

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 18, Nº 3 - Septiembre/Diciembre 2022

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



Oravil®

VITAMINA D3



LÍNEA ORAVIL: LA MÁS AMPLIA VARIEDAD ACORDE A SU NECESIDAD

Oravil®

VITAMINA D3



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

Oravil® CB

VITAMINA D3 • CÁPSULAS BLANDAS
100.000 UI



Presentación:
Envases
conteniendo
1 y 2 cápsulas
blandas.

Oravil®

GOTAS
VITAMINA D3



Presentación:
Envases
conteniendo
1 frasco gotero
por 6 ml.



TRIP D3

VITAMINA D3
(COLECALCIFEROL) 100.000 UI

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

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

PRIMER BLOQUE

Dra. Alicia Bagur

TEMA:

**Usos clásicos
de la vitamina D**

SEGUNDO BLOQUE

Dra. Lorena Brance

TEMA:

**Últimas publicaciones
de Vitamina D y Diabetes**

TERCER BLOQUE

Dr. Walter Manucha

TEMA:

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

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



INFOGRAFÍA: Vitamina D y sistema inmune

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

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





LUNAR®

enCORE

Nueva Versión 18



3D-SHAPER

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



0810-333-6978

WhatsApp: +54 9 11-4164-4482

Web: www.osteomedical.com.ar

Mail: ventas@osteomedical.com.ar

 **osteomedical**
Densitometría Ósea

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral



*Valle de la Luna de Jujuy,
también llamado Valle de Marte por sus colores rojizos,
ubicado a 5 km del poblado de Cusi Cusi, en la puna jujeña.
Autora: María Josefina Pozzo*

VOL. 18, Nº 3

septiembre /diciembre 2022

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

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

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. 18, Nº 3

septiembre / diciembre 2022

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

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

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, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

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

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

Scope

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

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

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

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

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

EDITORES RESPONSABLES

Virginia Massheimer

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

Fernando Saravi

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

EDITORAS ASOCIADAS

Silvina Mastaglia

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

Gabriela Picotto

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

Lilian I. Plotkin

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

María Josefina Pozzo

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

EDITOR ASOCIADO SENIOR

Julio Ariel Sánchez

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Patricia Mandalunis

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

COORDINACIÓN EDITORIAL

Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

CORRECCIÓN DE TEXTOS

Prof. María Isabel Siracusa

CUERPO EDITORIAL

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

Ricardo A. Battaglini

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

Teresita Bellido

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

Lucas R. M. Brun

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

David Burr

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

Marilia Buzalaf

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

Jorge B. Cannata Andía

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

Haraldo Claus Hermberg

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

Gustavo Duque

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

Adriana Dusso

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

Pedro Esbrit

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

José Luis Ferretti

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



Ana María Galich

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

Diana González

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

María Luisa Gonzalez Casaus

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

Arancha R. Gortázar

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

Nuria Guañabens

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

Suzanne Jan de Beur

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

Patricia Jaurez Camacho

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

Carlos Mautalen

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Michael McClung

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

José Luis Millán

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

Armando Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

Beatriz Oliveri

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

Luisa Carmen Plantalech

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

Hans L Porias Cuéllar

Nuevo Sanatorio Durango. México.

Rodolfo Puche

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

Alfredo Rigalli

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

Emilio Roldán

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

Ana Russo de Boland

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

Helena Salerni

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

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

Nori Tolosa de Talamoni

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

José R. Zanchetta

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

Susana Zeni

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

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2022-2023**

Presidente

Dra. Gabriela Picotto

Vicepresidente

Dra. Lorena Brance

Secretaria

Dra. Valeria Rodriguez

Tesorera

Dra. María Angélica Rivoira

Vocales

Dra. Gabriela Díaz de Barboza

Dr. Antonio D. Mc Carthy

Dra. María Josefina Pozzo

Dra. María Diehl

Dra. Silvina Mastaglia

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Cielo Maher

Dra. Vanesa Longobardi

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 18, Nº 3, septiembre / diciembre 2022

ÍNDICE**EDITORIAL / Editorial**

100 años de la Vitamina D*100 years of Vitamin D***Comité Editorial****146****ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

Factores asociados con rigidez de las articulaciones del hombro y la cadera en adultos mayores*Factors associated with stiffness of the shoulder and hips joints in the elderly***Andrea J. Vaca Morocho, Rosmy A. Suri Ochoa, Doris A. Sarmiento Altamirano****147****ACTUALIZACIONES / Review**

La accidentada historia del descubrimiento de la vitamina D, en su primer centenario*The checkered history of the discovery of vitamin D, in its first centenary***Fernando D. Saraví, Jorge H. Wilches Visbal****157****Síndrome metabólico, metformina y hueso***Metabolic syndrome, metformin and bone***Nahuel E. Wanionok, Antonio D. McCarthy****169****REPORTE DE CASOS / Case Report**

Crisis hipercalcémica, presentación inusual de adenoma paratiroideo: reporte de 2 casos*Hypercalcemic crisis, unusual presentation of parathyroid adenoma***Delia R. Martínez Turizo, Enrique Armella, María Josefina Bomarito, Magdalena Rey, Juan Manuel Fernández Vila, María Josefina Pozzo, María Pía Lozano Bullrich****183****Displasia Ósea Esclerosante en paciente adulto sin diagnóstico previo; presentación de un caso***Bone sclerosing dysplasia in an adult patient without previous diagnosis, a case report***Carina Colombo Berra, Sebastián Landa, Federico Baldoma, Juan Ferrer, Ana Inés González Iraola, Sebastián Bruera, Eugenia Poli, Mariano Cabrini, Analía Algañara****192****ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index****197****INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines****200**

EDITORIAL / *Editorial***100 AÑOS DE LA VITAMINA D**

Hace más de dos siglos, las madres y abuelas sabían que una cucharada sopera diaria de aceite de hígado de bacalao podía prevenir el raquitismo, enfermedad descrita por antiguos griegos y romanos que provocaba deformidades óseas en la infancia. Pero fue recién en 1922 cuando la ciencia le puso nombre a la sustancia que permitía que los niños crecieran con huesos sanos y fuertes. Las investigaciones de Elmer McCollum y sus colaboradores fueron las responsables de identificar a esa sustancia antirraquítica con propiedad específica de regular la formación ósea: la **vitamina D**.

La relación entre la vitamina D y la AAOMM se estableció desde los inicios de nuestra sociedad, a principios de la década de los 80. Cabe recordar que cuatro de los socios fundadores de nuestra entidad, los doctores Rodolfo Puche, Carlos Mautalen, Fernando Cañas y Ricardo Boland se vincularon entre sí atraídos por el denominador común de sus investigaciones de aquella época orientadas al estudio del entequo seco, calcinosis que afectaba al ganado bovino debido a la ingestión de la hierba rizomatosa *Solanum glaucophyllum*, conocida vulgarmente como duraznillo blanco. Con el tiempo se determinaría que la enfermedad era consecuencia de una hipervitaminosis D de origen vegetal, debido a la presencia de una elevada concentración de calcitriol en las hojas de la planta.

Desde que *Actualizaciones en Osteología* se constituyó como órgano oficial científico de la AAOMM, la transmisión de los avances en el conocimiento sobre la vitamina D representa uno de los ejes editoriales de nuestra revista. Esta difusión comprende trabajos originales, o de revisión, referidos a las acciones clásicas de la vitamina D sobre el metabolismo óseo y mineral, así como también a los efectos más novedosos tales como acciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antitumorales, tanto desde una perspectiva básica como clínica y/o traslacional.

Como homenaje a los 100 años de su descubrimiento, en el presente número y en los subsiguientes, los artículos relacionados con la vitamina D incluirán el logo que se encuentra ubicado en la parte superior de este editorial. Es de destacar que el diseño del logo estuvo a cargo de la Lic. Diana Winter, a quien agradecemos públicamente la generosidad de haber puesto a nuestra disposición su experiencia profesional de manera *ad honorem*.

Comité Editorial

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

FACTORES ASOCIADOS CON RIGIDEZ DE LAS ARTICULACIONES DEL HOMBRO Y LA CADERA EN ADULTOS MAYORES

Andrea J. Vaca Morocho^{1*}, Rosmy A. Suri Ochoa², Doris A. Sarmiento Altamirano³

1. Libre ejercicio. Ecuador.

2. Unidad educativa Particular "San Gerardo". Ecuador.

3. Hospital José Carrasco Arteaga. Ecuador.

Resumen

Introducción: mantener el nivel adecuado de flexibilidad en la edad adulta es importante para realizar las actividades básicas de la vida diaria; sin embargo, esta puede verse afectada negativamente por distintos factores, como el sedentarismo, la artrosis, la diabetes y el estado emocional.

Objetivo: analizar la prevalencia de la rigidez en las articulaciones del hombro y coxofemoral, con factores asociados en los adultos mayores de la ciudad de Cuenca, Ecuador.

Metodología: estudio analítico transversal con una muestra de 160 adultos mayores de las residencias geriátricas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. La información se recolectó aplicando dos tests que valoran la flexibilidad, incluidos en la batería *Senior fitness test* (SFT): el *Back scratch* (TBS) y el test *Chair sit and reach* (TCSAR), para valorar el grado de rigidez de las articulaciones del hombro y coxofemoral. El nivel de actividad física se evaluó utilizando el test *Rapid Assessment of Physical Activity* (RAPA), y se utilizaron el test Yesavege

para valorar el grado de depresión y la historia clínica de cada paciente, para conocer antecedentes de diabetes mellitus o artrosis. Se analizaron los datos con el programa SPSS versión 20.0®, por medio de medidas de frecuencia, dispersión, análisis bivariado (OR, IC, valor P).

Resultados: se evidenció la inactividad física como factor de riesgo importante para padecer rigidez de articulación del hombro $p=0,023$, articulación coxofemoral $p<0,001$; además, la artrosis como factor de riesgo para rigidez en miembros superiores. La prevalencia de rigidez articular fue de 40,6% en miembros inferiores y el 70,6% en los miembros superiores.

Conclusión: los hallazgos de esta investigación corroboran que la inactividad física puede llevar a la pérdida progresiva de la flexibilidad en adultos mayores, con disminución en el rango de movimiento articular y limitación funcional.

Palabras clave: flexibilidad, rango de movimiento articular, adulto mayor, actividad física.

*E-mail: andreavm391@gmail.com



Abstract

FACTORS ASSOCIATED WITH STIFFNESS OF THE SHOULDER AND HIPS JOINTS IN THE ELDERLY

Introduction: maintaining the appropriate level of flexibility in adulthood is important to carry out the basic activities of daily life; however, this can be negatively affected by different factors, such as a sedentary lifestyle, osteoarthritis, diabetes and emotional state.

Objective: to analyze the prevalence of stiffness in the shoulder and coxofemoral joints, with associated factors in older adults in the city of Cuenca, Ecuador.

Methodology: cross-sectional analytical study with a sample of 160 older adults from nursing homes in the city of Cuenca. The information was collected by applying two tests that assess flexibility, included in the senior fitness test (SFT) battery: the back scratch (TBS) and the chair sit and reach test (TCSAR), to assess the degree of stiffness of the knee joint, shoulder and coxofemoral. The

level of physical activity was evaluated using the Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) test, the Yesavege test was used to assess the degree of depression and the clinical history of each patient to determine a history of diabetes mellitus or osteoarthritis. The data were analyzed with the SPSS version 20.0 program, through measures of frequency, dispersion, and bivariate analysis (OR, CI, P value).

Results: physical inactivity was evidenced as an important risk factor for shoulder joint stiffness $p=0.023$, coxofemoral joint $p=<0.001$; in addition, osteoarthritis as a risk factor for stiffness in the upper limbs. The prevalence of joint stiffness was 40.6% in the lower limbs and 70.6% in the upper limbs.

Conclusion: the findings of this research corroborate that physical inactivity can lead to progressive loss of flexibility in older adults, with decreased range of joint movement and functional limitation.

Key words: flexibility, range of joint movement, elderly, physical activity

Introducción

Ecuador no queda exento de la transición epidemiológica que se observa en todo el mundo caracterizada por el aumento de la población geriátrica, considerando adulto mayor a toda persona de 65 años en adelante, con mayor connotación desde el año 2010, cuando se evidencia un aumento del 6% y se prevé un crecimiento del 10,1% para el año 2030.^{1,2}

Envejecer determina cambios fisiológicos, psicológicos, sociales, entre otros; entre las alteraciones fisiológicas se destaca la limitación física, que se acompaña de deterioro generalizado del sistema musculoesquelético, especialmente de la flexibilidad, provocando como consecuencia cierto grado de

rigidez articular, lo que conlleva la pérdida de adaptabilidad, deterioro funcional y eventual muerte.³⁻⁵

La flexibilidad es una característica física necesaria para el funcionamiento del organismo. Araujo⁶ la define como amplitud máxima de movimiento pasivo, eliminando así la influencia de variables como fuerza muscular, coordinación motora y motivación individual. Se va condicionando por diversos factores modificables y no modificables como sedentarismo, fenotipo sexual y alteraciones en las estructuras anatomofuncionales articulares, consecuencia de ciertas patologías, por ejemplo: la artrosis o la diabetes, el estado emocional de la persona y la extensibilidad muscular.^{7,8}

La antropometría es un factor de riesgo controvertido, pues varios estudios indican que esta podría no influir sobre la flexibilidad articular.⁹⁻¹¹

Por lo tanto, existen factores en los cuales se puede trabajar y de esa manera ayudar a mejorar la flexibilidad, la cual –no obstante– seguirá sufriendo la influencia de los factores multidimensionales a lo largo de la vida del individuo, para así evitar la rigidez articular, que se considera perjudicial para la salud y la calidad de vida de las personas mayores, ya que causa gran impacto comunitario/social, originando un problema de salud pública. Se ha determinado que las alteraciones en la flexibilidad conducen a la fragilidad en el paciente geriátrico.^{12,13}

Este estudio tuvo como finalidad analizar la prevalencia de la rigidez de las articulaciones del hombro y coxofemoral y sus factores asociados como: el sexo, la edad, la inactividad física y patologías como la diabetes y artrosis, en los adultos mayores de los centros geriátricos de la ciudad de Cuenca, Ecuador,

en el año 2018, para mejorar la calidad de vida de este grupo etario, mediante intervenciones futuras en los factores modificables.

Metodología

Estudio analítico transversal que se desarrolló con 160 voluntarios mayores de 65 años de los centros geriátricos existentes en la ciudad de Cuenca, desde febrero hasta abril del año 2018, detallados en la Tabla 1.

Se estableció un universo de 614 participantes y con un error muestral del 5% se calculó una muestra de 160. Como requisito de ingreso a la investigación, los pacientes debían tener una edad mínima de 65 años; como criterio de inclusión se consideró a pacientes con un desarrollo cognitivo adecuado, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado, sin limitaciones físicas que les impidieran la realización de los tests. Se excluyó a pacientes expuestos a ejercicio y cansancio previamente, con amputación de alguna de las extremidades inferiores o superiores, con discapacidades

Tabla 1. Población de adultos mayores de los centros geriátricos de estudio.

Centro Gerontológico	n=614
Centro Gerontológico MIEEspacio	113
Hogar Cristo Rey	150
Casa Hogar Miguel León	57
Centro Gerontológico María Reina de la Paz	93
Centro Gerontológico Santa Teresa de Monay	25
Comunidad Geriátrica Nueva Esperanza	30
Centro Geriátrico Los Jardines	30
Fundación Gerontológica Plenitud	25
Asociación de la tercera edad San José del Vecino	40
Centro Geriátrico Abuelandia	4
Casa del Abuelo	7
Fundación Santa Ana	39
Centro Geriátrico Años Dorados	15
Residencia Geriátrica San Andrés	20



sensoriales: ceguera y sordera, con hemiplejias o paraplejias y a adultos mayores en silla de ruedas.

Se valoró la flexibilidad en las articulaciones del hombro y coxofemoral, ya que son áreas importantes donde el rango de amplitud de movimiento establece la funcionalidad de las personas mayores. Se utilizaron dos tests incluidos en la batería de pruebas SFT: el *Back scratch* para valorar el tren superior y el test *Chair sit and reach* para valorar el tren inferior, establecidos por Rikli y Jones,¹⁴ con una fiabilidad (TCSAR: $r=0,95$, TBS: $r=0,96$). Para su realización se siguieron los protocolos y procedimientos establecidos por las autoras. Se informó a los adultos mayores sobre las pruebas que se iban a realizar por medio de una ejemplificación, se hizo calentamiento previo con una caminata de 3 minutos y ejercicios de estiramiento, y se procedió a la aplicación de las pruebas con su consiguiente puntuación y registro de datos. Las pruebas fueron aplicadas por dos evaluadoras con conocimientos de ellas durante varios meses, tomadas siempre por la mañana, en los centros geriátricos respectivos, utilizando un área condicionada para su desarrollo, con los materiales requeridos (silla con altura de 43 cm, regla de 46 cm).¹⁴

Para valorar el nivel de actividad física se utilizó la escala RAPA,¹⁵ cuestionario que consta de 9 ítems de fácil comprensión, utiliza imágenes para representar las actividades físicas y requiere poco tiempo para su aplicación. Califica al grupo de estudio en sedentario, poco activo, poco activo regular ligero, poco activo regular y activo. Para valorar el nivel de depresión se aplicó el test de Yesavage,¹⁶ que consta de 15 ítems y categoriza a los investigados como: normal, depresión leve y moderada. Por medio de la historia clínica de cada paciente se conocieron los antecedentes de diabetes mellitus y artrosis.

El análisis de los datos se realizó a través del programa SPSS 20.0® utilizando un intervalo de confianza del 95%. Se elaboró

un análisis descriptivo de las variables de la muestra, obteniendo los máximos, mínimos y desvíos estándar; además se realizó un análisis bivariado (OR, IC, valor p) y el nivel de significancia fue de $p<0,05$.

Una vez informados sobre los objetivos y alcances de la investigación, se firmaron los respectivos consentimientos, que fueron aprobados por el Comité de Bioética en Investigación del área de la salud de la Universidad de Cuenca. La identidad de los participantes fue preservada en anonimato y se usaron los datos únicamente con fines investigativos, respetando las normas de ética anunciadas en la Declaración de Helsinki.

Resultados

La edad promedio fue de $76,71 \pm 7,41$ años, con una edad mínima de 65 años y máxima de 94 años. Predominó el sexo femenino con el 74,4% (Tabla 2).

Se evaluó la flexibilidad de las articulaciones coxofemoral y del hombro. En la población estudiada, la prevalencia de rigidez articular fue del 40,6% en miembros inferiores y alcanza el 70,6% en miembros superiores (Tabla 3).

Se usaron los valores normativos de los tests TBS Y TCSAR, para valorar la rigidez de las articulaciones de hombro y cadera. Se realizó una dicotomización de la edad considerando a los pacientes menores de

Tabla 2. Características de la población de estudio según edad y sexo.

Variable	n=160	%
Sexo		
Masculino	41	25,60
Femenino	119	74,40
Edad		
65 a 79	97	60,6
80 y más	63	39,4

Tabla 3. Prevalencia de rigidez articular.

Variable	Rigidez articular			
	Sí		No	
	n	%	n	%
Miembros inferiores	65	40,6	95	59,4
Miembros superiores	113	70,63	47	29,4

75 años como adulto mayor maduro y a los mayores de 75 como adulto mayor, según la Asociación Internacional de Psicogeriatría. La media de los tests de rigidez es superior en los pacientes mayores de 75 años tanto en miembros superiores como inferiores, y, en el caso de los miembros superiores, es estadísticamente significativo, es decir que la mayor edad está directamente relacionada con una mayor prevalencia de rigidez (Tabla 4).

Como se puede observar en la Tabla 5, el fenotipo sexual no es un factor de riesgo para padecer de rigidez articular tanto en hombres como en mujeres: OR= 1,399 (0,621-3,149) $p=0,416$; OR= 0,515(0,240-1,106) $p=0,086$ (Tabla 5).

Al relacionar los factores asociados a la presencia de rigidez articular en miembros inferiores, se observó que la depresión no es un factor de riesgo estadísticamente significativo con un OR= 2,06 (0,914-4,643), con una

Tabla 4. Prevalencia de rigidez articular según edad.

Rigidez articular	Edad		
Miembros inferiores	Menores de 75 años	Media (DS)= -5,14	$p= 0,05$
	Mayores de 75 años	Media (DS)= -8,54	
Miembros superiores	Menores de 75 años	Media (DS)= -19,82	$p= 0,03$
	Mayores de 75 años	Media (DS)= -26,29	

Tabla 5. Rigidez articular y su relación con el fenotipo sexual.

Variable demográfica	Rigidez articulación del hombro				
	Sí		No		
	n	%	n	%	
Sexo					OR= 1,399 IC 95 (0,621-3,149) $p= 0,416$
Femenino	82	72,6	37	78,7	
Masculino	31	27,4	10	21,3	
					Rigidez articulación coxofemoral
Femenino	53	81,5	66	69,5	OR= 0,515 IC 95 (0,240-1,106) $p= 0,086$
Masculino	12	18,5	29	30,5	



prevalencia de rigidez de 24,6%. De igual forma, en pacientes con diabetes con una prevalencia de 21,5%, OR= 1260 (0,571-2,777) y artrosis con una prevalencia de 30,8% OR= 0,963 (0,487-1,904) (Tabla 6).

Se observó que los pacientes con artrosis

muestran una rigidez mucho más marcada en los miembros superiores y el riesgo en los adultos mayores con artrosis es 2,4 veces más alto de tener rigidez en esa zona del cuerpo, relación que resultó ser estadísticamente significativa ($p= 0,033$), OR= 2,404 (1,057-5,468) (Tabla 7).

Tabla 6. Relación de los factores asociados con la presencia de rigidez articular en miembros inferiores.

Variable	Rigidez inferior				Estadígrafo
	Sí		No		
	n	%	n	%	
Depresión					
Sí	16	24,6	13	13,7	OR= 2,06 IC 95 (0,914-4,643) p= 0,078
No	49	75,4	82	86,3	
Diabetes mellitus 2					
Sí	14	21,5	17	17,9	OR= 1,260 IC 95 (0,571-2,777) p= 0,567
No	51	78,5	78	82,1	
Artrosis					
Sí	20	30,8	30	31,6	OR= 0,963 IC 95 (0,487-1,904) p= 0,914
No	45	69,2	65	68,4	

Tabla 7. Relación de los factores asociados con la presencia de rigidez articular en miembros superiores.

Variable	Rigidez superior				Estadígrafo
	Sí		No		
	n	%	n	%	
Depresión					
Sí	24	21,2	5	10,6	OR= 2,265 IC 95 (0,808-6,351) p= 0,113
No	89	78,8	42	89,4	
DM2					
Sí	21	18,6	10	21,3	OR= 0,845 IC 95 (0,363-1,965) p= 0,695
No	92	81,4	37	78,7	
Artrosis					
Sí	41	36,3	9	19,1	OR= 2,404 IC 95 (1,057-5,468) p= 0,033
No	72	63,7	38	80,9	

La poca actividad física y el sedentarismo resultaron ser un factor de riesgo importante para sufrir rigidez de las articulaciones en los miembros inferiores y superiores con una prevalencia de 89,2% y 91,2%, respectivamente, en miembros inferiores OR= 2,801 (1,127-6,962), p= 0,023; en miembros superiores OR= 8,319 (3,495-19,803), p= <0,001. Los adultos sedentarios tienen 1,8 veces más riesgo de padecer rigidez en miembros inferiores y 7,3 veces más riesgo de padecer rigidez en miembros superiores, resultado altamente significativo (Tabla 8).

Discusión

Los resultados de este estudio son consistentes con otras investigaciones sobre la relación entre la inactividad física y la disminución de la flexibilidad en los adultos mayores. Matos¹⁷ indica que la inactividad física conduce al deterioro significativo en los niveles de flexibilidad y rango de movimiento de los pacientes mayores institucionalizados. García¹⁸ concluye que la discapacidad de los adultos mayores está influenciada por la actividad física y el sedentarismo. Lee¹⁹ valoró a pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla que presentaban limitación funcional y concluyó que el sedentario se asocia significativamente con una función física más deficiente.

Valdés-Badilla²⁰ señala que la flexibilidad

de la articulación del hombro está por debajo de los niveles de referencia en los adultos mayores, tanto en hombres como en mujeres, datos que concuerdan con este estudio, en el cual se evidenció que la flexibilidad de miembros superiores disminuyó más que en miembros inferiores.

Calderón²¹ realizó en Cuba un estudio en 113 mujeres entre los 60 y 85 años, en el que evaluó la condición física funcional, incluyendo la flexibilidad, por medio del SFT, y obtuvo resultados de mejor flexibilidad en miembros superiores en comparación con los miembros inferiores.

De igual forma, Benavides-Rodríguez²² en el año 2019 llevó a cabo una investigación en 253 adultos mayores institucionalizados y obtuvo una disminución en la flexibilidad del 42% en miembros inferiores y 16% en miembros superiores. Esta indica que existe disminución de la flexibilidad en el adulto mayor pero, contrariamente a otras investigaciones, registró mayor disminución en miembro inferior.

Otro análisis realizado por Quintero-Cruz²³ a 2850 personas mayores de 60 años en Tunja y Barranquilla demostró que existe pérdida de la flexibilidad del tren superior e inferior en adultos mayores, valorando variables socio-demográficas, y concluyó que una condición física adecuada en el adulto mayor favorece su funcionalidad.

Tabla 8. Relación de la actividad física con la rigidez articular en miembros superiores e inferiores.

Factores asociados	Rigidez inferior					Rigidez superior				
	Sí		No			Sí		No		
Actividad Física	n	%	n	%		n	%	n	%	
Activos	7	10,8	24	25,3	OR= 2,801 IC 95 (1,127-6,962) p= 0,023	10	8,8	21	44,7	OR= 8,319 IC 95 (3,495-19,803) p= <0,001
Poco activos o sedentarios	58	89,2	71	74,7		103	91,2	26	55,3	



Matos-Duarte²⁴ concuerda con los resultados obtenidos, al comparar la flexibilidad en los adultos mayores y el nivel de actividad física, con la participación de 54 adultos mayores físicamente activos y un grupo de 19 mayores institucionalizados e inactivos. Se evaluó la flexibilidad con los tests TBS y TCSAR, concluyendo que existen diferencias significativas entre la flexibilidad del grupo activo y el inactivo tanto para el test TBS ($p < 0,001$) como para el TCSAR ($p < 0,001$), evidenciando la importancia del estilo de vida activo sobre el desempeño de la flexibilidad.

Lima²⁵ aplicó el mismo test de flexibilidad del SFT, en 233 personas mayores y llegó a la conclusión de que se obtuvo una mayor flexibilidad del tren inferior a favor del grupo más activo comparado con el menos activo; esto, por lo tanto, que la inactividad física es un riesgo para la aparición de rigidez articular.

En el año 2012, Santos²⁶ evaluó la actividad física y el sedentarismo en un total de 117 hombres y 195 mujeres, de 65 a 103 años de edad, relacionándolos con la batería SFT. Se concluyó que el sedentarismo y la inactividad física tienen influencia sobre la flexibilidad. Se observó que los adultos mayores con conductas sedentarias presentaban valores inferiores de flexibilidad de miembros inferiores, mientras que aquellos con menos conductas sedentarias manifestaron mejor estado físico funcional.

En 2013, Gouveia²⁷ investigó a 802 adultos mayores y halló un mejor nivel de flexibilidad para miembros inferiores por medio del test TCSAR en pacientes con niveles altos ($M = -1,11$) y moderados de actividad física ($M = -0,17$), comparados con participantes inactivos ($M = -5,79$). En cambio, para miembros superiores, valorados por medio la prueba TB, los pacientes con niveles altos de actividad ($M = -16,31$) obtuvieron una puntuación significativamente mejor que el grupo con nivel de actividad física moderado ($M = -17,61$) y bajo ($M = -20,78$).

Vaca²⁸ realizó un estudio en adultos mayo-

res, a los que se les aplicó un programa de actividad física, y lo comparó con un grupo inactivo, valorando indicadores como la flexibilidad. Concluyó que se mejoran los indicadores físicos, entre ellos la flexibilidad, si se practica actividad física. Los resultados obtenidos en los diferentes estudios y el presente indican la importancia de la práctica de actividad física sobre la flexibilidad en la población adulta mayor.

Este estudio no valoró la antropometría de los pacientes, que es un factor discutido. Alter⁹ y Arregui¹⁰, realizando estudios por separado, indican que no se puede establecer una correlación entre superficie corporal, piel y peso con la flexibilidad. Correa Bautista y cols.¹¹ indican que aún existe mucha divergencia bibliográfica sobre la relación de la antropometría y la flexibilidad articular. Delgado-Martín y cols.¹² concluyen que los valores de flexibilidad no son influenciados por las variables antropométricas y que el índice de fuerza no se correlaciona con el valor del test *Sit and reach*.

En relación con las limitaciones del estudio, no fue posible contar con un grupo de control ni se pudo valorar el grado de compromiso articular debido a que se necesita para ello un equipo de radiografía o estudios radiográficos previos, lo cual no estaba a disposición de todos los centros geriátricos. Sin embargo, se recomienda realizar investigaciones locales que valoren la flexibilidad en el adulto mayor, ya que existen muy pocos estudios sobre el tema.

Conclusiones

En la población de estudio se concluye que hay disminución de la flexibilidad en la articulación del hombro, relativamente mayor que en la articulación coxofemoral. Además, la mayoría de edad está directamente relacionada con una mayor prevalencia de rigidez. El fenotipo sexual no fue un factor de riesgo para la pérdida de la flexibilidad articular. La inactividad física es un factor de riesgo importante para el desarrollo de rigidez articular en

los adultos mayores tanto en miembros superiores como inferiores. La artrosis resultó ser un factor de riesgo para padecer rigidez de la articulación del hombro. Comorbilidades como la diabetes y la depresión no resultaron ser factores de riesgo estadísticamente significativos.

Aspectos bioéticos

El presente trabajo se realizó bajo el consentimiento informado del paciente, con total confidencialidad. Aprobado previamente por el Comité de Bioética en Investigación del

área de la salud de la Universidad de Cuenca (COBIAS UCuenca).

Contribución de los autores. Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción, revisión y modificaciones.

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

Recibido: enero 2023

Aceptado: abril 2023

Referencias

1. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Observatorio Demográfico (2019, Feb 18) <https://www.cepal.org/es/publicaciones/45198-observatorio-demografico-america-latina-caribe-2019-proyecciones-poblacion>.
2. Forttes P. Demanda por servicios de atención a la dependencia. En: Banco Internacional de Desarrollo (eds). Envejecimiento y atención a la Dependencia en Ecuador, Ecuador 2020, p 81.
3. Kirkwood T. Why and how are we living longer?: *Exp Physiol* 2017;102(9):1067-74.
4. Tomás M, Galán-Mercant A, Carnero E, Fernandes B. Functional capacity and levels of physical activity in aging: a 3-year follow-up. *Front Med* 2018; 4:244.
5. Salazar-Barajas M, Lillo Crespo M, Hernández Cortez P, et al. Factors Contributing to Active Aging in Older Adults, from the Framework of Roy's Adaptation Model. *Invest Educ Enferm* 2018;36(2):e08.
6. Araujo C. Introducción a la flexibilidad. En: Araujo C (eds). Flexitest: El método de evaluación de la flexibilidad. Badalona, España: Paidotrobo; 2005. p. 3-46.
7. Fabre J, Wood R, Cherry K, et al. Age-related Deterioration in Flexibility is Associated with Health related Quality of Life in Nonagenarians. *J Geriatr Phys Ther* 2007;30(1):16-22.
8. Oteo Álvaro Á. Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 2021;28(1):11-17.
9. Alter M. Factores relacionados con la flexibilidad y el estiramiento. En: Alter M (ed.). Los estiramientos: Bases científicas y desarrollo de ejercicios. Barcelona: Paidotribo; 2004. pp. 11-239.
10. Arregui J, Martínez V. Estado actual de las investigaciones sobre la flexibilidad en la adolescencia. *Rev.int.med.cienc.act.fis.deporte* 2001;1(2):127-35.
11. Correa J, Gámez E, Ibáñez M, Rodríguez K. Aptitud física en mujeres adultas mayores vinculadas a un programa de envejecimiento activo. *Rev Univ Ind Santander* 2011;43(3):263-70.
12. Delgado-Martín J, Garoz I, Miguel F, Matínez, V. Antropometría y fuerza, su influencia sobre el test sit and reach. *Rev Int Med Cienc Act Fís Deporte* 2020; 20(78): 369-80.



13. Belaúnde-Clausell A, Lluís-Ramos G, Bestard-Pavón L. Fragilidad en ancianos hospitalizados en un servicio de medicina interna. *Rev Med Militar* 2019;48(4):723-35.
14. Vagetti G, Barbosa V, de Oliveira V, et al. Functional fitness in older women from southern Brazil: normative scores and comparison with different countries. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum* 2015;17(4):472-84.
15. Rikli R, Jones J. The senior fitness test. En: Tocco A, Maurer K, Cox K (eds). *Senior Fitness Test Manual*. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2012. pp p: 2-114.
16. Topolski T, LoGerfo J, Patrick D, Williams B, Walwick J, Patrick M. The rapid assessment of physical activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006;3(4):A118.
17. Méndez Chacón E. Evaluación psicométrica de la escala de depresión de Yesavage en adultos mayores latinoamericanos: Estudios SABE y CRELES. *Interdisciplinaria* 2021;38(2):103-15.
18. Matos M, Martínez V, Sanz I, Berlanga L. Functional flexibility in institutionalized sedentary older adults. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2021; 23:e73816.
19. García C, Meneguci J, Sasaki J, Tribess S, Virtuoso J. Physical activity, sedentary behavior and functionality in older adults: A cross-sectional path analysis. *PLoS ONE* 2021;16(1):e0246275.
20. Lee J, Chang R, Ehrlich-Jones L, et al. Sedentary Behavior and Physical Function: Objective Evidence From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res* 2015;67(3):366-73.
21. Valdés-Badilla P, Concha-Cisternas Y, Guzmán-Muñoz E, Ortega-Spuler J, Vargas-Vitoria R. Valores de referencia para la batería de pruebas Senior Fitness Test en mujeres mayores chilenas físicamente activas. *Rev Méd Chile* 2018; 146(10):1143-50.
22. Calderón M, Calderón G, Aguirre-Rueda D. Valores de referencia del senior fitness test en mujeres adultas mayores físicamente activas. *Rev Cubana Invest Biomed* 2021;40(3):e1206.
23. Benavides-Rodríguez C, García-García J, Fernández J. Condición física funcional en adultos mayores institucionalizados. *Univ Salud* 2020; 22(3):238-45.
24. Quintero Cruz M, Herazo-Beltrán Y, Cobo-Mejía E, Sandoval-Cuéllar C. Condición física funcional de los adultos mayores en dos ciudades colombianas. *Rev Cienc Salud*; 2021;19(3):19-33.
25. Matos-Duarte M, Martínez de Haro V, Sanz Arribas I, Berlanga L. El estilo de vida como condicionante de la flexibilidad del adulto mayor. *Retos* 2022; 43:283-9.
26. Lima A, Marques A, Peralta M, et al. Functional fitness in older people: A population-based cross-sectional study in Borba, Amazonas. *Retos* 2021;39:731-6.
27. Santos D, Silva A, Baptista F, et al. Sedentary behavior and physical activity are independently related to functional fitness in older adults. *Exp Gerontol* 2012; 47(12):908-12.
28. Gouveia É, Maia J, Beunen G, Blimkie C, Fena E, Freitas D. Functional Fitness and Physical Activity of Portuguese Community-Residing Older Adults. *J Aging Phys Act* 2013;21(1):1-19.
29. Vaca M, Gómez R, Cosme F, Mena F, Yandún S, Realpe Z. Comparative study of the physical capacities of the elderly: age range vs. physical activity. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2017;36(1):1-11.

ACTUALIZACIONES / Review

LA ACCIDENTADA HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA VITAMINA D, EN SU PRIMER CENTENARIO

Fernando D. Saraví,^{1,2*} Jorge H. Wilches Visbal³

¹ Servicio de Densitometría, Escuela de Medicina Nuclear. Mendoza, Argentina.

² Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas e Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

Resumen

El año 2022 marca el primer centenario del descubrimiento de la vitamina D, hallazgo que recompensó la prolongada búsqueda de la causa del raquitismo, su prevención y tratamiento. Al mismo tiempo puso en marcha importantes investigaciones relacionadas con su biotransformación y el mecanismo de su acción antirraquítica, además de estudios sobre diversos efectos biológicos sin relación directa con su papel en la salud ósea. Esta breve revisión se limitará a delinear la prehistoria de la vitamina D y los diversos estudios, básicos y clínicos, que condujeron a su descubrimiento y caracterización química.

Palabras clave: vitamina D, raquitismo, esteroides, radiación ultravioleta.

Abstract

THE CHECKERED HISTORY OF THE DISCOVERY OF VITAMIN D, IN ITS FIRST CENTENARY

The year 2022 marks the centenary of the discovery of vitamin D, a breakthrough that rewarded the long search for the cause of rickets, its prevention and treatment. At the same time, it launched important investigations related to its biotransformation and the mechanism of its antirachitic action, as well as studies on various biological effects without direct relation to its role in bone health. This brief review will be limited to an outline of the prehistory of vitamin D and the various basic and clinical studies that led to its discovery and chemical characterization.

Key words: vitamin D, rickets, steroids, ultraviolet radiation

*E-mail: profesorsaravi@gmail.com



Introducción

En la actualidad, la vitamina D se añade a diversos alimentos y, a menudo, se prescribe terapéuticamente; uno de sus metabolitos se cuantifica en el plasma de manera habitual. No obstante, hasta hace cien años nadie conocía su existencia a ciencia cierta. En cambio, hacía siglos que se conocía la principal enfermedad causada por su deficiencia, el raquitismo, cuya caracterización en cierto modo corresponde a la prehistoria de la identificación de la vitamina D. Por esta razón conviene iniciar este recorrido en la citada enfermedad. Pero antes hay que advertir al lector que la presente revisión no tiene pretensión alguna de exhaustividad. Por el contrario, de entre un abundantísimo material, se seleccionaron aquellos aspectos más relevantes para el tema tratado, es decir, la saga del descubrimiento de la vitamina D.

Raquitismo

El raquitismo se define como un déficit de mineralización de la matriz proteica del hueso durante la infancia, que causa deformidades características. Un defecto similar en adultos causa la condición denominada osteomalacia. El origen del término “raquitismo” es incierto, aunque se han planteado varias hipótesis más o menos plausibles. Se sabe que comenzó a usarse en el siglo XVI en Inglaterra.¹

Existe evidencia prehistórica de casos de raquitismo.^{2,3} A principios de nuestra era, el raquitismo parece haber sido relativamente frecuente en el Imperio Romano, con significativa correlación positiva entre su prevalencia y la latitud.⁴ La primera descripción clínica del raquitismo se atribuye al médico Sorano de Éfeso, quien ejerció en Alejandría y Roma en la primera mitad del siglo II d.C.⁵

En la época moderna, en el siglo XVI aparecieron varias obras sobre el raquitismo. La primera fue una breve tesis doctoral presentada en Holanda por Daniel Whistler, en 1645, sobre lo que llamó “la enfermedad infantil inglesa”. Francis Glisson fue un médico y anatomista más conocido por la cápsula

fibrosa del hígado que lleva su nombre, pero también escribió un tratado sobre raquitismo publicado en 1650.⁶ Las obras de Whistler y Glisson, escritas en latín, fueron traducidas al inglés. En 1668 apareció el *Segundo tratado sobre raquitismo* de John Mayow, quien estaba familiarizado con la obra de Glisson, pero al parecer no con la de Whistler.⁷ Tanto Whistler como Glisson consideraban que el raquitismo era una enfermedad nueva y propia de Inglaterra, nociones ambas que hoy se saben erróneas.

Sobre la etiología se propusieron factores ambientales y nutricionales de manera imprecisa. Si bien errónea, es interesante la hipótesis de Mayow, según la cual el raquitismo era un trastorno neuromuscular debido a que los músculos no crecían lo suficiente y por tanto causaba la curvatura de los huesos en los cuales se insertaban.⁷

Una opción terapéutica: el aceite de hígado de bacalao

Durante siglos no hubo avances importantes sobre la etiología o el tratamiento del raquitismo. El aceite de hígado de bacalao (AHB) había sido empleado desde tiempos inmemoriales como medicina folclórica en los países escandinavos. Hacia fines del siglo XVIII se tornó una prescripción médica frecuente para tratar enfermedades reumáticas. Una tesis doctoral publicada en Escocia en 1788 proponía el aceite de hígado de raya (*oleum ex hepate raiæ*) como tratamiento del raquitismo, sin aportar mayor evidencia.⁸

No obstante, en 1824, Schütte y un par de años más tarde Schenck publicaron casos de raquitismo exitosamente tratados con AHB.⁹ John Hughes Bennett (1812-1875), médico inglés que reconoció la leucemia como una enfermedad de la sangre y describió la aspergilosis, publicó algunos años después un exitoso tratado sobre el uso terapéutico del AHB, que dedica un capítulo al raquitismo (pp. 101-125), citando mayormente la alentadora experiencia europea.¹⁰



Figura 1. Armand Trousseau (1801-1867).
Fuente: Public domain, via Wikimedia Commons.

Uno de los médicos franceses más destacados del siglo XIX fue el Profesor Armand Trousseau (Figura 1), cuyas numerosas contribuciones incluyen la primera traqueotomía, el primer drenaje pleural y la descripción de la hemocromatosis, además del signo de hipocalcemia y el síndrome paraneoplásico que llevan su nombre.¹¹ Trousseau dedicó el capítulo 56 (pp. 457-497) del tomo 3 de su importante tratado de medicina al raquitismo y la osteomalacia, que consideraba correctamente como la forma infantil y adulta de la misma enfermedad. Si bien Trousseau admitía la influencia de factores ambientales como los propios del norte de Europa, consideraba que la causa era principalmente nutricional y podía tratarse con AHB u otros aceites similares.¹² En 1872 se publicó una traducción al inglés por Sir John Cormack del tratado de Trousseau.

Pocos años después, en 1889, se detectó una enfermedad similar al raquitismo en crías de leones del zoológico de Londres. Se convocó

al prestigioso cirujano y zoólogo aficionado, Baronet John Bland-Sutton (1855-1936) para estudiar el problema. Las crías eran alimentadas con carne magra de caballo. Bland-Sutton prescribió una dieta que incluía carne y huesos de cabra, leche y AHB para las crías y las leonas. Lamentablemente Bland-Sutton nunca publicó los resultados, y, por lo demás había una serie de factores de confusión, incluso algunos debidos a características peculiares de la fisiología de los felinos.¹³

Por su parte, Bland-Sutton halló que el raquitismo era común en diferentes mamíferos e incluso aves, y afirmó que “la mitad de los monos y lémures traídos a este país mueren raquíticos”.¹⁴

Pese al gran prestigio de Bennetty Trousseau, el empleo de AHB para tratar el raquitismo cayó en descrédito por algunas razones atendibles – como la frecuente adulteración del producto – y otras más cuestionables, como el rechazo indiscriminado de la utilización de productos animales en terapéutica, llamada despectivamente “farmacia sucia” (*Dreckapotheke*).⁹ Por consiguiente, a principios del siglo XX, el uso terapéutico de AHB se tornó muy limitado, pese a existir evidencia de su eficacia. La etiología del raquitismo seguía en discusión, como lo evidencia, por ejemplo, un artículo de 1908 que consideraba la falta de ejercicio como la causa principal.¹⁵

No obstante, a principios del siglo XX se obtuvo evidencia creciente sobre la existencia de sustancias orgánicas específicas, diferentes de los lípidos, carbohidratos y proteínas, que se requerían en pequeñas cantidades para una fisiología normal y cuya ausencia causaba enfermedades. Hacia 1906 Sir Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) tenía claro que “ningún animal puede vivir con una mezcla pura de proteína, grasa, carbohidratos, sales y agua”.¹⁶ Otro de los pioneros en este campo, Casimir Funk (1884-1967), explicaba en 1912 que las enfermedades por tales deficiencias “pueden prevenirse y curarse por la adición de ciertas sustancias ... que son



por naturaleza bases orgánicas [y] llamaremos «vitaminas»¹⁷

Sir Edward Mellanby (1884-1955) publicó en 1919 el resultado de sus cuidadosas investigaciones en cachorros caninos destetados, mantenidos en interiores y alimentados con diferentes dietas, con suplementos o sin ellos. Con este diseño probó que el AHB era superior a cualquier otro suplemento para prevenir el raquitismo.¹⁸

Nueva luz (ultravioleta) sobre el raquitismo

Ya en la primera mitad del siglo XIX, el médico y químico Jędrzej Sniadecki (1768-1838) observó menor prevalencia de raquitismo en áreas rurales de Polonia que en áreas urbanas oscuras y densamente pobladas. Sniadecki sugirió en 1822 que la exposición a la luz solar era importante para prevenir y tratar el raquitismo.¹⁹ Lamentablemente, la importancia de esta observación pasó inadvertida durante décadas.

Entretanto, un médico nacido en Sri Lanka de padres misioneros escoceses, Theobald Adrian Palm (1848-1928), que se educó en la Universidad de Edinburgo, participó durante una década de una misión médica en Japón, donde notó que la “enfermedad infantil inglesa” era en extremo inusual. La misma experiencia era común a otros misioneros médicos en el Lejano Oriente. La hipótesis de Palm fue que tal baja prevalencia podía deberse a la alta exposición a la luz solar, y propuso que el tratamiento del raquitismo incluyese frecuentes baños de sol.²⁰

Tras su retorno a las islas británicas, Palm leyó las estadísticas de un comité británico sobre la prevalencia de raquitismo y otras enfermedades publicadas en 1889 y el tratado de patología geográfica e histórica de August Hirsch (1817-1894), cuyo tercer volumen, pp. 732-742, se refería al raquitismo.²¹ La comparación de resultados provenientes del sureste asiático, Marruecos, Inglaterra y el resto de Europa le permitió a Palm consolidar su hipótesis sobre la importancia de la luz solar.²²

Aunque actualmente el trabajo

epidemiológico de Palm se considera muy valioso, en su época pasó relativamente inadvertido.²³ No obstante, por la misma época se desarrollaba la helioterapia, cuyo mayor exponente fue el médico suizo Auguste Rollier (1874-1954). Rollier presentó evidencia, en especial empleando fotos comparativas de los mismos pacientes antes y después del tratamiento, para diversas condiciones, incluidas formas deformantes de tuberculosis y raquitismo.²⁴

En 1905, E. Buchholz empleó luz de una lámpara incandescente (*Glühlicht*) para tratar exitosamente 16 niños con raquitismo.¹⁹ En 1912, Jan Raczynski publicó un experimento con dos cachorros de la misma camada nacidos en primavera y nutridos exclusivamente por lactancia. Uno de los cachorros fue expuesto a la luz solar y el otro fue alojado a oscuras, en una jaula grande y bien ventilada. Al cabo de 6 semanas halló que el cuerpo del cachorro expuesto a la luz solar tenía mucho más calcio y fósforo que el criado en la oscuridad.²⁵

El descubrimiento en 1895 de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) fue un hito en la medicina, particularmente para el estudio de enfermedades óseas.²⁶ Ya en 1915 se publicó un atlas de la radiología del raquitismo y su diagnóstico diferencial, basado en más de 500 casos detectados entre varios miles estudiados.²⁷

El pediatra alemán Kurt Huldshinsky (1883-1940) observó que sus pacientes raquíticos eran muy pálidos. En junio de 1919 trató a cuatro niños con raquitismo severo con una lámpara de vapor de mercurio, cuya emisión incluye rayos ultravioleta (UV). Las radiografías mostraron mejora en la mineralización ósea al cabo de cuatro semanas y curación virtualmente completa al cabo de dos meses. Huldshinsky demostró que la luz solar podía ser reemplazada por una lámpara artificial y que el efecto era sistémico, ya que la irradiación de un brazo mejoraba también la osificación del brazo contralateral, no irradiado. Pronto la casuística de Huldshinsky aumentó y sus resultados fueron confirmados por otros investigadores.²⁸



Figura 2. Dame Harriette Chick (1875-1977)
Fuente: © National Portrait Gallery of London, with permission.

Convergencia de luz y materia

En los Estados Unidos, Alfred Fabian Hess (1875-1933) demostró que el raquitismo podía prevenirse con AHB en una comunidad negra con alta incidencia de la enfermedad.²⁹ Poco después, notando la incidencia estacional del raquitismo y familiarizado con los resultados de Huldschinsky, reconoció el valor de la luz artificial y solar para la prevención y el tratamiento del raquitismo.³⁰ Hess realizó además experimentos en un modelo de raquitismo en ratas y descubrió que la irradiación con rayos UV de los animales era eficaz contra el raquitismo. Por otra parte, Steenbock demostró que la irradiación UV de las raciones de alimentos que se les proporcionaban a las ratas tenía efecto antirraquítico.³¹

En Europa, Austria había quedado gravemente empobrecida con la disolución del Imperio Austrohúngaro luego de la Primera Guerra Mundial (1914-1918). En 1919, el Instituto Lister de Medicina Preventiva y el Comité Británico de Investigación Médica enviaron a Viena

a una especialista en nutrición, la Dra. Harriette Chick (Figura 2), y la médica, Dra. Elsie Dalyell, para evaluar si los avances experimentales en tratamientos con vitaminas tenían aplicación clínica. Los médicos austríacos estaban poco familiarizados con los citados avances y, en palabras de Chick, su mensaje fue recibido con “cortés incredulidad”.³² No obstante, resultó de interés para el ilustre cardiólogo neerlandés Karel Frederik Wenkebach (1864-1940), quien era Director de la Primera Clínica Médica de la Universidad de Viena. Durante su visita a Viena Chick y Dalyell trataron con éxito un caso de escorbuto y otro de queratomalacia.

A raíz de estos resultados, el Profesor Charles Piquet, Director del Hospital Pediátrico de la Universidad de Viena, solicitó ayuda británica para tratar el raquitismo, que era sumamente frecuente en Austria. Chick retornó en 1920 y se sumó al equipo la Dra. Helen Mackay y el radiólogo, Dr. Hans Wimberger. El Prof. Piquet puso a disposición de Chick y sus colaboradores una sala de 20 camas en el Hospital, y un cobertizo de 40 camas en el Sanatorio Infantil Americano (*Amerikanische Kinderheilstätte*), institución financiada por Estados Unidos pero dirigida por el mismo Piquet.³³

Las instalaciones eran limpias y bien ventiladas, con lo cual se suprimieron factores de confusión acerca de la etiología del raquitismo. Se realizó un ensayo sobre la profilaxis y otro sobre tratamiento. El diagnóstico de raquitismo, así como su curación, se realizó mediante radiografías, lo cual reducía la subjetividad al tiempo que dejaba un registro permanente. El estudio proporcionó evidencia de que el raquitismo no era causado por suciedad ni mala ventilación, al tiempo que demostró que tanto el AHB como la exposición a rayos UV de fuente artificial o solar eran eficaces para la profilaxis y el tratamiento del raquitismo.³⁴ Por sus contribuciones científicas, Harriette Chick fue nombrada Comendadora del Imperio Británico (CBE) en 1932 y Dama del Imperio Británico (DBE) en 1949.



Detección inequívoca de una nueva “vitamina”

Los estudios antes reseñados, tanto experimentales como clínicos, dejaron claro que el AHB tenía efecto profiláctico y también curativo sobre el raquitismo. Sin embargo, quedaba por determinar cuál era el principio activo con actividad antirraquítica. Por ejemplo, Mellanby había especulado que la sustancia en cuestión podría ser la vitamina A.

Elmer V. McCollum (Figura 3) llegó a ser llamado *Mr. Vitamin* por sus contribuciones científicas (paradójicamente, pues a él no le gustaba el término “vitamina”). McCollum demostró inequívocamente que el factor antirraquítico era químicamente diferente de la vitamina A. En ratas alimentadas con dietas especiales, tanto la xeroftalmía como el raquitismo podían ser prevenidos por AHB. No obstante, si el AHB era sometido a un tratamiento térmico, burbujeando aire a 100 °C durante 12 a 20 horas, el efecto antixeroftálmico se perdía, pero el efecto antirraquítico permanecía virtualmente intacto, indicando que un factor liposoluble desconocido, pero diferente de la vitamina A, era el responsable.³⁵ Dado que ya se habían descubierto las vitaminas A, B (tiamina) y C, el factor antirraquítico fue llamado vitamina D. Por consiguiente, 1922 se reconoce generalmente como el año del descubrimiento de la vitamina D.

Identificar la naturaleza química de la “nueva” vitamina llevó un poco más de tiempo. Los estudios previos habían demostrado que los lípidos de origen animal poseían actividad antirraquítica, a diferencia de los aceites vegetales. Pero, en 1924, Hess halló que la porción no saponificable del aceite de linaza adquiría actividad antirraquítica si se lo exponía a rayos UV en ausencia de oxígeno.³⁶ Poco después el mismo grupo descubrió que el sitosterol del aceite de linaza adquiría actividad de vitamina D cuando era irradiado. Lo mismo ocurría con el colesterol, por lo cual sugirieron lo siguiente con notable perspicacia: “Parecería bastante probable que el colesterol de la piel sea activado normalmente por la irradiación

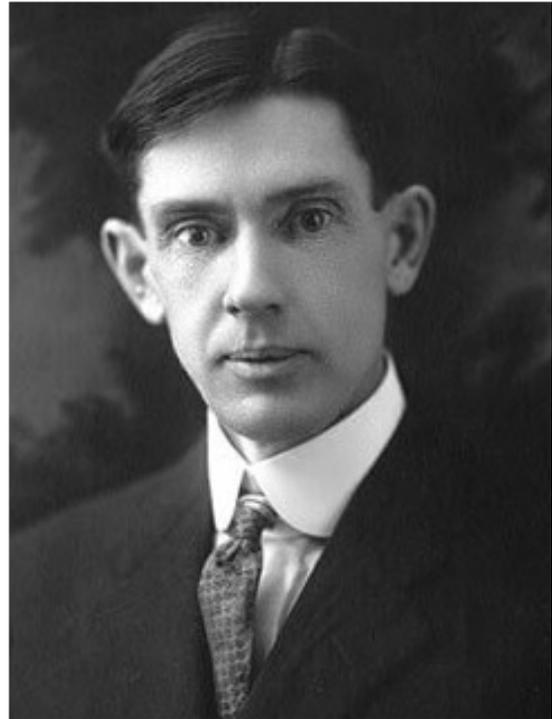


Figura 3. Elmer V. McCollum (1879-1967)

Fuente: UW-Madison Archives S04394, Public domain via Wikimedia Commons.

ultravioleta y tornado antirraquítico – que los rayos solares y las radiaciones artificiales puedan efectuar esta conversión. Este punto de vista considera la piel superficial como un órgano (el órgano epidérmico) en lugar de una mera cubierta protectora”.³⁷

Para dilucidar la naturaleza química de los factores antirraquíticos, Hess solicitó la colaboración de quien era la mayor autoridad mundial en esteroides, el profesor Adolf Windaus (Figura 4) de la Universidad de Gotinga. Muy afortunadamente, a ambos se les unió Otto Rosenheim (1871-1955) del Instituto Nacional de Investigación Médica de Hampstead, de Londres.³⁸ Rosenheim era un investigador sagaz y cuidadoso, y pronto descubrió que el precursor de la vitamina D no era ni el colesterol en muestras de origen animal, ni el sitosterol en muestras de origen vegetal, como pensaba Hess. Los precursores eran impurezas



Figura 4. Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959).

Fuente: Nobel Foundation, Public Domain via Wikimedia Commons.

presentes en preparados considerados puros con las técnicas de la época.

Por su parte, Windaus y Hess estudiaron 30 preparaciones de esteroides con más de un doble enlace, identificando como ergosterol, un esteroide del ergot, como una provitamina D (el término “provitamina” fue propuesto por Hess).³⁹ Por su parte, Rosenheim identificó como ergosterol el precursor de vitamina D que contaminaba el sitosterol.⁴⁰ Esta vitamina derivada del ergosterol fue denominada calciferol o vitamina D₂ (la llamada “vitamina D1” demostró ser un artefacto).⁴¹ Poco después, Agnus y cols. obtuvieron calciferol en estado cristalino a partir de la irradiación de ergosterol.⁴² De todas estas investigaciones resultó claro que las sustancias antirraquíticas eran esteroides, y más precisamente secoesteroides, es decir compuestos en los cuales uno de los anillos está abierto, en este caso el anillo B.

Adolf Windaus fue galardonado con el premio Nobel de Química 1928, por “los servicios prestados a través de su investigación sobre la constitución de los esteroides y su conexión con vitaminas”.⁴³ No cabe duda de que Windaus merecía el premio, pero parece claro que debió haber sido compartido con Alfred Hess y Otto Rosenheim.

Otro hecho curioso es que Elmer McCollum, el primero en demostrar la existencia de una sustancia antirraquítica en el AHB, lo cual se considera el descubrimiento de la vitamina D, fue omitido del premio. Durante el siglo XX diecisiete investigadores recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina o de Química por sus contribuciones en el campo de las vitaminas.⁴⁴ No obstante, es probable que varias faltas graves a la ética científica, como robar los cuadernos de Harry Steenbock y publicar con sus datos dos artículos en el *Journal of Biological Chemistry*, hayan estado relacionadas con la mencionada omisión.⁴⁵

Por otra parte, Windaus no había descubierto la provitamina D de origen animal cuando recibió el premio Nobel. Sin embargo, lo logró en 1937, cuando aisló e identificó en la piel de cerdo el 7-dehidrocolesterol, que había sido sintetizado por él en 1935.⁴⁶ El producto de la irradiación UV del 7-dehidrocolesterol fue llamado coledcalciferol o vitamina D₃. No sabemos qué más hubiera podido lograr Windaus, pues a causa de su seria disidencia con el partido nazi él cesó sus investigaciones en 1938.³⁹

Por la misma época, Hans Brockmann aisló 2 gramos de coledcalciferol a partir de 150 kg de aceite de hígado de atún.⁴⁷ En resumen, hacia 1937 se conocían las dos formas principales de vitamina D, la de origen vegetal (D₂) y la de origen animal (D₃). Se hizo evidente que el coledcalciferol es la forma natural de vitamina D en animales. Desde entonces se han sintetizado miles de análogos, de los cuales hay disponibles más de una docena.⁴⁸



En 1948, Dorothy Crowfoot (1910-1994) determinó la estructura de la vitamina D₃ mediante cristalografía de rayos X.⁴⁹ No fue sino hasta décadas más tarde que se obtuvo evidencia de la síntesis fotoquímica de vitamina D₃ inducida por rayos UV en piel de rata *in vivo*.⁵⁰ Poco después se demostró el mismo fenómeno en piel de rata *in vitro*.⁵¹

De vitamina a precursor hormonal

Con lo anterior concluye la historia del descubrimiento de la vitamina D. Estos hallazgos dieron lugar a su amplio empleo profiláctico y terapéutico. No obstante, en un sentido, todo lo anterior fue el inicio de un amplio esfuerzo de investigación que continúa en la actualidad. Los detalles exceden los límites de esta

breve reseña, pero vale la pena esbozar el curso posterior.

En la década de 1960 aún no se había aclarado la forma exacta del efecto antirraquítico del coledalciferol. En una revisión de 1968, Anthony W. Norman sugirió que, dada su naturaleza química, la vitamina D₃ debía tener un mecanismo de acción similar al de las hormonas esteroideas.⁵² Los cuidadosos estudios de Egon Kodicek⁵³, del mismo Norman⁵⁴ y de Héctor F. DeLuca⁴¹ demostraron que la vitamina D era un precursor de una hormona, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, que sufría dos hidroxilaciones consecutivas en el hígado y en el riñón.^{41,53,54}

Con respecto a la prolongada confusión acerca de la naturaleza bioquímica y función de la vitamina D, cabe recordar que la

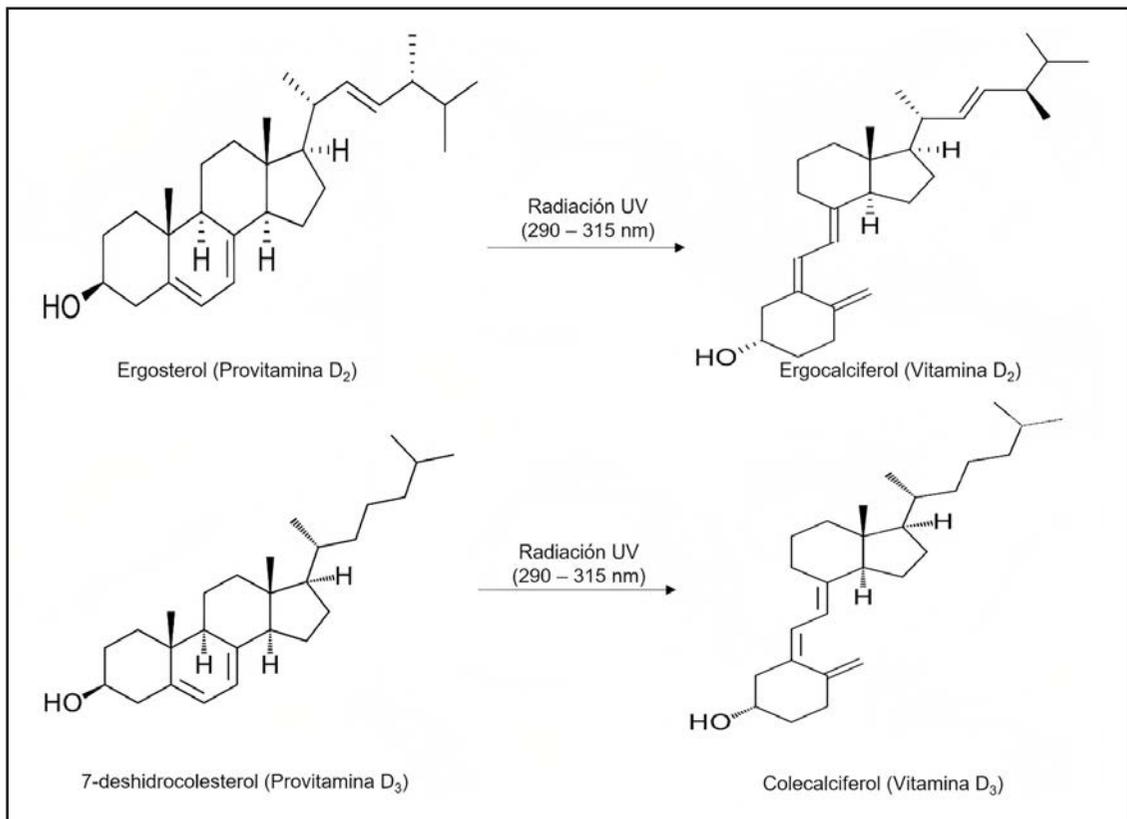


Figura 5. Precursores (provitaminas) y vitaminas D de origen vegetal y animal. Basada en Birkle.⁵⁷

endocrinología nació por la misma época que la vitaminología, con el descubrimiento de la secretina por William M. Bayliss (1860-1924) y su ilustre cuñado, Ernest H. Starling (1866-1927), quien más tarde sugirió llamar “hormonas” a estas secreciones internas.⁵⁵

Por consiguiente, a pesar de su nombre generalmente aceptado, la vitamina D debe considerarse una prohormona que puede sintetizarse fisiológicamente en la piel y asimismo puede ser incorporada con algunos alimentos.

Si bien el papel de la hormona derivada de la vitamina D en la salud ósea y el recambio de calcio y fósforo ha sido ampliamente investigado, el interés en su estudio se ha mantenido, por una parte por el resurgimiento del raquitismo como problema de salud global y, por otra, la evidencia que

relaciona su forma activa con beneficios extraesqueléticos como la inhibición de la progresión de varios tipos de cáncer (mama, próstata y colon), efectos protectores del sistema cardiovascular, contra enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal e, incluso, en la salud oral.⁵⁶⁻⁶⁰ Pero esa ya es otra historia.

Agradecimiento: a Ms. Bruna Lago Fazolo, de National Portrait Gallery de Londres, por facilitar la foto de Dame Harriette Chick.

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

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Referencias

1. O’Riordan JHL, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy Rep* 2014; 3:478 doi:10.1038/bonekey.2013.212
2. Castilla M, Carretero JM, Gracia A, Arsuaga JL. Evidence of rickets and/or scurvy in a complete Chalcolithic child skeleton from El Portalón site (Sierra de Atapuerca, España). *J Anthropol Sci* 2014; 92:257-71. doi:10.4436/JASS.92005
3. Armit I, Shapland F, Montgomery J, Beaumont J. Difference in death? A lost Neolithic inhumation cemetery with Britain’s earliest case of rickets, at Balewullin, Western Scotland. *Proc Prehistor Soc* 2015; 81:199-214. doi.org/10.1017/ppr.2015.7
4. Mays S, Prowse T, George M, Brickley M. Latitude, urbanization, age, and sex as risk factors for vitamin D deficiency disease in the Roman Empire. *Am J Phys Anthropol* 2018; 167(3):484-96. doi: 10.1002/ajpa.23646
5. David L, Salle B. Raquitismo. *EMC Pediatría* 2007;42(4):1-25. doi.org/10.106/S1245-1789(07)70236-6
6. Glisson F. De Rachitide Sive Morbo Puerili qui vulgo the Rickets dicitur. Tractatus/ Adscitis in opera societatem Georgio Bate et Ahasuero Regemortero. London: Guillaume Du-Gardi; 1650.
7. Mayow J. *Medico-Physical Works*. Being a translation of Tractatus Quinque Medico-Physici (1674). Edinburgh: The Alembic Club; 1907.
8. Morse S. Dissertatio Medica Inauguralis, de Rachitide. Edinburg: Balfour et Smellie; 1788. p. 30.
9. Ihde AJ. Studies on the history of rickets. II. The roles of cod liver oil and light. *Pharm Hist* 1975;17:13-20.
10. Bennett JH. Treatise on the Oleum Jecoris Aselli, or Cod Liver Oil, as a Therapeutic



- Agent in Certain Forms of Gout, Rheumatism, and Scrofula; with an Appendix for 1847. Edinburgh: MacLachlan, Stewart and Co.; 1848.
11. Dunn PM. Professor Armand Trousseau: (1801-67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F155-7. doi:10.1136/fn.80.2.f155
 12. Trousseau A. *Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 3^{ème} Ed. Paris: J-B. Ballière et fils; 1868. Tomo 3.
 13. Chesney RW, Hedberg G. Metabolic bone disease in lion cubs at the London Zoo in 1889: the original animal model of rickets. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl 1):S36. doi:10.1186/1423-0127-17-S1-S36
 14. Bland-Sutton J. Zoological distribution of disease. In: Evolution and disease. London: Walter Scott, Ltd; 1895. Volume 5, pp.265-6.
 15. Findlay L. The etiology of rickets: a clinical and experimental study. *Brit Med J* 1908; 2(2479):13-17. doi.org/10.1136/bmj.2.2479.13
 16. Eggersdofer M, Laudert D, Létinois U, et al. One hundred years of vitamins – a success story of the natural sciences. *Angewandte Chem Int Ed* 2012;51:12960-90. doi:10.1002/anie.201205886
 17. Funk C. The etiology of deficiency diseases. *J State Med* 1912;20(6):341-68.
 18. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;193(4985):407-12. doi.org/10.1016/S0140-6736(01)25465-8
 19. Hernigou P, Auregan JC, Dubory A. Vitamin D: Part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. *Internat Orthopaed* 2019;43:735-49. doi:10.1007/s00264-019-04288-z
 20. Chesney RW. Theobald Palm and his remarkable observation: How the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 2012; 4:42-51. doi:10.3390/nu4010042
 21. Hirsch A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology*. London: The New Sydenham Society; 1886.
 22. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* 1890; 65:270-9.
 23. Epke J. The chemistry of life: The life and work of Theobald Adrian Palm (1848-198). *J Med Biograph* 2009;17(3):155-60. doi:10.1258/jmb.2008.008039
 24. Woloshyn TA. Patients rebuilt: Dr Auguste Rollier's heliotherapeutic portraits, c.1903-1944. *Med Humanit* 2013; 39:38-46. doi: 10.1136/medhum-2012-010281
 25. Raczyński J. Recherches expérimentales sur le manque d'action du soleil comme cause du rachitisme. Comptes-Rendus de l'Association Internationale de Pédiatrie. Premier Congrès (7-9 Octobre 1912). Paris: G. Steinheil; 1913. pp. 308-9.
 26. Buzzi A. La demostración pública de Röntgen. *Rev Arg Radiol* 2015;79(3):165-9. dx.doi.org/10.1016/j.rard.2015.07.005
 27. Lovett RW. The roentgenographic appearances in rickets. With a comment on differential diagnosis. *JAMA* 1915;65(24):2062-7. doi:10.1001/jama.1915.02580240018005
 28. Parks EA. The etiology of rickets. *Physiol Rev* 1923;3:106-63. doi.org/10.1152/physrev.1923.3.1.106
 29. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in a Negro community. *JAMA* 1917; 69(19):1583-6. doi:10.1001/jama.1917.02590460009002
 30. Hess AF. The prevention and cure of rickets by sunlight. *Am J Public Health* 1922; 12(2):104-7. doi:10.2105/ajph.12.2.104
 31. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins: XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J Biol Chem* 1924; 61:408-22. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85139-0
 32. Chick H. Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Med Hist* 1976; 20(1):41-51. doi:10.1017/s0025727300021785
 33. Carpenter KJ. Harriette Chick and the problem of rickets. *J Nutr* 2008;138(5):827-32. doi: 10.1093/jn/138.5.827

34. Chick H, Dalyell EJ, Hume M, Smith HH, Mackay HM, Wimberger H. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *Lancet* 1922; 200(5157):7-11. doi.org/10.1016/50140-6736(01)00835-2
35. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53(2):293-312. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85783-0
36. Hess AF, Weinstock M. A further report on imparting antirachitic properties to inert substances by ultra-violet irradiation. *J Biol Chem* 1925;63(2):297-304. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84998-5
37. Hess AF, Weinstock M, Heelman FD. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. *J Biol Chem* 1925; 63(2):305-8. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84999-7
38. King H. Sigmund Otto Rosenheim, 1871-1955. *Biogr Mem Fellows Roy Soc* 1956; 2:256-67.
39. Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134(6):1299-302. doi:10.1093/jn/134.6.1299
40. Rosenheim O, Webster TA. The specificity of ergosterol as parent substance of vitamin D. *Biochem J* 1928; 22(3):762-6. doi.org/10.1042/bj0220762
41. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Rep* 2014; 3:479. doi:10.1038/bonekey.2013.213
42. Agnus TC, Askew FA, Bourdillon RB, et al. A crystalline antirachitic substance. *Proc R Soc B* 1931;108(757):340-59. doi.org/10.1098/rspb.1931.0044
43. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>
44. Carpenter KJ. The Nobel Prize and the discovery of vitamins. <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/the-nobel-prize-and-the-discovery-of-vitamins>
45. Semba RD. The discovery of the vitamins. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):310-5. doi:10.1024/0300-9831/a000124
46. Windaus A. Über das Provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Hoppe-Selyer's Z Physiol Chem* 1936;245:168-70. doi:10.1515/bchm2.1936.245.3-4.168
47. Brockmann H. Die Isolierung des antirachitischen Vitamins aus Thunfischleberöl. *Hoppe-Selyer's Z Physiol Chem* 1936;241:104-15. doi.org:10.1015/bchm2.1936.241.1-3.104
48. Maestro M, Molnar F, Carlberg C. Vitamin D and its synthetic analogs. *J Med Chem* 2019; 62(15):6854-75. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00208
49. Crowfoot D, Dunitz JD. Structure of calciferol. *Nature* 1948;162:608-9. doi.org/10.1038/162608a0
50. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D₃ in skin. *Biochim Biophys Res Commun* 1977; 76:107-14. doi:10.1016/0006-291x(77)91674-6
51. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D₃ from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 1978;188:282-6.
52. Norman AW. The mode of action of vitamin D. *Biol Rev* 1968;43:97-137. doi.org/10.1111/j.1469-185X.1968.tb01111.x
53. Kodicek E. The story of vitamin D. From vitamin to hormone. *Lancet* 1974; 303(7853):325-9. doi.org/10.1016/S0140-6736(74)93075-X
54. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:199-206. doi:10.1159/000343104
55. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28(5):325-53. doi:10.1113/jphysiol.1902.sp000920
56. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of



- action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
57. Bikle D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014;21:319-29. doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016
58. Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci* 2019; 20(1):145. doi.org/10.3390/ijms20010145
59. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020;12(5):1471. doi.org/10.3390/nu12051471
60. Torres YB, Despaigne DAN, Cedeño AA. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Rev Cuba Endocrinol.* 2020;31(2):e183.
-

ACTUALIZACIONES / Review

SÍNDROME METABÓLICO, METFORMINA Y HUESO

Nahuel E. Wanionok* y Antonio D. McCarthy

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC), Argentina.

Resumen

El síndrome metabólico se define como un trastorno heterogéneo y multifactorial con riesgo cardiovascular elevado. Actualmente se encuentra en franco crecimiento debido al sedentarismo y la ingesta rica en grasas y azúcares. Su tratamiento incluye la indicación de cambios en el estilo de vida, con realización de actividad física y una alimentación saludable e hipocalórica. Cuando esto no es eficaz, se pueden utilizar diferentes fármacos, y entre los más prescritos se encuentra la metformina, caracterizada por su acción insulino-sensibilizante.

Numerosos trabajos han estudiado la vinculación del síndrome metabólico con el tejido óseo. Se demostró como resultado general, aunque no concluyente, que dicho síndrome se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. Una de las limitacio-

nes de estos estudios clínicos estaría ligada a la gran heterogeneidad de los pacientes con síndrome metabólico. Por otra parte, y dado que diversos estudios preclínicos han sugerido posibles acciones osteogénicas de la metformina, se ha investigado el posible efecto óseo de un tratamiento con este fármaco en personas con hiperglucemia o disglucemia. Varios estudios clínicos muestran que este efecto sería nulo o, en algunos casos, de carácter protector para el sistema óseo. No obstante, se debería tener precaución en el uso de dicho fármaco en pacientes que necesiten dosis altas y/o posean riesgo elevado de fractura, ya que sus altas concentraciones podrían tener consecuencias negativas sobre el metabolismo óseo.

Palabras clave: densidad mineral ósea, fracturas osteoporóticas, metformina, síndrome metabólico.

*E-mail: nahuelwanionok@biol.unlp.edu.ar



Abstract

METABOLIC SYNDROME, METFORMIN AND BONE

Metabolic syndrome is defined as a heterogeneous and multifactorial disorder with high cardiovascular risk. Its incidence is currently growing due to sedentary lifestyles and diets with a high intake of fats and sugars. Treatment for metabolic syndrome begins with changes in lifestyle, such as physical activity and a healthy and hypocaloric diet. When this is not effective, different drugs can be used, and one of the most frequently prescribed is the insulin-sensitizer metformin.

Numerous investigations have evaluated the possible link between metabolic syndrome and alterations in bone metabolism. Although not conclusive, most clinical studies point to

an association between metabolic syndrome, a decrease in bone mineral density and an increase in the incidence of osteoporotic fractures. However, an important limitation of these studies is the great heterogeneity of individuals with metabolic syndrome. In view of preclinical research indicating possible osteogenic actions of metformin, the effects on bone of metformin has been evaluated in patients with hyperglycemia. Most studies have found either no effect on fracture incidence, or a mild protective action. However, since elevated concentrations of metformin might negatively affect bone metabolism, caution should be taken when prescribing this drug for patients who require high doses, and/or have an excess fracture risk.

Keywords: bone mineral density, osteoporotic fractures, metformin, metabolic syndrome.

Se llama síndrome metabólico (SM) la concurrencia de tres o más factores de riesgo para enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2. Este síndrome se caracteriza por tener una composición heterogénea y, en la actualidad, se encuentra en franco crecimiento debido a estilos de vida sedentarios y dietas ricas en grasas y azúcares. Además del riesgo cardiovascular que lo define, se encuentra en estudio su relación con el tejido óseo. Si bien no existe un consenso marcado, gran parte de las investigaciones respaldan una asociación negativa entre el SM y la salud ósea. Particularmente, se lo relaciona con una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral y columna lumbar. Asimismo, se lo asocia con un deterioro de la microarquitectura ósea y un aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad. Entre los tratamientos propuestos para el SM se incluyen cambios en el estilo de vida y, cuando esto no es suficiente, se suelen prescribir fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y/o hipoglucemiantes/normoglucemiantes. A este último grupo pertenece la metformina (MET),

que es un sensibilizador de la insulina. Además de mejorar las anomalías metabólicas de los pacientes, a la MET se le han descrito acciones esqueléticas. La mayoría de los estudios clínicos encuentran que posee efectos nulos o, en algunos casos, protectores del sistema óseo. Sin embargo, se ha expuesto que la MET en altas dosis podría tener consecuencias negativas sobre el metabolismo esquelético, por lo cual debería utilizarse con precaución en pacientes que necesiten dosis altas y/o que posean un riesgo elevado de fractura.

En las siguientes secciones se desarrollará la fisiopatología del SM y los efectos metabólicos de sus tratamientos, haciendo hincapié en las posibles consecuencias sobre la microarquitectura ósea y la incidencia de fracturas por fragilidad.

1. Síndrome metabólico (SM)

1.1 Definición

El SM se define como una asociación de tres o más componentes que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2.¹ Estos

componentes incluyen obesidad central, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuido, presión arterial elevada y niveles altos de glucosa en ayunas y/o intolerancia a la glucosa.² Si bien existen distintas definiciones de acuerdo con

las diferentes sociedades de expertos, todos establecen que los componentes centrales son los anteriormente mencionados. A su vez, los criterios clínicos establecidos por cada una de estas sociedades pueden diferenciarse entre sí, lo cual se demuestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferentes definiciones de SM según las Sociedades de Expertos.

	Circunf. abdominal	Glucemia	Presión arterial	TG	HDLc	Diagnóstico
OMS⁴	Relación cintura/cadera > 0,9 (hombres) > 0,85 (mujeres) o IMC > 30 kg/m ²	DM T2 TGA TGNI	≥ 140 mm Hg sistólica y ≥ 90 mm Hg diastólica	> 150 mg/dL	< 35 mg/dL (hombres) < 39 mg/dL (mujeres)	3 componentes o más, siendo uno de ellos RI
NCEP-ATPIII⁸	> 40" (hombres) > 35" (mujeres)	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)	3 componentes o más
IDF⁹	> 37" (hombres) > 32" (mujeres) o IMC > 30 kg/m ²	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL o TG tratados	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres) o HDLc tratado	3 componentes o más, siendo uno de ellos obesidad abdominal
EGIR¹⁰	> 37" (hombres) > 32" (mujeres)	TGA TGNI	≥ 140 mm Hg sistólica y ≥ 90 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL	< 39 mg/dL (hombres y mujeres)	3 componentes o más, siendo uno de ellos RI
AHA/NHLBI¹¹	> 40" (hombres) > 35" (mujeres)	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL o TG tratados	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres) o HDLc tratado	3 componentes o más
ACE/AACE¹²	> 40" (hombres) > 35" (mujeres) o IMC > 25 kg/m ²	TGA	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica	> 150 mg/dL	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)	No especifica número mínimo de componentes

ACE/AACE: American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists; AHA: American Heart Association; ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; DM T2: diabetes mellitus tipo 2; EGIR: European Group for study of Insulin Resistance; HDLc: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IDF: International Diabetes Federation; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; OMS: Organización Mundial de la Salud; RI: Resistencia a la insulina, TG: triglicéridos; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; TGNI: tolerancia a la glucosa normal con insulinoresistencia.



El aumento de la prevalencia de la obesidad se ha relacionado con el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa, lo que, como hemos dicho, está fuertemente relacionado con el SM. El SM se encuentra en marcado ascenso en el mundo debido principalmente al incremento de estilos de vida sedentarios con alta ingesta calórica, particularmente de grasas saturadas y azúcares añadidos.³

El SM es una patología muy relevante ya que produce diferentes alteraciones sistémicas. Entre las más frecuentes se encuentra su causalidad en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria e infarto de miocardio.⁴ Otra complicación es el elevado riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (de hasta cinco veces mayor que en personas sin SM), relacionado con el aumento de tamaño de los adipocitos abdominales subcutáneos.⁵ En el hígado se incrementa el depósito de lípidos provocando la inducción de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cirrosis.⁶ Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con SM presentan un mayor riesgo de enfermedades renales, hipogonadismo, neuropatías y diferentes tipos de cáncer.^{6,7}

1.2 Fisiopatología del SM

En la actualidad aún se encuentra en debate si los distintos componentes del SM provocan un proceso patológico en común, o si cada uno de ellos conforma una patología diferente. Entre los mecanismos más propuestos se encuentran la inducción de resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la adiposidad visceral¹³⁻¹⁶ (Figura 1).

Resistencia a la insulina

El SM se vincula estrechamente con una resistencia a la acción de la insulina; sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas con SM no presentan esta situación.¹⁷ Las principales acciones hipoglucemiantes de la insulina son: aumentar la captación de la glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, e inhibir

la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y la lipólisis. La resistencia a esta hormona se refleja en una alta insulinemia que no es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas de la glucosa hacia la normalidad, principalmente en condiciones posprandiales. Esto aceleraría la aterogénesis por diferentes mecanismos, que incluyen un aumento en la formación de productos de glicación avanzada (AGEs), principalmente sobre el colágeno presente en las paredes vasculares; promoviendo complicaciones macrovasculares.^{18,19} Asimismo, el aumento de ácidos grasos libres circulantes provoca alteraciones en los mecanismos de señalización de la insulina,^{14,17,20} y la lipólisis en el tejido adiposo visceral aumenta el flujo de estos hacia el hígado, profundizando la resistencia a la insulina.²¹

Adiposidad visceral

Varios estudios recientes confirmaron que el tejido adiposo posee funciones endocrinas relacionadas estrechamente con el desarrollo del SM y la resistencia a la insulina. Este tejido secreta diferentes hormonas como leptina y adiponectina, citoquinas inflamatorias (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]), y péptidos (angiotensinógeno, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno [(PAI-1]).

En lo que respecta a las hormonas, la leptina es producida mayormente por el tejido adiposo de forma directamente proporcional a la grasa corporal involucrada en la regulación de la homeostasis energética.^{22,23} En cuanto a las hormonas secretadas, la leptina tiene un papel muy importante en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético. Entre sus principales funciones se encuentran: mantener la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.²⁴ Cuando las reservas de energía son adecuadas, esta hormona induce una reducción del apetito con menor ingesta de alimentos, e incrementa el gasto de energía.¹⁶ A diferencia de la leptina, la adiponectina se caracteriza por sus efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos e insulino-sensibilizantes. Sus niveles plasmáticos se encuentran regulados

negativamente por la acumulación de grasa visceral y son menores en personas obesas y con SM.^{25,26} De hecho, la relación adiponectina/leptina se utiliza como marcador de disfunción del tejido adiposo, se correlaciona estrechamente con la resistencia a la insulina y es más eficaz que la medición de cada hormona por separado. Por lo tanto, esta relación se ha propuesto como un marcador predictivo del SM.²³

Inflamación crónica

La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, caracterizados por estar presentes en el SM, desencadenan un estado proinflamatorio activando diferentes cascadas de señalización, que pueden evaluarse a través del incremento de distintos marcadores inflamatorios, entre los que encontramos: TNF- α , IL-6 y proteína C-reactiva (PCR).^{16,27}

La producción de IL-6 en el tejido adiposo visceral es mucho mayor que la que se observa en el tejido adiposo subcutáneo. Esta mayor

producción se ha relacionado con un riesgo superior para el desarrollo de resistencia a la insulina,²⁸ dado que IL-6 aumenta el almacenamiento de triglicéridos.²⁹ Similarmente, TNF- α restringe la captación de glucosa estimulada por la insulina y es sobreexpresado en el tejido adiposo de personas con obesidad.^{30,31} Por otra parte, la PCR es de síntesis hepática, y su secreción plasmática está mediada por citoquinas proinflamatorias como las anteriormente mencionadas.³² Su producción también puede ser estimulada por hiperglucemia y/o hipertrigliceridemia. Los niveles de PCR leve o moderadamente aumentados son indicadores de inflamación de bajo grado, por lo cual se la suele utilizar como un predictor del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.³³⁻³⁵

1.3 Manejo y tratamientos del SM

La mayoría de las personas con SM tienen obesidad o sobrepeso y un estilo de vida sedentario. Por lo tanto, con el objetivo de revertir esta

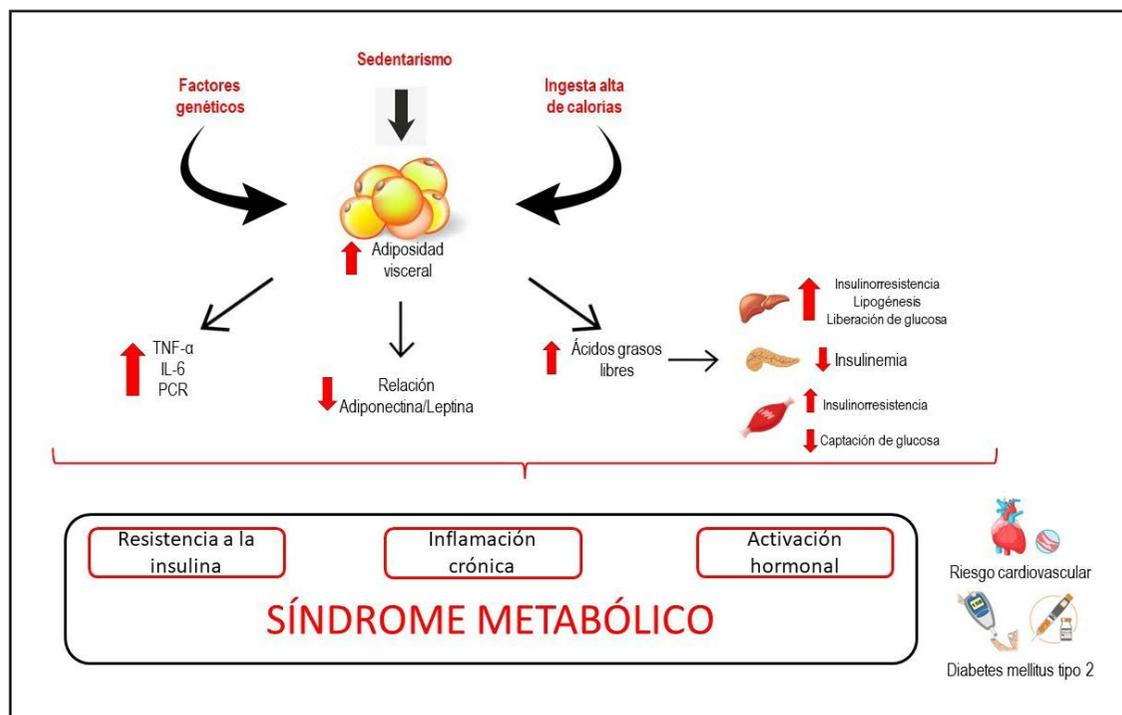


Figura 1. Breve descripción de la fisiopatología del síndrome metabólico.



patología, se promueve aumentar la actividad física, disminuir la ingesta calórica e incorporar alimentos saludables a la dieta. El principal objetivo es generar un balance energético negativo debido a una disminución en la incorporación de calorías y un aumento del ejercicio físico.^{2,7,18} Además, disminuir el peso corporal entre un 5 y 10% tiene importantes efectos beneficiosos en cada uno de los factores de riesgo metabólicos.^{1,7,17}

Aquellos pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida no generan cambios metabólicos suficientes suelen ser tratados farmacológicamente con el fin de manejar individualmente los componentes del SM.

En la actualidad existen diferentes medicamentos, y los más frecuentes son: las tiazolidinedionas y la metformina (MET), ambas relacionadas con el aumento de la tolerancia a la glucosa y una mejora en el perfil lipídico. En el caso de las primeras (agonistas de PPAR gamma [PPAR γ]), logran sus efectos desplazando la grasa intraabdominal al depósito de grasa subcutánea, lo cual es metabólicamente favorable. Por otro lado, la MET es una biguanida no metabolizable, por lo que es excretada sin cambios por el riñón con una vida media aproximada de 5 horas.³⁶⁻³⁸ Disminuye los niveles glucémicos en ayunas y posprandiales al actuar sobre el hígado, su principal órgano diana. En este órgano, reduce la síntesis de glucosa al inhibir principalmente la gluconeogénesis independientemente de la estimulación de la insulina; por lo que no causa hipoglucemia o hiperinsulinemia. Además, aumenta la captación periférica de este azúcar y su metabolismo anaeróbico en el intestino.^{39,40} En la actualidad, aún no se encuentran completamente dilucidados los mecanismos por los que actúa la MET. Sin embargo, se sabe que una de sus principales acciones es inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, aumentando las relaciones AMP/ATP y ADP/ATP, y, consecuentemente, se activa la AMPK (del inglés 5' AMP-activated protein kinase). Esta quinasa es el principal sensor de bioenergía, y puede mejorar el transporte de

glucosa e inhibir las enzimas que forman parte de la gluconeogénesis.^{41,42}

Un tercer grupo de medicamentos ampliamente utilizados en pacientes con SM son las estatinas, administradas con el objetivo de controlar la dislipemia. A su vez, tienen efectos beneficiosos sobre eventos inflamatorios y cardiovasculares y sobre la función endotelial. Por último, para tratar la hipertensión se recomienda usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina, debido a que los diuréticos y betabloqueantes en dosis altas pueden empeorar la resistencia a la insulina y la dislipemia.^{2,7}

2. SM, MET y sus posibles efectos en el hueso SM y hueso

En patologías metabólicas como diabetes mellitus y SM, el estado proinflamatorio, el estrés oxidativo y la hiperglucemia pueden causar un aumento de la formación de AGEs. En estas situaciones, el colágeno tipo 1 presente en la matriz extracelular ósea (con exceso de AGEs) puede formar menos entrecruzamientos secundarios y terciarios de origen enzimático, lo cual altera sus propiedades tensiles y así la biomecánica ósea. Además, los AGEs acumulados en la matriz extracelular del hueso pueden interactuar con receptores específicos (tal como el RAGE) expresados por las células óseas. Esto afecta la homeostasis y la actividad de células estromales mesenquimáticas, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, induciendo un menor recambio óseo, lo cual tiende a disminuir la calidad del material por acumulación de microimperfecciones. Este es un proceso no regulado y acumulativo que puede alterar la resistencia ósea aun en ausencia de una DMO disminuida y que se asocia con una mayor incidencia de fracturas de bajo estrés.^{19,20,43}

Se sabe que las células estromales mesenquimáticas de la médula ósea (CEMO) tienen la propiedad de ser células pluripotentes capaces de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos, entre otros tipos celulares. El microambiente en el que se encuentren

las CEMO comprometerá su diferenciación a un tipo celular específico, lo que se relaciona ampliamente con el uso de fármacos, tipos de dietas o condiciones metabólicas individuales.^{44,45} En diferentes estudios *ex vivo* se ha encontrado una caída del perfil osteogénico de estas células provenientes de ratas con diferentes modelos de hiperglucemia o disglucemia, mostrando una disminución en su actividad de fosfatasa alcalina ósea (FAL), producción de colágeno tipo 1 y capacidad de mineralización de la matriz extracelular; ya sea en un estadio basal o posteriormente a una diferenciación osteogénica *in vitro*.⁴⁶⁻⁴⁸ Dado que la formación y remodelación ósea se vinculan con el balance de diferenciación osteogénico/adipogénico de las CEMO, esto podría afectar la estructura y función del hueso. En el caso del SM, el estado proinflamatorio y el estrés oxidativo en la médula ósea (aun en ausencia de una hiperglucemia franca) tenderían hacia un incremento en la diferenciación adipogénica en comparación con lo que ocurre en condiciones normales, pudiendo afectar perjudicialmente al hueso al disminuir la formación y remodelación del tejido óseo. Esto ocurre debido a un aumento en la expresión de PPAR γ y, en consecuencia, un desequilibrio en la relación Runx2/PPAR γ . Asimismo, el incremento de la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a este estadio, conduce a una reducción de la expresión de la vía canónica de señalización Wnt. La vía del Wnt fisiológicamente favorece la proliferación, diferenciación y maduración de osteoblastos, e inhibe la diferenciación de las CEMO a adipocitos;^{49,50} por lo tanto la inhibición de esta vía mediada por un exceso de ROS genera efectos antiosteogénicos y proadipogénicos. La unión de Wnt a su receptor mantiene los niveles citoplasmáticos de β -catenina adecuados para su translocación nuclear, y así poder activar la transcripción de genes diana (proosteoblastogénicos en condiciones fisiológicas, o antioxidantes como la superóxido dismutasa en caso de acumulación de ROS).⁵¹ Asimismo, algunos estudios recientes han revelado que la hiperglucemia podría activar la vía

de señalización Notch, la cual interactuaría con otras vías como BMP y Wnt, comprometidas con promover la osteoblastogénesis.^{52,53} Por otra parte, también se demostró que la hiperglucemia aumenta la producción de esclerostina, lo que promueve la diferenciación de las CEMO hacia adipocitos por inhibición de la vía osteogénica canónica.⁵⁰

Existen varios estudios clínicos realizados con el objetivo de investigar posibles efectos del SM sobre diferentes parámetros del tejido óseo. Sin embargo, aún no se obtienen resultados del todo concluyentes. Principalmente se han investigado los efectos del SM (o de sus componentes individuales) sobre la densidad mineral ósea (DMO) y sobre la incidencia de fracturas por fragilidad. La mayoría de los estudios han demostrado que el SM incide negativamente sobre la DMO y, a su vez, incrementa las probabilidades de sufrir una fractura osteoporótica, teniendo una mayor incidencia al aumentar el número de componentes de este síndrome.⁵⁴⁻⁵⁶ No obstante, otros estudios no han logrado demostrar una asociación directa entre los efectos del SM y el tejido óseo,^{57,58} como tampoco en algunos se ha visto una asociación positiva.⁵⁹ En este último caso podría deberse al elevado IMC y la distribución de la grasa corporal, lo que actuaría como efecto protector frente a posibles fracturas.

Una explicación de las diferencias entre los estudios recientemente mencionados podría ser la heterogeneidad de la composición del SM, como también los diferentes criterios para su diagnóstico proporcionados por las distintas sociedades de expertos. Adicionalmente, existen características propias de cada población como género, edad, IMC, a lo que se suma una gran variabilidad en sus hábitos de vida, por ejemplo: tabaquismo, consumo de alcohol, inactividad física, consumo de medicamentos, entre otras. Es por eso que encontramos una gran dificultad para que estos datos sean ajustados en cada uno de los estudios, o incluso no se han realizado dichos ajustes en algunos de ellos. Por lo tanto, no se puede trazar un



paralelismo absoluto entre todas las investigaciones realizadas hasta el momento. A su vez, es importante plantear si necesariamente se debiera tomar el SM como un todo, o sería interesante evaluar el efecto de cada uno de sus componentes individuales sobre el hueso.⁵⁷

Tratamientos con MET y sus efectos en el hueso

MET es uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y se prescribe con frecuencia para pacientes con SM y/o intolerancia a la glucosa. Como hemos mencionado, actúa disminuyendo los niveles de glucemia en ayunas y posprandiales al reducir la gluconeogénesis en el hígado y al mejorar la captación de glucosa en los tejidos periféricos.^{39,40}

Se han realizado numerosos estudios *in vitro* sobre los efectos de MET sobre la diferenciación de las CEMO. En su amplia mayoría, estos indican un efecto proosteogénico de este fármaco. Se observó un desplazamiento del equilibrio hacia el fenotipo osteoblástico promovido por un incremento en la expresión de Runx2 (*Runx2 related transcription factor 2*) y una activación de la AMPK.^{48,60-63} Runx2 es el principal regulador transcripcional requerido para la determinación del linaje osteoblástico, y su expresión es favorecida por la acción de esta quinasa.⁶⁴ Una vez incorporada en el osteoblasto, la MET induce la activación de la AMPK mediante su fosforilación. Esto tiene como consecuencia un aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y, por ende, de la producción de óxido nítrico (NO), promoviendo la proliferación de osteoblastos. Adicionalmente, una vez que la AMPK es activada, impulsa la diferenciación osteoblástica a través de la expresión de Runx2, como también la mineralización mediante el heterodímero SHP. Por otra parte, la MET provoca una reducción en la relación RANKL/OPG, disminuyendo el reclutamiento y la resorción ósea de osteoclastos. Por lo tanto, este fármaco tendría como efecto promover la osteoblastogénesis y la formación ósea, al mismo tiempo que inhibe la actividad de los osteoclastos.^{64,65}

En la mayoría de los estudios preclínicos se

ha observado que la MET posee un efecto protector sobre el sistema óseo. Por una parte, se demostró que 4 a 8 semanas de tratamiento con este fármaco mejora la DMO y la microarquitectura esquelética en ratones normales⁶⁰ y resistentes a la insulina,⁶⁶ así como en ratas adultas ovariectomizadas.⁶⁷ También se ha demostrado que en 3 semanas de tratamiento previno la disminución de la densidad osteocítica causada por un SM experimental, pero sin inducir grandes modificaciones en la microarquitectura del hueso.⁴⁷ Sin embargo, un estudio realizado por La Fontaine y cols. mostró que, luego de 6 semanas con MET, se observó un efecto perjudicial sobre la reparación de fracturas inducidas en fémures de ratas diabéticas.⁶⁸ Además, otro estudio no encontró ningún efecto de la MET sobre la reparación de fracturas óseas en ratones ovariectomizados, luego de 4 semanas de tratamiento.⁶⁹ En un estudio preclínico en ratas diseñado para evaluar el efecto a largo plazo (3 meses) del tratamiento con MET, se encontró que este fármaco (tanto en presencia como en ausencia de SM) induce una disminución significativa en la capacidad de regeneración de una lesión ósea, así como en la DMO y la arquitectura de huesos apendiculares con alteración de sus propiedades biomecánicas.⁷⁰ Así pues, debe tenerse mucho cuidado al interpretar estos resultados ya que el efecto de este fármaco insulino-sensibilizante sobre el tejido óseo podría depender de la dosis empleada, la duración del tratamiento y la especie en estudio.

Los estudios clínicos realizados son, en su gran mayoría, del tipo observacional y sobre personas con hiperglucemia. En muchos de ellos se determinó que no hay diferencias en relación con la DMO o en la incidencia de fracturas con respecto a aquellas personas hiperglucémicas no tratadas con MET.⁷¹⁻⁷⁵ Sin embargo, algunas investigaciones sugieren un menor riesgo de fractura ósea asociado con dicho tratamiento, observando un efecto protector para el sistema esquelético,⁷⁶⁻⁷⁸ similar a lo visto en gran parte de los estudios preclínicos. Adicionalmente, un estudio reciente de Wang y cols. demostró que

la MET en diferentes dosis (1 y 2 gramos diarios) mejoró la DMO en hombres adultos mayores. No obstante, ellos mismos advierten que una alta concentración de MET podría inhibir la formación ósea.⁷⁹

Hasta el momento existe un solo ensayo clínico prospectivo donde se evaluó el metabolismo óseo y riesgo de fracturas en individuos con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes y normoglucemiantes. Este ensayo fue el *Asian Diabetes Outcomes Prevention Trial* (ADOPT), donde el tratamiento con MET se asoció a una disminución significativa en los marcadores séricos de formación y resorción ósea, lo que indica una menor remodelación ósea. Sin embargo, el tratamiento con MET no afectó la incidencia de fracturas.⁸⁰ Estos hallazgos concuerdan con otros estudios realizados sobre células estromales mesenquimáticas de médula ósea, donde se encontró que la MET promovía su apoptosis y la inducción de una mayor adiposidad medular.⁸¹ Estas investigaciones sugieren que la diferenciación osteogénica de la CEMO podría ser negativamente afectada por altas concentraciones de MET.⁸¹⁻⁸³ Así, MET podría tener efectos proosteogénicos o antiosteogénicos en función de la dosis utilizada.

En conclusión (Figura 2), el SM parecería

afectar, mediante distintos mecanismos abordados en esta revisión, al metabolismo óseo y la incidencia de fracturas. Sin embargo, este síndrome se caracteriza por ser muy heterogéneo y sería importante estudiar los efectos óseos de cada uno de sus componentes por separado. Además, tendría suma relevancia poder realizar acuerdos con el fin de estandarizar los ajustes de cada uno de los parámetros estudiados con el objetivo de obtener resultados más congruentes. A su vez, aunque los tratamientos con MET en pacientes con hiperglucemia o disglucemia parecerían tener un efecto nulo o, en algunos casos, protector para el sistema óseo, una investigación reciente indica que la MET tiende a prescribirse en pacientes con un menor riesgo global de fracturas.⁸⁴ Debido a los posibles efectos antiosteogénicos de concentraciones elevadas de MET, sería conveniente tener precaución en su uso para aquellos pacientes que necesiten una dosis alta y/o que posean un alto riesgo de fractura.

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

Recibido: febrero 2023

Aceptado: mayo 2023

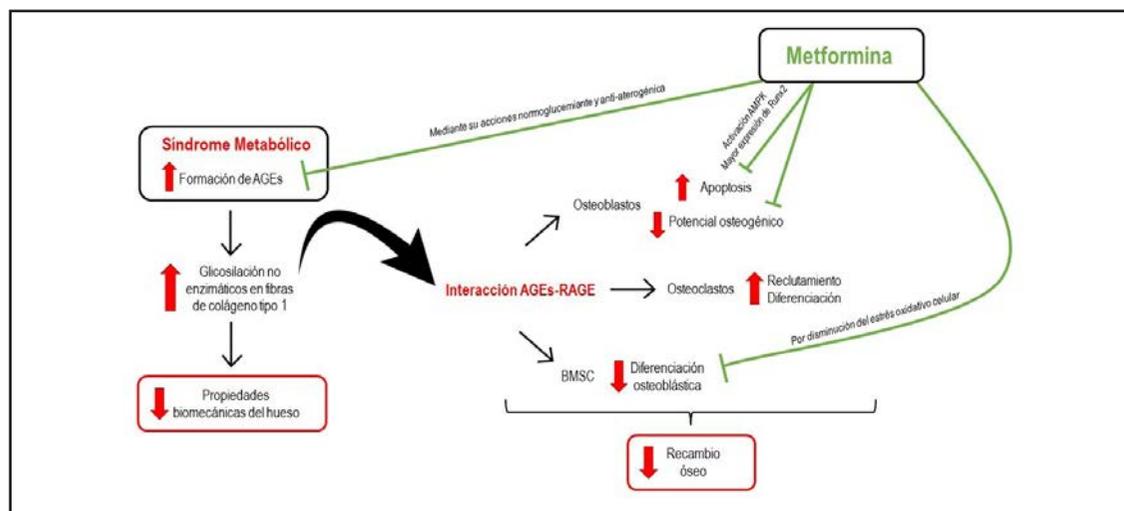


Figura 2. Consecuencias del síndrome metabólico sobre el tejido óseo y los posibles efectos de un tratamiento con metformina.



Referencias

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
3. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:138.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469- 80.
5. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149, 33-45.
6. Cornier MA, Dabelea D, Hernández, TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29:777-822.
7. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic pathology* 2009; 37(1):18-20.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
9. Mc Cracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 2018; 36:14-20.
10. Balkau B, Charles M.-A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med A J Br Diabet Assoc* 1999; 16:442-3.
11. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:1-8.
12. Einhorn D. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine Practice* 2003; 9(Supplement 2):5-21.
13. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(4):364-73.
14. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(1):3-9.
15. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*; 2019; 40(6):1447-67.
16. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2):786.
17. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine* 2014; 43(2):80-7.
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J* 2005; 149, 20-32.
19. McCarthy AD, Molinuevo MS, Cortizo AM. AGEs and bone ageing in Diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2013; 4:6.
20. Pollock NK, Bundy V, Kanto W, et al. Greater fructose consumption is associated with cardiometabolic risk markers and visceral adiposity in adolescents. *J Nutr* 2012; 142(2), 251-7.
21. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5(6):2019-27.

22. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci* 2013; 7:51.
23. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci Rep* 2017; 7(1):6619.
24. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine* 2019; 121:154735.
25. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18(1):37-45.
26. Scheid MP, Sweeney G. The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15:157-67.
27. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants* (Basel) 2020; 9(3):236.
28. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132(6):2169-80.
29. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol* 2017; 37:35-40.
30. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2(2):82-104.
31. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(1):E108-14.
32. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018; 13:9:754.
33. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51(4):1131-7.
34. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015; 70(3):193-9.
35. Kanmani S, Kwon M, Shin MK, Kim MK. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci Rep* 2019; 9(1):4573.
36. Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, et al. In Vivo Imaging of Human 11C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med* 2016; 57(12):1920-6.
37. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* 2021; 42(1):77-96.
38. Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwińska A. Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals* (Basel) 2022; 15(7):810.
39. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60(9):1566-76.
40. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Curr Diabetes Rep* 2017; 17(1):5.
41. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9):1577-85.
42. Feng J, Wang X, Ye X, et al. Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacol Res* 2022; 177:106114.
43. Asadi-pooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *Journal of the Endocrine Society* 2019; 3(10): 1799-818.
44. Nuttall M E, Gimble JM. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:290-4.



45. Kawai, Masanobu & Rosen, Clifford. Bone Marrow Fat and Bone Mass. *Translational Endocrinology of Bone*; 2013; 167-79.
46. Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism* 2014; 63(2):296-305.
47. Felice J I, Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Aguirre JI, Cortizo AM. Effects of fructose-induced metabolic syndrome on rat skeletal cells and tissue, and their responses to metformin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126:202-13.
48. Tolosa MJ, Chuguransky SR, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Molinuevo MS. Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: preventive effects of metformin. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101:177-86.
49. Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30(12):3071-85.
50. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19):4873.
51. Alonso G, García-Martín A, Muñoz-Torres M. Wnt pathway and sclerostin as new targets for assessment and treatment of osteoporosis. *Med Clin* 2012; 139(14):634-9.
52. Huang KC, Chuang PY, Yang TY, Huang TW, Chang SF. Hyperglycemia inhibits osteoblastogenesis of rat bone marrow stromal cells via activation of the Notch2 signaling pathway. *Int J Med Sci* 2019; 16(5):696-703.
53. Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med* 2008; 14(3):299-305.
54. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2007; 18:1337-44.
55. Hwang DK., Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporosis international: a journal established as result of 103 cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*; 2010; 21(3):425-31.
56. Kim HY, Choe JW, Kim HK, et al. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcified Tissue Int* 2010; 86(5):350-8.
57. Sun K, Liu J, Lu N, Sun H, Ning G. Association between metabolic syndrome and bone fractures: A meta-analysis of observational studies. *BMC endocrine disorders* 2014; 14: 13.
58. Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, Pang K L. Relationship Between Metabolic Syndrome and Bone Health - An Evaluation of Epidemiological Studies and Mechanisms Involved. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2020; 13:3667-690.
59. Muka, T., Trajanoska, K., Kieffe-de Jong, J. C., et al. The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *PLOS ONE*; 2015; 10(6), e0129116.
60. Marycz K, Tomaszewski KA, Kornicka K, et al. Metformin Decreases Reactive Oxygen Species, Enhances Osteogenic Properties of Adipose-Derived Multipotent Mesenchymal Stem Cells In Vitro, and Increases Bone Density In Vivo. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:9785890.
61. Lee YS, Kim YS, Lee SY, et al. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. *Bone* 2010; 47:926-37.
62. Molinuevo M S, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in

- vitro studies. *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 211-21.
63. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 2011; 112:2902-9.
64. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World J Diabetes*, 2016; 7(6):122-33.
65. Jiating L, Buyun J, Yinchang Z. Role of Metformin on Osteoblast Differentiation in Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int* 2019; 2019:9203934.
66. Wang C, Li H, Chen SG, et al. The skeletal effects of thiazolidinedione and metformin on insulin-resistant mice. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(6):630-7.
67. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 635(1-3):231-6.
68. La Fontaine J, Chen C, Hunt N, Jude E, Lavery L. Type 2 diabetes and metformin influence on fracture healing in an experimental rat model. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55(5), 955-60.
69. Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, et al. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int* 2013; 24(10):2659-70.
70. Wanionok, NE. Alteraciones óseas asociadas al Síndrome Metabólico en ratas: evaluación preclínica de un tratamiento oral con metformina. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de La Plata; 2023.
71. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7):129299.
72. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8):2792-8.
73. American Diabetes Association. Treatment effects on measures of body composition in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36:1742-8.
74. Choi HJ, Park C, Lee YK, Ha YC, Jang S, Shin CS. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteopor Int* 2016; 27:2709-15.
75. Schwartz AV, Pan Q, Aroda VR, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle and metformin interventions in DPP on bone density. *Osteoporos Int* 2021; 32(11):2279-87.
76. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8):820-5.
77. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31(2):199-203.
78. Oh TK, Song IA. Metformin therapy and hip fracture risk among patients with type II diabetes mellitus: A population-based cohort study. *Bone* 2020; 135:115325.
79. Wang LX, Wang GY, Su N, Ma J, Li YK. Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. *World J Clin Cases* 2020; 8(18):4010-6.
80. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of Rosiglitazone, Metformin, and Glyburide on Bone Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:134-42.
81. Duan W, Zou H, Zang N, Ma D, Yang B, Zhu L. Metformin increases bone marrow adipose tissue by promoting mesenchymal stromal cells apoptosis. *Aging (Albany NY)* 2023;15(2):542-52.
82. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on



- osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 2006; 536:38-46.
83. Sun R, Liang C, Sun Y, Xu Y, Geng W, Li J. Effects of metformin on the osteogenesis of alveolar BMSCs from diabetic patients and implant osseointegration in rats. *Oral Diseases* 2022; 28(4):1170-80.
84. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology G. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012; 55:2929-37.
-



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

CRISIS HIPERCALCÉMICA, PRESENTACIÓN INUSUAL DE ADENOMA PARATIROIDEO: REPORTE DE 2 CASOS

Delia R. Martínez Turizo^{1*}, Enrique Armella², María Josefina Bomarito¹, Magdalena Rey¹, Juan Manuel Fernández Vila², María Josefina Pozzo¹, María Pía Lozano Bullrich¹

1. Servicio Endocrinología y Metabolismo. 2. Servicio Cirugía General, sector Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La crisis hipercalcémica (CH) es una emergencia endocrina inusual, definida por la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a disfunción renal, alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y del sensorio; también podría considerarse en pacientes con síntomas graves y calcemia menor. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas son las etiologías más comunes de la hipercalcemia (90% de los casos); sin embargo, rara vez el primero se presenta como CH. Debido a la alta mortalidad asociada a esta entidad, es de gran importancia establecer diagnóstico y tratamiento precoces.

Presentamos dos pacientes con crisis hipercalcémica como primera manifestación del HPTP, el 1.º con bloqueo auriculoventricular

(AV) completo y el 2.º con pancreatitis aguda. La anatomía patológica (AP) reveló adenoma oxifílico en ambos casos, que es una variante histológica poco frecuente y puede manifestarse clínicamente de forma grave.

Conclusiones: los adenomas paratiroides son causa poco frecuente de CH. Consideramos el tipo histológico observado (adenoma oxifílico) como probable factor condicionante. La pancreatitis y especialmente el bloqueo AV son manifestaciones poco frecuentes de la CH. Resaltamos la importancia de la determinación de los niveles de calcio dentro de la evaluación inicial de todo paciente con bloqueo AV.

Palabras clave: crisis hipercalcémica, hiperparatiroidismo primario, pancreatitis aguda, bloqueo auriculoventricular, adenoma oxifílico.

*E-mail: delia1612@hotmail.com

Abstract

HYPERCALCEMIC CRISIS, UNUSUAL PRESENTATION OF PARATHYROID ADENOMA

Hypercalcemic crisis (HC) is an unusual endocrine emergency, defined as the presence of serum calcium > 14 mg/dl related to kidney dysfunction, cardiovascular, gastrointestinal and sensory disturbances. It could also be considered in patients with severe symptoms and lower serum calcium levels. Primary hyperparathyroidism (PHPT) and malignant neoplasms are the most common hypercalcemia etiologies (90% of cases), nevertheless, the former hardly ever occurs as HC. Due to the high mortality associated with HC, it is crucial to establish early diagnosis and treatment.

We report two patients with HC as the first manifestation of PHPT; the former with atrioventricular (AV) block and the latter with acute pancreatitis. Pathology revealed oxyphilic adenoma in both cases, which is an infrequent histological variant that can have a severe clinical manifestation.

Conclusions: parathyroid adenomas are a rare cause of HC. We consider the histological type observed (oxyphilic adenoma) as a probable conditioning factor. Pancreatitis and especially AV block are rare manifestations of HC. We emphasize the importance of determining calcium levels in the initial evaluation of all patients with AV block.

Keywords: hypercalcemic crisis, primary hyperparathyroidism, acute pancreatitis, atrioventricular block, oxyphilic adenoma.

Introducción

La crisis hipercalcémica (CH) se define como la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a disfunción renal, alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y del sensorio; también podría considerarse en pacientes con síntomas graves y valores de calcemia menor. Si bien, el hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una de las etiologías más frecuentes de hipercalcemia, rara vez se presenta con CH (1,6-6,7%); sin embargo, en países como la India se han reportado frecuencias mayores (hasta 21%). Ante la presencia de CH se debe sospechar carcinoma, especialmente en pacientes con tumores de mayor tamaño y niveles marcadamente elevados de PTH.¹⁻³ Esta entidad implica una alta mortalidad, que alcanza 93% en reportes iniciales y, si bien ha disminuido en recientes revisiones tras la intervención quirúrgica, continúa siendo elevada (7-8%), por lo que exige diagnóstico y tratamiento precoces.²⁻⁴ El manejo habitual se

realiza con hidratación parenteral, calcitonina, bifosfonatos y hemodiálisis, la cual es una herramienta de gran valor para el mejor control de la calcemia, hasta la intervención quirúrgica recomendada en la misma internación. Los adenomas paratiroideos representan el 85% de los HPTP esporádicos. Histológicamente, la mayoría de ellos están compuestos por células principales. Presentamos dos pacientes con crisis hipercalcémica como manifestación inicial de HPTP, el primero con bloqueo auriculoventricular (AV) y el segundo con pancreatitis aguda. La anatomía patológica en ambos casos fue compatible con adenoma oxifílico, el cual es un tipo histológico infrecuente.

Caso 1: mujer de 75 años, con antecedentes de bocio multinodular e hipertensión arterial. Consultó a la guardia por mareos, náuseas, palpitaciones de 3 días de evolución y episodio sincopal en las 24 horas previas. Durante la evaluación presentó nuevo síncope,



con bloqueo AV completo y posterior asistolia, que requirió reanimación cardiopulmonar y colocación de marcapaso transitorio. Al examen físico: somnolencia, sin signos de insuficiencia cardíaca.

Laboratorio: calcemia: 24 mg/dl (VR: 8,8-10,2), fósforo: 4,2 mg/dl (VR: 2,7-4,5), fosfatasa alcalina: 115 UI/L (VR: 35-104 UI/L), albúmina: 4,8 mg/dl (VR:3,8-5), creatinina: 2,2 mg/dl (VR: 0,5-0,9), urea: 69 mg/dl (VR: 17-48) y PTH: 2740 pg/ml (VR: 15-65 pg/ml). Angiotomografía de tórax sin tromboembolismo pulmonar.

Ante el diagnóstico de CH secundaria a HPTP, se inicia hidratación con solución salina 0,9% y calcitonina 100 UI por vía subcutánea cada 8 horas.

La ecografía de cuello informó bocio multinodular, con nódulo dominante en lóbulo derecho con extensión endotorácica (42x34x26 mm), sin visualizar paratiroides, y el centellograma paratiroideo con Tc-99 sestamibi (99mTc-MIBI) intensa captación en región inferior derecha (Figura 1).

Durante el procedimiento quirúrgico realizado a las 12 horas del diagnóstico, se halló nódulo de 4 cm y se realizó hemitiroidectomía

con sospecha de paratiroides intratiroidea, dado que en el lado homolateral solo se visualizó una paratiroides normal similar a las contralaterales. La patología intraoperatoria informó tumor de 20 g con necrosis, compatible con tejido paratiroideo; sin embargo, las PTH intraoperatoria y posoperatoria no presentaron descenso (> 1050 pg/ml). La persistencia de hipercalcemia motivó la indicación de terapia dialítica, con administración de ácido ibandrónico intravenoso (IV) intradiálisis con descenso de calcemia (13,8 mg/dl). En busca de patología ectópica se revisó la angiotomografía, identificándose imagen nodular retroesofágica de aproximadamente 36 mm (Figura 2). Se reoperó a las 48 horas, con descenso de PTH (668 pg/ml y 131 pg/ml previa y posterior a la escisión, respectivamente). La AP en la primera cirugía fue compatible con hiperplasia adenomatosa tiroidea y, en la segunda, con adenoma paratiroideo oxifílico de 3,5 cm y 3295 mg (Figura 3) La paciente evolucionó con resolución del bloqueo AV y con hipoparatiroidismo transitorio. Al año de la cirugía mantiene niveles de calcemia y PTH normales.

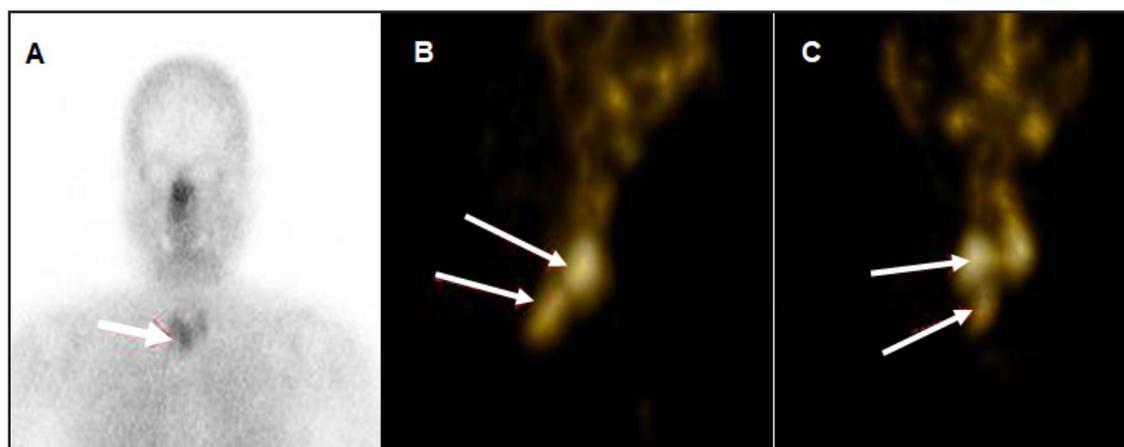


Figura 1. Caso 1: centellograma paratiroideo con 99m Tc-MIBI: captación en región inferior derecha (A) y SPECT: hipercaptación de probable origen paratiroideo inferior derecho (B y C).

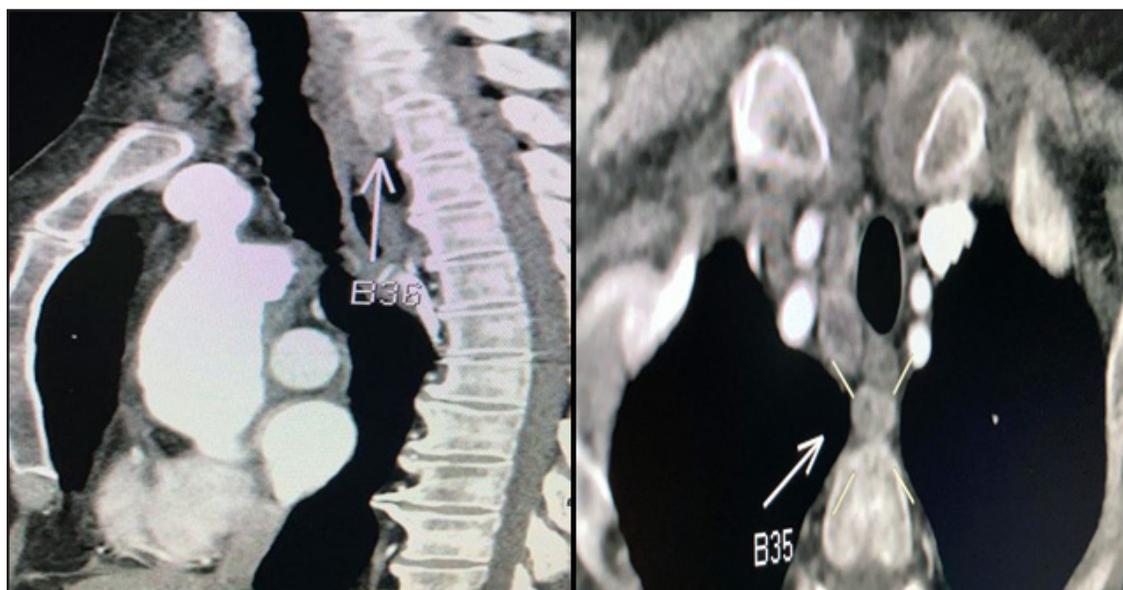


Figura 2. Caso 1: angiotomografía de tórax con contraste IV: corte sagital (A) y corte axial (B). En topografía prevertebral, imagen nodular hipervascularizada a nivel de C7, T1 y T2 de aproximadamente 36 mm en su diámetro máximo (craneocaudal).

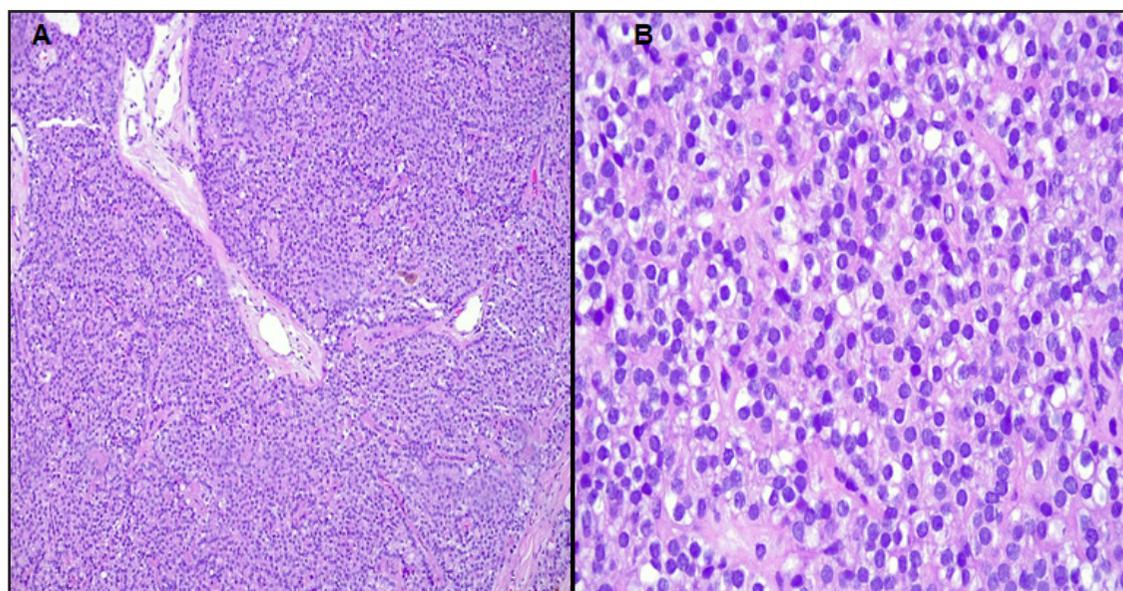


Figura 3. Caso 1: Anatomía patológica (microscopia, tinción hematoxilina eosina): se observa proliferación celular de células oxifilas predominante (> 90%) de disposición sólida y microfolicular (A) y, con mayor aumento, se muestra la clásica apariencia de células con abundante citoplasma eosinófilo granular y núcleos redondeados con cromatina gruesa y nucléolo prominente (B).



Caso 2: varón de 78 años, que consultó por traumatismo craneoencefálico sin pérdida del conocimiento, secundario a caída de su altura. Al examen físico: lúcido, normotenso. Se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro sin lesiones parenquimatosas. A las 24 horas de su ingreso presentó dolor abdominal difuso y deterioro del sensorio. Laboratorio: creatinina: 2,21 mg/dl (VR: 0,7-1,2) urea: 115 mg/dl (VR: 17-48), amilasa: 1794 UI/L (VR: 28-100), lipasa: 890 UI/L (VR: 8-57), albúmina: 3,7 mg/dl (VR: 3,8-5), calcemia: 16,1 mg/dl (VR: 8,8-10,2), fósforo: 3,8 mg/dl (VR: 2,7-4,5), fosfatasa alcalina: 89 UI/L (VR: 40-129), PTH: 801 pg/ml (VR: 15-65). TC de cerebro, sin cambios a la previa y TC de abdomen con páncreas aumentado de tamaño en forma difusa asociado a alteración de planos grasos adyacentes y con incremento de líquido peripancreático, con leve incremento de heterogeneidad del parénquima glandular. Se descartaron otras causas de pancreatitis.

Con diagnóstico de CH secundaria a HPP, se indicó hidratación parenteral con solución fisiológica. Evolucionó con mejoría de la función renal a las 48 horas (creatinina: 1,6 mg/dl), por lo cual se administró ácido zoledrónico 5 mg IV, y con normalización de calcemia (9,5 mg/dl). La ecografía de cuello reveló formación

nodular hipoecoica de 14x9,5x12,5 mm, de bordes algo lobulados, sugerente de nódulo paratiroideo en topografía inferior izquierda, mientras que el centellograma/SPECT con 99mTc-MIBI evidenció foco hipercaptante adyacente a cara posterior de la mitad inferior del lóbulo tiroideo derecho (Figura 4). Durante la exploración se observó lóbulo derecho globuloso con una proyección posterior compatible con un tubérculo de Zuckerkandl, que macroscópicamente impresionaba como glándula paratiroides aumentada de tamaño, por lo cual se decidió la lobectomía tiroidea homolateral, pero, la AP por congelación evidenció nódulo folicular (descartando tejido paratiroideo). Se continuó con la exploración constatándose nódulo pardo rojizo de 2 cm aproximadamente en la misma localización, compatible con paratiroides aumentada de tamaño, AP por congelación: paratiroides de 2708 mg. PTH 257 pg/ml y 81,9 pg/m (preescisión y posescisión, respectivamente). La AP de la lesión tiroidea fue compatible con hiperplasia adenomatosa con marcada fibrosis estromal, y la paratiroidea, con adenoma oxifílico de 2 cm y 2708 mg. El paciente evolucionó con hipoparatiroidismo transitorio, resolución de la pancreatitis y normalización de la función renal.

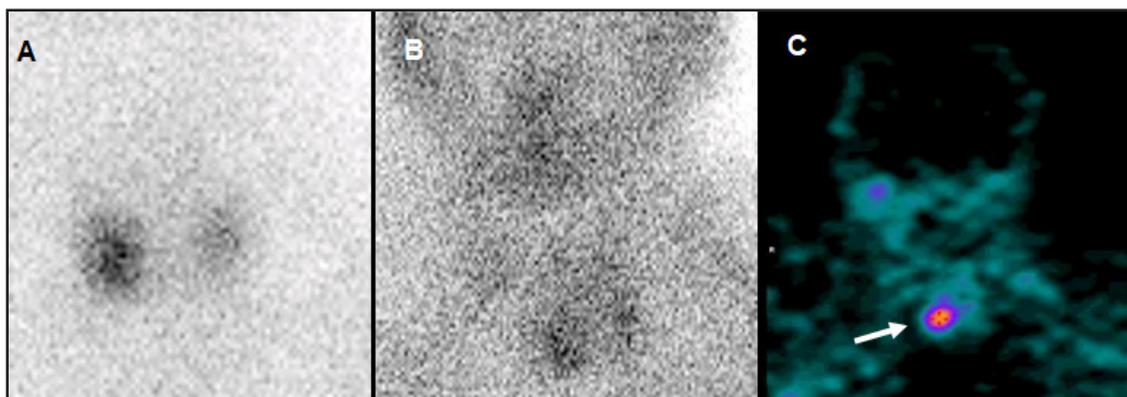


Figura 4. Caso 2: centellograma paratiroideo con 99m Tc-MIBI: hipercaptación tiroidea en fase inicial (A); en segunda fase se observa *wash-out* tiroideo casi total (B) y SPECT: foco hipercaptante adyacente a cara posterior de la mitad inferior del lóbulo tiroideo derecho de probable origen paratiroideo (C).

Discusión

La crisis hipercalcémica es una emergencia endocrina inusual que amenaza la vida. No existe una definición estandarizada o uniforme, lo que dificulta la comparación de la mayoría de los estudios publicados; sin embargo, podría definirse como la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a compromiso multiorgánico.

Las causas principales de CH son el cáncer avanzado y el HPTP; sin embargo, este último rara vez se presenta con CH (1,6-6,7%); diferentes autores la describen como crisis paratiroidea, tormenta paratiroidea, intoxicación paratiroidea, hiperparatiroidismo agudo, entre otras. El adenoma solitario constituye el 80-85% de los casos de HPTP, mientras que el carcinoma se presenta en < 1%, incrementando su frecuencia en pacientes con CH, con reportes que varían de 4,5 a 12,5%.^{2,3,5-7}. Algunos factores podrían ser considerados de alto riesgo de patología maligna en los pacientes con HPTP, como el nivel de calcio > 14 mg/dl, sexo masculino, paciente joven, presencia de masa palpable en cuello (por lo general > 3 cm) y el compromiso óseo y renal concomitante.⁸⁻¹⁰ Por otra parte, Robert y cols. concluyeron que los niveles de PTH por debajo de 4 veces el límite superior de la normalidad excluyen malignidad.¹¹ En concordancia con lo hallado en nuestros pacientes, Fleischer y cols. describen dos casos con calcemias y PTH muy elevadas con adenomas de gran tamaño, lo que hizo sospechar carcinoma.¹²

Las manifestaciones clínicas pueden incluir: a) neuropsiquiátricas: letargo, confusión, estupor, coma, b) gastrointestinales: pancreatitis, c) renales: deshidratación; insuficiencia renal, d) cardíacas: arritmias, taquicardia ventricular, e) musculoesqueléticas: debilidad muscular. El grado de hipercalcemia se correlaciona con los síntomas, así como la velocidad con la que esta se instala.

Las alteraciones electrocardiográficas de la hipercalcemia incluyen: acortamiento del segmento ST que conduce a acortamiento

del intervalo QT corregido, a leve incremento de la duración de la onda T y rara vez a ondas Osborn y J. La influencia sobre el nodo AV no es tan clara. Experimentalmente se ha observado bloqueo AV por inyección intravenosa de calcio en perros.¹³ Se han comunicado algunos casos de disfunción del nodo sinoauricular (SA) y bloqueo AV inducido por hipercalcemia en hiperparatiroidismo^{14,15} y asociada a otras etiologías: intoxicación por vitamina D¹⁶ y cáncer¹⁷. Se especula que la disfunción del nodo AV puede deberse a alteraciones estructurales por depósito de calcio en los tejidos de conducción o por alteraciones en el potencial de acción. Este último mecanismo es el más probable en la primera paciente, ya que el bloqueo revirtió con la normalización de la calcemia.

Usualmente, la pancreatitis aguda se asocia a descenso del calcio sérico, siendo un factor pronóstico durante las primeras 48 horas del cuadro. Por lo tanto, la presencia de hipercalcemia aumenta la sospecha de HPT o malignidad. La prevalencia de la pancreatitis en HPTP varía según las diferentes series. La incidencia de pancreatitis en el HPTP asintomático es similar a la población general. En algunos países en desarrollo como la India, en los que hay mayor número de pacientes con formas sintomáticas de HPTP, la pancreatitis se observa en 10-16% de los casos, mientras que en países occidentales en los que predominan las formas asintomáticas se observan en 3,2 a 8,1% de los casos.¹⁸⁻²³ Aunque el mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis en el hiperparatiroidismo no se encuentra bien dilucidado, se han planteado 3 mecanismos: dos vinculados a hipercalcemia: a) activación de tripsinógeno a tripsina, generando autodigestión del páncreas y la subsiguiente pancreatitis, b) formación de cálculos pancreáticos, que conducen a obstrucción ductal y ataques de pancreatitis aguda o crónica y c) factores genéticos, como fue reportado por Felderbauer y cols., quienes documentaron que los paciente con HPTP y



pancreatitis presentaban mayor frecuencia de mutaciones en el gen inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1, el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y genes de la quimiotripsina C, los cuales han sido asociados con pancreatitis idiopática.^{24,25} Nuestro segundo caso presentó –entre las manifestaciones clínicas– pancreatitis con marcada respuesta inflamatoria, por lo cual la resolución quirúrgica del hiperparatiroidismo fue realizada después de la estabilización del cuadro de pancreatitis.

Dada la alta mortalidad de la CH, es de gran importancia establecer un diagnóstico y tratamiento en forma temprana. La amplia hidratación parenteral con solución fisiológica es la primera medida terapéutica que se debe implementar y, junto a los bifosfonatos y la calcitonina, son la piedra angular del manejo inicial. Los diuréticos de asa deberían ser utilizados únicamente en situaciones de sobrecarga hídrica secundaria a expansión de volumen. Si bien el uso de denosumab no ha sido tan ampliamente evaluado, podría utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal o ante la falta de respuesta al tratamiento con bifosfonato. Posterior a una dosis de 60 mg de denosumab subcutáneo, el descenso de la calcemia se inicia luego de las 12 horas de su administración y se puede observar normalización en la mayoría de los casos a partir del tercer día.²⁶ La hemodiálisis es una herramienta de gran valor para el mejor control de la calcemia, hasta la intervención quirúrgica recomendada en la misma internación.

En nuestro primer caso, debido a la falta de respuesta al tratamiento inicial, y persistiendo la hipercalcemia grave, se requirió la realización de 3 sesiones de hemodiálisis durante 3 días consecutivos y se administró ibandronato durante los primeros 30 minutos de la primera sesión, logrando un adecuado descenso de la calcemia, lo que permitió la segunda intervención quirúrgica. Si bien en la hemodiálisis la eliminación es similar para todos los bifosfonatos, el ácido ibandronico

presenta ventaja teniendo en cuenta su mayor porcentaje de unión a proteínas (87%) y su vida media más corta (24 días), si lo comparamos con el ácido zoledrónico (150-200 días).²⁷

Gracias a los estudios de imágenes utilizados en la actualidad para la localización de la patología paratiroidea, se ha logrado que las intervenciones quirúrgicas sean dirigidas; sin embargo en las CH, los abordajes pueden ser más complejos teniendo en cuenta la mayor prevalencia de patología ectópica que alcanza hasta un 28%.^{2,5,28} En nuestro primer caso, la localización ectópica requirió una segunda intervención y, en el segundo caso, si bien no fue una localización ectópica, la lesión no fue visualizada en la exploración inicial, requiriendo lobectomía tiroidea homolateral con nódulo tiroideo y posterior resección de la lesión paratiroidea.

Los adenomas paratiroideos representan el 85% de los hiperparatiroidismos esporádicos. Histológicamente, la mayoría de ellos están compuestos por células principales. Los compuestos exclusivamente por células oxifílicas (> 75%) se consideran raros.²⁹ Otras variantes más inusuales aún, como el lipoadenoma y el compuesto por células claras, raramente se asocian a HPT. Los adenomas con células oxifílicas, históricamente considerados de gran tamaño y silentes, pueden ser funcionantes e incluso estar asociados a formas más graves de hiperparatiroidismo. La literatura se limitaba inicialmente a descripciones anatomopatológicas y a casos reportados aislados, desconociéndose su verdadera frecuencia y funcionalidad. En un estudio retrospectivo de 500 pacientes operados por HPT, Wolpert y cols. hallaron que los oxifílicos representaban solo el 3% de los casos.³⁰ Más recientemente, Howson y cols. hallaron una frecuencia de 8% (91/1140), superior a la reportada previamente. Entre las características clínicas de este grupo observaron mayores valores de calcemia y PTH pero no diferencias en el tamaño, en contraposición de lo previamente reportado. También existió una tendencia mayor a presentarse como crisis

hipercalcémica.³¹ En nuestros pacientes no se logró individualizar ninguno de los factores desencadenantes conocidos, como la deshidratación, la inmovilización, la degeneración quística y la necrosis tumoral, entre otros, por lo cual nos planteamos si solo este tipo histológico podría considerarse como causa de CH.

Conclusiones

Los adenomas paratiroideos son causa poco frecuente de CH. Consideramos el tipo histológico observado (adenoma oxifílico)

como probable factor condicionante. La pancreatitis y especialmente el bloqueo AV son manifestaciones poco frecuentes de la CH. Resaltamos la importancia de la determinación de los niveles de calcio dentro de la evaluación inicial de todo paciente con bloqueo AV.

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

Recibido: Agosto 2022
Aceptado: Diciembre 2022

Referencias

1. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015;128:239-45.
2. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery* 2010;148:807-12.
3. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Mishra A, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:100-5.
4. James PR, Richards PG. Parathyroid crisis; treatment by emergency parathyroidectomy. *AMA Arch Surg* 1956;72:553-6.
5. Gücek Hacıyanli S, Acar N, Gür EÖ, et al. Severe hypercalcaemia of primary hyperparathyroidism: Could giant adenoma be the real culprit rather than carcinoma? *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102:363-8.
6. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid Crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008;206:1106-15.
7. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD 3rd, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011;35:331-5.
8. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:169-77.
9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538-44.
10. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:2156-74.
11. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of



- nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005;12:526-32.
12. Fleischer J, Becker C, Hamele-Bena D, Breen TL, Silverberg SJ. Oxyphil parathyroid adenoma: a malignant presentation of a benign disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5948-51.
 13. Hoff H, Smith P, Winkler A. Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intravenous injection of calcium chloride. *Am J Physiol* 1939; 125:162-71
 14. Shah AP, López A, Wachsner RY, Meymandi SK, El-Bialy AK, Ichiuji AM. Sinus node dysfunction secondary to hyperparathyroidism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:145-7.
 15. Vosnakidis A, Polymeropoulos K, Zarogoulidis P, Zarifis I. Atrioventricular nodal dysfunction secondary to hyperparathyroidism. *J Thorac Dis.* 2013; 5:4-6.
 16. Garg G, Khadgwat R, Khandelwal D, Gupta N. Vitamin D toxicity presenting as hypercalcemia and complete heart block: An interesting case report. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S423-5.
 17. Thotakura S, Stafford J, Barnett B, Slicker K, Kramer D, Gupta R. Complete Atrioventricular Nodal Block Due to Malignancy-Related Hypercalcemia. *Fed Pract* 2016;33:23-5.
 18. Arya AK, Bhadada SK, Mukherjee S, et al. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res* 2018;148:721-7.
 19. Thareja S, Manrai M, Shukla R, et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism: Still a rare association! *Med J Armed Forces India* 2019;75:444-9.
 20. Misgar RA, Bhat MH, Rather TA, et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43:1493-8.
 21. Shepherd JJ. Hyperparathyroidism presenting as pancreatitis or complicated by postoperative pancreatitis. *Aust N Z J Surg* 1996;66:85-7.
 22. Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C, Gores PF, Sutherland DER. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988;75:158-60.
 23. Kopelberg T, Bartsch D, Printz H, Hasse C, Rothmund M. Die Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine Komplikation des fortgeschrittenen pHPT. *Dtsch.med.Wschr* 1994;119:719-24.
 24. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008;103:368-74.
 25. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for protective (PRSS2) and destructive (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:26-9.
 26. Eremkina A, Krupinova J, Dobreva E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect* 2020;9:1019-27.
 27. Torregrosa JV, Ramos AM. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2010;30:288-96.
 28. Schweitzer VG, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1978;113:373-81
 29. DeLellis R, Arnold A, Eng C, et al. Parathyroid adenoma. In: Llyod R, Osamura R, Kloppel G, et al (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. IARC: Lyon; 2017. pp. 153-8
 30. Wolpert HR, Vickery AL, Wang CA. Functioning oxyphil cell adenomas of the parathyroid gland. A study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:500-4.
 31. Howson P, Kruijff S, Aniss A, et al. Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation. *Endocr Pathol* 2015;26:250-4.



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

DISPLASIA ÓSEA ESCLEROSANTE EN PACIENTE ADULTO SIN DIAGNÓSTICO PREVIO; PRESENTACIÓN DE UN CASO

Carina Colombo Berra^{1*}, Sebastián Landa¹, Federico Baldoma¹, Juan Ferrer¹, Ana Inés González Iraola², Sebastián Bruera², Eugenia Poli¹, Mariano Cabrini¹, Analía Algañara³

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto, Argentina. 2. Departamento de Investigación Clínica Médica Dr. Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto, Argentina. 3. Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital A. Gutiérrez, Venado Tuerto, Argentina.

Resumen

La displasia ósea esclerosante es una afectación en el desarrollo intrínseco del esqueleto, por alteración en la formación y modelado del hueso, que lleva a una excesiva acumulación ósea con un aumento de la densidad (esclerosis). Existen varios tipos y todos ellos son de origen genético.

Presentamos el caso de una paciente de 37 años que llega a la consulta sin diagnóstico previo, por dolor en miembros inferiores de larga evolución con reagudizaciones, asociado a deformidad e impotencia funcional, que cedía parcialmente con analgésicos comunes.

Palabras clave: displasia ósea esclerosante, melorreostosis.

Abstract

BONE SCLEROSING DYSPLASIA IN AN ADULT PATIENT WITHOUT PREVIOUS DIAGNOSIS; A CASE REPORT

Bone sclerosing dysplasia is an affection of the intrinsic development of the skeleton by an alteration in bone formation and modeling. It causes excessive bone accumulation with an increase in density (sclerosis). There are several types of bone sclerosing dysplasia. They are of genetic origin.

We report here a 37 year-old patient without a previous diagnosis of sclerosing bone dysplasia who was seen in the clinic for pain in the lower limbs associated with bone deformity with only partial response to analgesics.

Key words: bone sclerosing dysplasia, melorreostosis.

*E-mail: carinacolomboberra@gmail.com

Introducción

La displasia ósea esclerosante es una alteración en el desarrollo intrínseco del esqueleto, por alteración en la formación y modelado del hueso, que lleva a una excesiva acumulación ósea con un aumento de la densidad (esclerosis).

Los distintos tipos pueden ser osteopetrosis, osteopoiquilosis, enostosis, melorreostosis, enfermedad de Ribbing, picnodisostosis y osteopatía estriada, entre los más frecuentemente descritos, aunque a veces puede haber coexistencia de dos o más de estos: la más común es la asociación de melorreostosis, osteopatía estriada y osteopoiquilosis.¹

Puede aparecer a cualquier edad, aunque su incidencia es mayor en la segunda y tercera décadas de la vida. Suele cursar de forma asintomática, sin repercusión clínica; el hallazgo radiológico es a menudo un hecho casual. En caso de presentar síntomas suele asociarse a dolor, rigidez articular y deformidad progresiva. Las extremidades inferiores son las más frecuentemente afectadas, comenzando en zonas proximales y avanzando distalmente.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras esclerosis generalizadas o localizadas, como tumores óseos primarios (osteoblastoma, condroblastoma, osteoma osteoide) o secundarios, y con osteomielitis crónica y enfermedad de Paget.²

No existe un tratamiento específico; la meta terapéutica es la mejoría del dolor y la restauración de la movilidad en las articulaciones afectadas. En algunos casos se han obtenido buenos resultados con pamidronato. En los casos que presentan importante deformidad ósea o afectación de partes blandas, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico corrector.

Cuadro Clínico

Paciente de sexo femenino, de 37 años, que cursó cuatro días de internación para estudio etiológico de patología ósea y tratamiento del dolor.

Presentaba antecedentes de luxación congénita de cadera izquierda, al igual que su

madre y dos de sus hijas. Tabaquista de jerarquía de 13 paquetes/año. Apendicectomizada y con ligadura tubaria, sin otros antecedentes metabólicos de interés.

Al examen físico, se encontraba normohidratada, afebril, compensada hemodinámicamente, sin síntomas acompañantes, con excepción de los que motivaron su ingreso.

Fue evaluada por el Servicio de Odontología, el cual no informó ningún tipo de deterioro óseo ni presencia de movilidad dental.

Presentaba dolor espontáneo y a la movilización en miembros inferiores, de ubicación preferentemente desde las rodillas hacia abajo, de intensidad variable, y que cedía parcialmente con la analgesia común suministrada. Asimismo, se podía apreciar una deformidad en la curvatura normal de dichos miembros, más acentuada en posición externa.

Se realizaron variados estudios. En los laboratorios de ingreso, la analítica habitual no reflejó alteraciones. Se realizaron también estudios serológicos y de función renal con *clearances* de creatinina normales.

Ecografía abdominal y ginecológica, sin particularidades.

Resonancia magnética (RMI) de ambas piernas: en pierna derecha, piel y tejido celular subcutáneo de grosor y características conservadas, sin colecciones. Plano muscular con patrón fibrilar respetado. Sin MOES (Masas Ocupantes de Espacio).

En el interior de la médula ósea se observan múltiples imágenes difusas, de límites mal definidos, hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2, que se asocian a edema óseo.

Se observa engrosamiento y deformación cortical a lo largo de toda la tibia y el peroné. No se evidencia reacción perióstica ni de partes blandas ni destrucción cortical.

Pierna izquierda: piel y TCS de grosor e intensidad conservada sin colecciones. Plano muscular con patrón fibrilar respetado. Sin MOES. (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Edema óseo. Engrosamiento y deformidad cortical. Piel y tejidos, conservados. Plano muscular, respetado.



Figura 2. Hallazgos similares a los de la figura 1. Engrosamiento y deformidad cortical.

En el interior de la médula ósea se observan múltiples imágenes difusas, de límites mal definidos, hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2, que se asocian a edema óseo.

Se observa engrosamiento y deformación cortical a lo largo de toda la tibia y el peroné. No se evidencia reacción perióstica ni de partes blandas ni destrucción cortical.

La radiografía simple reflejaba similares características (Figura 3).

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, tórax, abdomen y pelvis, sin particularidades relacionadas con el caso.

Exámenes complementarios relacionados con metabolismo óseo:

Laboratorio fosfocálcico: calcio 9,3 mg/dL, fósforo 3,8 mg/dL, magnesio 2,0 mg/dL, creatinina 0,5 mg/dL.

Deoxipiridolina urinaria: 17 nanomol/mmol de creatinina (VN entre 3 y 7). Aumentada.

CTX 0,68 % (VN para laboratorio de dosaje 0,14-0,57). Ligeramente aumentado.

Hormona paratiroidea (PTH) en parámetros normales.

25-hidroxivitamina D 15 ng/mL (VN deseable > 30). Disminuida.

Osteocalcina 5,6 ng/mL (VN para el laboratorio de dosaje 11-48). Disminuida.

Centellograma óseo: proceso metabólicamente activo que afecta prácticamente todo el esqueleto y respeta solo la calota craneana, de naturaleza inespecífica, lo que sugiere alteración metabólica primaria (Figura 4).

Durante la internación se mantuvo normotensa, normohidratada, afebril, con regular manejo del dolor, deambulando a pesar de



Figura 3. Radiografía simple de miembros inferiores con hallazgos de deformidades óseas y áreas de alteraciones del tramado óseo.

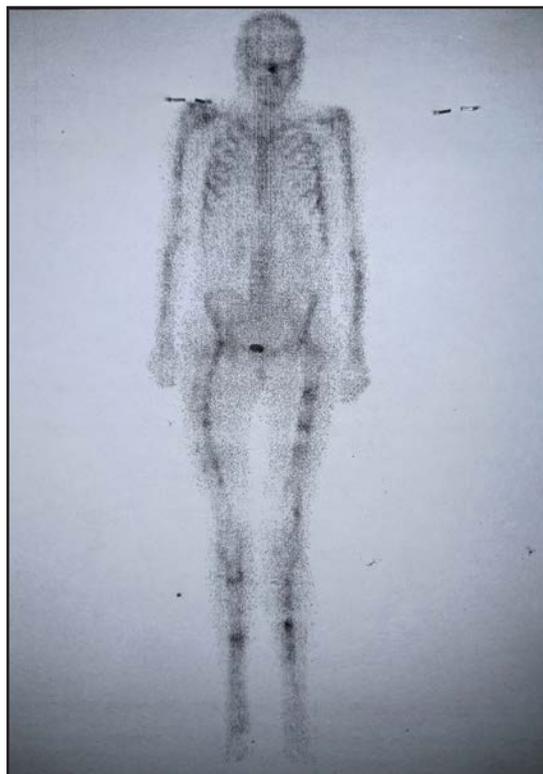


Figura 4. Centellografía ósea corporal total. Sugiere alteración metabólica primaria del hueso.

este. Se decide externarla con el diagnóstico preliminar de displasia ósea en estudio.

Diagnóstico

Como ya se expresó, se trata de una afectación en el desarrollo intrínseco del esqueleto, de origen genético, que produce alteración en la formación y modelado del hueso y lleva a una excesiva acumulación ósea con un aumento de la densidad (esclerosis), depósito de tejido fibroso anómalo y alteración del soporte. Sus distintos tipos pueden ser clasificados en displasias de formación ósea endocondral (osteopetrosis y osteopatía estriada) y en displasias óseas intramembranasas (osteopoiquilosis, enostosis, melorreostosis, enfermedad de Ribbing y osteopatía estriada), aunque muchas veces pueden coexistir de dos o más de estas.

El diagnóstico se basa en la especificidad, extensión y características de las lesiones obtenidas por distintos métodos de imágenes.

En el caso específico de esta paciente, tras una discusión de expertos en imágenes, se llegó a la conclusión de que presentaba más hallazgos a favor de una melorreostosis (con clásico engrosamiento de cortical del hueso con patrón ondeado y deformidad) que del resto de las osteopatías, incluso de una forma estriada.

Discusión

Brevemente podemos notar que la melorreostosis, hallazgo más compatible con las lesiones de nuestra paciente, produce un engrosamiento cortical con patrón ondeado, que recuerda a la cera que cae de una vela encendida. La hiperostosis protruye por debajo del periostio y sigue a lo largo de un lado del hueso largo.



Afecta generalmente a la parte inferior del hueso, en sentido proximal-distal. Puede ocasionar dolor y acortamiento del miembro.

La osteopetrosis se define por inhibición de formación de hueso adulto maduro; el hueso se densifica y tiene implicaciones sistémicas al obliterar el espacio medular, llevando a la eritropoyesis extramedular. La osteopatía estriada muestra estriaciones radiodensas metafisodifisarias simétricas por conversión incompleta de esponjosa primaria a secundaria.

En hueso ilíaco se observa una imagen característica de efecto de sol naciente.

La asociación más común es de melorreosis, osteopatía estriada y osteopoiquiosis.^{1,3,4}

La enostosis es presencia de islotes óseos esclerosantes en personas asintomáticas, en tanto que la osteopoiquilocitosis representa presencia de radiodensidades de hueso previamente formado y no reabsorbido, en pequeños huesos de manos y pies y huesos largos.

La enfermedad de Ribbing es formación exagerada de hueso nuevo perióstico y endóstico de características benignas, pospuberal, pero que puede obliterar el espacio medular. En general, en las displasias fibrosas óseas existe una mutación genética del gen GNAS1 que induce activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con formación de tejido fibroso y sostén óseo anómalo. Puede afectar un solo hueso (monostótica) o a varios (poliostótica) e incluso hay variantes orofaciales.

Dicho gen GNAS1 se localiza en el cromosoma 20q13.2-13.3. Las mutaciones no son hereditarias, originan un mosaicismo somático, donde alternan células con alteración genética y células normales.⁵

En un metanálisis se comunicó el hallazgo de mutaciones específicas del gen GNAS1 en el 71,9% de las displasias estudiadas, tanto en formas monostóticas como poliostóticas.

Con respecto al tratamiento, no existe consenso unánime acerca del abordaje. En general, se refiere al tratamiento del dolor y, si fuera el caso, de las endocrinopatías asociadas (síndrome de McCune-Albright, síndrome de Mazabraud y otras enfermedades raras).

Hay experiencia en el uso de bifosfonatos con relativo éxito y actualmente se ha introducido el uso de altas dosis de denosumab. En algunos casos puede indicarse cirugía para corregir deformidades o estabilizar una fractura, pero en líneas generales está recomendada la actitud expectante.^{5, 6}

Describimos este caso con la finalidad de reportar un síndrome infrecuente, que generalmente se describe a más temprana edad que la adulta, y con alteraciones totalmente esperables dentro del cuadro descripto.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: marzo 2023

Referencias

1. Raichholz G, Acevedo P, Vázquez R, Staffieri R. Displasias óseas esclerosantes. Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio 2006;14:113-7.
2. Mastaglia S. Distrofia ósea esclerosante mixta. *Actual Osteol* 2018;14(2):148-50.
3. Argumosa Gutiérrez AM, Sarralle Serrano R. Osteoesclerosis múltiples y simétricas: osteopoiquilia. *Bol Pediátrico* 2005;45:29-32.
4. Rodríguez LM, Ortega Medina L y cols. Displasia osteofibrosa de los huesos largos versus fibroma osificante. *An Esp Pediatr* 1997;46:197-8.
5. Varsavsky M, Alonso G. Displasia fibrosa ósea. *Actual Osteol* 2017;13(3):233-42.
6. Barrera Cadenas M, Cima Suárez C y cols. Osteopoiquilia. A propósito de dos casos. *Rev Esp Cir Osteocart* 2019;37:40-3.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 18, Nº 1, enero / abril 2022

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

Respuesta diferencial de distintos huesos de la economía frente a alteraciones sistémicas

Differential response of different bones of the economy to systemic disturbances

Patricia M. Mandalunis

6

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Efectos de la administración local de PTH 1-34 a bajas dosis en un modelo experimental de periodontitis: estudio piloto

Local effects of low dose of PTH 1-34 on experimental periodontitis: pilot study

Marina Soledad Bonanno, Estefanía Magalí Zeni Coronel, Mariana Seijo, María Eugenia Avendaño, Nicolás Lautaro Bidevich, Mariana Preliasco, Mario Ricardo Davison, Susana Noemí Zeni

10

Is periostin useful as a biomarker for fibrous dysplasia?

¿Es útil periostina como biomarcador de displasia fibrosa?

Silvina R. Mastaglia, Diana González, Walter Tetzlaff, Marina Bonanno, Rosana Gainotti, Candela Fernández, Dolores Gómez Glorioso, Beatriz Oliveri

22

ACTUALIZACIONES / Review

Vertebroplastia percutánea en fracturas vertebrales osteoporóticas

Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures

Juan Bautista Del Valle, Facundo Miguel Galich, Matías Adrián Borensztein, Matías Gustavo Petracchi

29

Interacción del microbioma intestinal y el hueso

Interaction between the intestinal microbiome and bone

Gabriela Díaz de Barboza, Valeria Rodríguez, Germán Talamoni, Gabriela Picotto, María Angélica Rivoira, Nori Tolosa de Talamoni

40

CARTA AL EDITOR / Letter to editor

53



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 18, Nº 2, mayo / agosto 2022

ÍNDICE

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Absorción mineral y retención ósea en ratas normales en crecimiento por el consumo de un yogur experimental reducido en lactosa que contiene galactooligosacáridos (GOS) <i>Calcium absorption and bone retention in normal growing rats by feeding an experimental yogurt-reduced in lactose-containing galactooligosaccharides (GOS)</i> Mariana Seijo, María Soledad Bonanno, Claudia Inés Vénica, María Luz Pita Martín de Portela, Clarisa Bozzini, Carina Viviana Bergamini, Irma Verónica Wolf, María Cristina Perotti, Susana Noemí Zeni	60
Ausencia de diferencias relacionadas con el sexo en los valores de los cambios mínimos significativos para composición corporal por DXA en sujetos adultos <i>Absence of differences related to sex in the values of the least significant changes for body composition by DXA in adult subjects</i> Fernando D. Saraví, Muriel M. Henríquez, Jorge H. Wilches Visbal	75
5º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLOGÍA	
Comisión directiva AAOMM	82
Comisión directiva SAO	83
Comité científico y organizador	84
Comité evaluador y jurados	85
Auspicios/difusión	86
Agradecimientos	87
Invitados extranjeros	88
Invitados nacionales	88
Palabras de bienvenida	89
Programa científico	90
Comunicaciones libres	96
Índice de autores	135
INSTRUCCIONES PARA AUTORES / <i>Authors guidelines</i>	137

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Vol 18, Nº 3, septiembre / diciembre 2022

ÍNDICE**EDITORIAL / Editorial**

100 años de la Vitamina D*100 years of Vitamin D***Comité Editorial****146****ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals**

Factores asociados con rigidez de las articulaciones del hombro y la cadera en adultos mayores*Factors associated with stiffness of the shoulder and hips joints in the elderly***Andrea J. Vaca Morocho, Rosmy A. Suri Ochoa, Doris A. Sarmiento Altamirano****147****ACTUALIZACIONES / Review**

La accidentada historia del descubrimiento de la vitamina D, en su primer centenario*The checkered history of the discovery of vitamin D, in its first centenary***Fernando D. Saraví, Jorge H. Wilches Visbal****157****Síndrome metabólico, metformina y hueso***Metabolic syndrome, metformin and bone***Nahuel E. Wanionok, Antonio D. McCarthy****169****REPORTE DE CASOS / Case Report**

Crisis hipercalcémica, presentación inusual de adenoma paratiroideo: reporte de 2 casos*Hypercalcemic crisis, unusual presentation of parathyroid adenoma***Delia R. Martínez Turizo, Enrique Armella, María Josefina Bomarito, Magdalena Rey, Juan Manuel Fernández Vila, María Josefina Pozzo, María Pía Lozano Bullrich****183****Displasia Ósea Esclerosante en paciente adulto sin diagnóstico previo; presentación de un caso***Bone sclerosing dysplasia in an adult patient without previous diagnosis, a case report***Carina Colombo Berra, Sebastián Landa, Federico Baldoma, Juan Ferrer, Ana Inés González Iraola, Sebastián Bruera, Eugenia Poli, Mariano Cabrini, Analía Algañara****192****ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index****197****INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines****200**



INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

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

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

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

AUTHOR GUIDELINES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de "et al". Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, 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 at the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table. The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table here".

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



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

POLÍTICAS EDITORIALES

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto.

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

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

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

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

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

EDITORIAL POLICIES

Actualizaciones en Osteología is an Open Access Journal.

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

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

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

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



A.A.O.M.M.

(Asociación Argentina de Osteología
y Metabolismo Mineral)