el estudio. Cuando se describen experimentos con animales, se debe indicar si se siguieron los lineamientos de un Comité o Consejo sobre el cuidado y uso de animales de experimentación.
Duplicación/publicación redundante. Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito -incluyendo todos los datos, figuras y tablas- no ha sido publicado anteriormente. Además, es responsabilidad de los autores asegurar que el manuscrito no ha sido, ni será, sometido a evaluación por otra revista mientras está bajo revisión por Actualizaciones en Osteología. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

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

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteología is an Open Access Journal.
Page Fees: No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.
Copyright. Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.
Ethical responsibilities. When experiments performed in humans are described, authors must indicate whether the procedures performed followed ethical standards of the (institutional or regional) committee on human experimentation, and in accordance with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. Authors must also send the informed consent model used for the study. When animal experiments are described, it should be indicated whether guidelines of an institution or research council on care and use of laboratory animals were followed.
Duplicate/Redundant Publication. The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript -including all data, figures, tables, and supplementary materials- has not been previously reported or published. Further, it is the responsibility of the corresponding author to ensure that the manuscript has not been, and will not be, submitted to another journal while under review by Actualizaciones en Osteología. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.

A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)