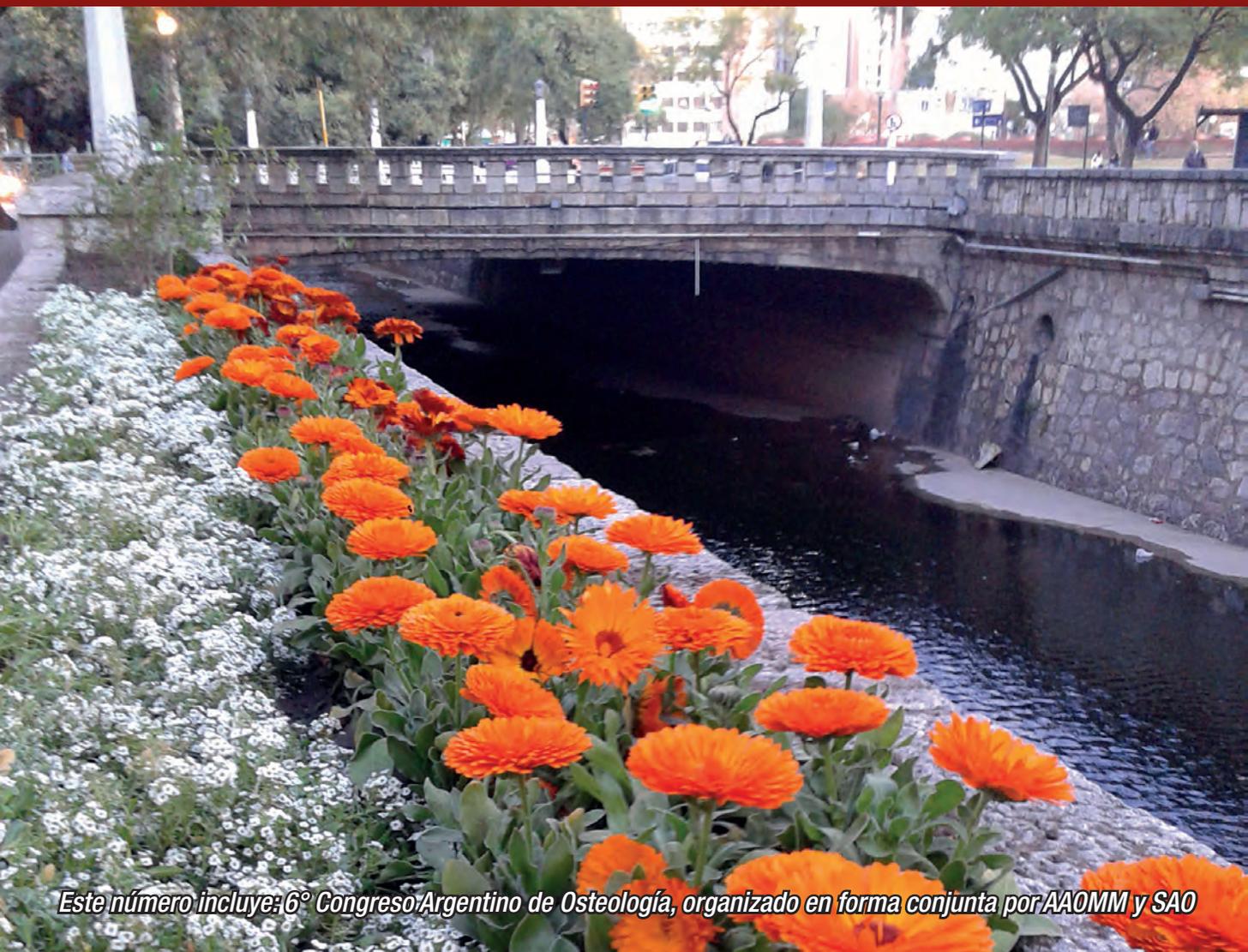


# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 19, Nº 1 - Enero/Abril 2023

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



*Este número incluye: 6° Congreso Argentino de Osteología, organizado en forma conjunta por AAOMM y SAO*



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

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

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



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

## **6º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA**

**XL REUNIÓN ANUAL AAOMM**

**XVI SIMPOSIO INTERNACIONAL DE OSTEOPOROSIS**

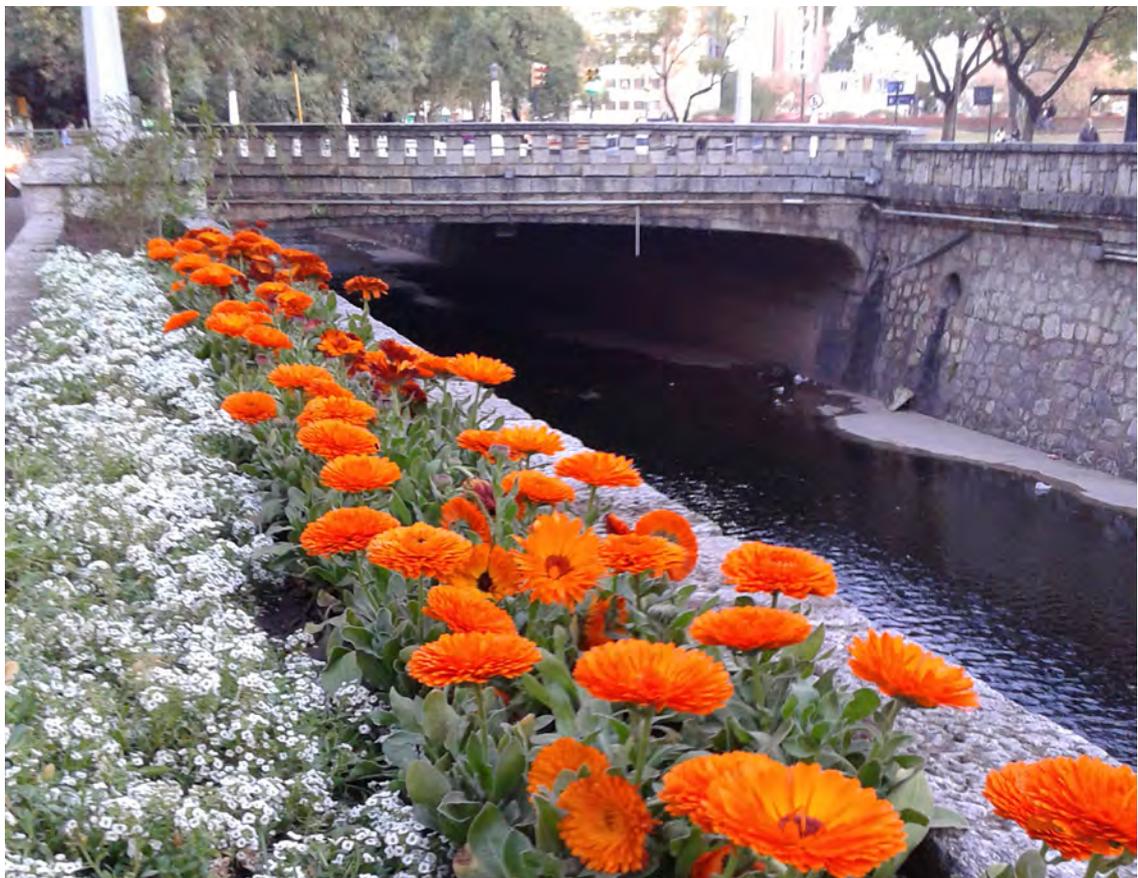
**XIV SIMPOSIO DE ENFERMEDADES DEL**

**METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL DEL MERCOSUR**

**16, 17 y 18 de Agosto 2023**



**SAO**



*Primavera en La Cañada.  
Ciudad de Córdoba, Argentina  
Autor: Federico Bronia*

**VOL. 19, Nº 1**

**enero /abril 2023**

**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. 19, Nº 1

enero / abril 2023

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](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto: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 de manuscritos 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 indexados 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. Battagliolo

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.

### Sara Feldman

Directora Lab Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes. Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (CONICET-CIUNR), Rosario, Argentina.

### 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.

**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 19, Nº 1, enero / abril 2023

## ÍNDICE

### EDITORIAL / Editorial

<b>miRNA circulantes como biomarcadores óseos</b> <i>miRNA circulating as bone biomarkers</i>	
<b>Susana N. Zeni</b>	<b>6</b>

### ACTUALIZACIONES / Review

<b>Marcadores bioquímicos propuestos para el estudio de la sarcopenia</b> <i>Biochemical markers proposed for the study of sarcopenia</i>	
<b>Silvina Mastaglia</b>	<b>9</b>

<b>Unveiling the role of osteoblastic microRNAs in the skeleton: from biological functions to therapeutic potential</b> <i>Rol de los micro-ARN osteoblásticos en el esqueleto: desde las funciones biológicas al potencial terapéutico</i>	
<b>Farzin Takyar, Alyssa Bren, Leslie R. Morse, Ricardo A. Battaglini</b>	<b>18</b>

### 6º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLOGÍA

<b>Comisión directiva AAOMM</b>	<b>30</b>
<b>Comisión directiva SAO</b>	<b>31</b>
<b>Comité científico y organizador</b>	<b>32</b>
<b>Comité evaluador y jurados</b>	<b>33</b>
<b>Auspicios/difusión/subsidios</b>	<b>34</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>35</b>
<b>Invitados extranjeros</b>	<b>36</b>
<b>Invitados nacionales</b>	<b>36</b>
<b>Palabras de bienvenida</b>	<b>37</b>
<b>Programa científico</b>	<b>38</b>
<b>Programa de Comunicaciones Libres</b>	<b>42</b>
<b>Resúmenes de Conferencias, Mini Conferencias y Simposios</b>	<b>45</b>
<b>Resúmenes de Comunicaciones Libres y Trabajos a Premio</b>	<b>62</b>
<b>Índice de autores</b>	<b>106</b>

<b>INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors guidelines</b>	<b>109</b>
--	------------



**EDITORIAL / Editorial**

## **miRNA CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES ÓSEOS**

**Susana N. Zeni\***

*Instituto de Inmunogenética y Metabolismo (INIGEM). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Hospital de Clínicas J. de San Martín (UBA/CONICET).*

En el control y tratamiento de enfermedades óseas, especialmente en cuanto a la evaluación del riesgo de fractura, de la progresión de la enfermedad o del éxito de un tratamiento específico, se utilizan la densitometría ósea y la determinación bioquímica de marcadores bioquímicos de remodelado óseo, herramientas validadas en la rutina clínica.<sup>1,2</sup> A pesar de ello, muchos pacientes con bajo riesgo sufren fracturas y, a la inversa, otras veces los resultados no se conciben con lo esperado, por ejemplo densitometría mineral ósea (DMO) aumentada en pacientes con diabetes tipo II que sufren fracturas. De acuerdo con ello se han desarrollado investigaciones para encontrar nuevos marcadores óseos específicos que puedan determinar el riesgo de fracturas, diferencien el remodelado de hueso cortical de trabecular, el inicio de metástasis óseas, entre otros. La introducción de la biología molecular permitió identificar nuevos biomarcadores potenciales, y los pequeños ARN no codificantes o micro-ARN (miRNA) constituyen uno de los candidatos posibles.<sup>3</sup>

Desde su descubrimiento, los miRNA se convirtieron en uno de los temas más estudiados en el campo de la regulación epigenética celular, lo cual permitió adquirir una mejor y mayor comprensión de los procesos biológicos en los cuales participan. Los miRNA son pequeñas moléculas de ARN no codificante de apenas 20 a 24 nucleótidos que regulan la expresión génica actuando a través de complementariedad de bases con un ARN mensajero (mARN). En asociación con enzimas llamadas Argonauta (Ago), los miRNA reducen o eliminan la expresión de un determinado gen, al impedir que el transcripto pueda dar lugar a la síntesis proteica.<sup>4</sup> Como la secuencia complementaria entre el mARN y el miRNA es de tan solo 7-8 nucleótidos, un mismo miRNA puede actuar sobre más de un gen y, viceversa, un mismo gen puede ser regulado por más de un miRNA. La interacción pleiotrópica de los miRNA y la actividad cooperativa entre ellos permite la regulación de redes de expresión génica complejas, de manera similar a los factores de transcripción. En la actualidad, se supone que los miRNA constituyen un estadio evolutivamente conservado de regulación epigenética de procesos celulares complejos como crecimiento, ciclo celular, proliferación, diferenciación, apoptosis, metabolismo, homeostasis y respuesta al estrés. En el tejido óseo, los miRNA desempeñan un rol fundamental en la actividad de osteoblastos y osteoclastos, regulando la expresión de los distintos genes que codifican factores de transcripción cruciales para el funcionamiento de dichas células. De acuerdo con ello,

---

\* E-mail: [snzeni@hotmail.com](mailto:snzeni@hotmail.com)

toda variación negativa que se produzca en la expresión génica de las células óseas se traducirá en alteraciones en el remodelado óseo, con consecuencias adversas sobre la masa ósea.<sup>5</sup>

Los miRNA son producidos y se mantienen dentro de las células; sin embargo, algunos pasan a la circulación empaquetados selectivamente dentro de vesículas o unidos a proteínas, lo cual los hace resistentes a la acción enzimática.<sup>5-7</sup> Los miRNA circulantes específicos de un determinado tipo celular reflejarían las condiciones fisiológicas y patológicas del tejido al cual pertenece la célula que lo produjo. En el caso del tejido óseo, se han evaluado varios miRNA circulantes específicos como posibles nuevos biomarcadores, fundamentalmente en la enfermedad osteoporótica o el riesgo de fracturas o en ambos.<sup>8</sup> Determinar cuál de todos ellos sería el indicado para ser considerado como un biomarcador específico añadiría información adicional valiosa para una mejor predicción del riesgo de fracturas. Además, posibilitaría resolver uno de los desafíos en osteología como es la detección precoz de osteoporosis y otras patologías óseas, tanto para actuar tempranamente como para obtener mejores resultados por los tratamientos específicos.

Los miRNA circulantes pueden ser fácilmente obtenidos de fluidos biológicos como la sangre y, debido a la forma en que son liberados, resultan muy estables. Esta característica los ha convertido en moléculas de interés para ser utilizados como biomarcadores óseos novedosos. Sin embargo, los niveles circulantes de miRNA aún no han podido ser validados completamente en la práctica clínica debido a la serie de inconvenientes que dificulta su determinación, como por ejemplo la baja concentración de este tipo de moléculas en sangre.<sup>9</sup> Los estudios respecto de la especificidad de los miRNA circulantes en osteopatías son relativamente recientes y aún no se ha caracterizado fehacientemente cuál o cuáles de todos ellos están relacionados con una mayor o menor tasa de recambio óseo y baja masa ósea. Asimismo, no existe un consenso claro sobre la metodología y la normalización de los resultados, todos factores que se requiere establecer antes del uso correcto como biomarcadores específicos en la práctica clínica.

Los miRNA circulantes no solo reflejarían la fisiología del tejido, sino también mediarían la comunicación intercelular de forma similar a las hormonas.<sup>5</sup> En este sentido, el empaquetamiento selectivo de los miRNA circulantes permite el transporte estable desde la célula que los produjo hacia otros tejidos. En estos tejidos, células diana los captarían por endocitosis, por fusión a membrana o por interacción con receptores de membrana específicos, dependiendo del tipo de empaquetamiento que los contiene. Una vez en el interior celular, podrían modificar la expresión de genes de las células diana alterando significativamente los fenotipos celulares. Este mecanismo les confiere un enorme potencial terapéutico.<sup>5, 10</sup>

En conclusión, a pesar de que aún no ha sido posible sopesar las ventajas potenciales de los miRNA circulantes frente a los desafíos que deben enfrentar, los resultados obtenidos de la serie de investigaciones llevadas a cabo son prometedoras, a la vez que abren una nueva ventana de posibilidades para un mejor diagnóstico y pronóstico clínico, pero también para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas destinadas al tratamiento de las patologías óseas.

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

Recibido: julio 2023

Recibido: julio 2023



## Referencias

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014;25:1439e-1443.
2. Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012;23:2425-33.
3. De Guire V, Robitaille R, Tetreault N, et al. Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases: promises and challenges. *Clin Biochem* 2013;46:846e8602013.
4. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2014;15(8):509-24.
5. Hackl M, Heilmeyer U, Weilner S, Grillari J. Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases—Complex signatures for multifactorial diseases? *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:83-95.
6. Mitchell PS, Parkin R K, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:10513-8.
7. Huang W. MicroRNAs: biomarkers, diagnostics, and therapeutics. In: *Bioinformatics in MicroRNA Research* 57–67. Springer; 2017.
8. Chen J, Qiu M, Dou C, Cao Z, Dong S. MicroRNAs in bone balance and osteoporosis. *Drug Dev Res* 2015;76:235-45.
9. Szelenberger R, Kacprzak M, Saluk-Bijak J, Zielinska M, Bijak M. Plasma MicroRNA as a novel diagnostic. *Clin Chim Acta* 2019;;499:98-107.
10. Velu VK, Ramesh R, Srinivasan AR. Circulating microRNAs as biomarkers in health and disease. *J Clin Diagn Res (JC DR)* 2012;6:1791.

**ACTUALIZACIÓN / Review**

# MARCADORES BIOQUÍMICOS PROPUESTOS PARA EL ESTUDIO DE LA SARCOPENIA<sup>1</sup>

**Silvina Mastaglia\***

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

## Resumen

La sarcopenia asociada a la edad es una condición clínica caracterizada por una disminución en la fuerza, calidad y cantidad de masa muscular así como también en la función muscular. Un biomarcador se define como una característica que es medible objetivamente y evaluable como indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta terapéutica a una intervención farmacológica. Los marcadores bioquímicos propuestos para el estudio de la sarcopenia pueden ser categorizados en dos grupos. El primero de ellos evalúa el estatus musculoesquelético; este panel de marcadores está formado por miostatina/folistatina,

procolágeno aminoterminal tipo III e índice de sarcopenia. El segundo grupo de marcadores bioquímicos evalúa factores causales, para lo cual se sugiere medir el factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1), dehidroepiandrosterona (DHEAS), cortisol, factores inflamatorios [proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )]. Las recomendaciones realizadas están basadas en la evidencia científica disponible en la actualidad y la disponibilidad de la metodología apropiada para cada uno de los biomarcadores.

**Palabras clave:** sarcopenia, marcadores bioquímicos, recomendaciones.

---

\*E-mail: [mastagliasilvina@gmail.com](mailto:mastagliasilvina@gmail.com)

1. El contenido de la presente actualización forma parte del reciente Consenso sobre marcadores bioquímicos para el estudio de la sarcopenia de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) y Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL) auspiciado por la World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging.



### Abstract

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder defined by decrease in the strength, quality and quantity of muscle mass as well as in muscle function. A biomarker is defined as a feature objectively measured and evaluated as an indicator of a normal biologic process, a pathogenic process or a pharmacologic response to therapeutic intervention. The biochemical markers proposed for the study of sarcopenia may be classified in two groups. The first group evaluates the musculoskeletal status, made up by myostatin/follistatin, N-terminal

Type III Procollagen and the sarcopenia index. The second evaluates causal factors, where the measurement of the following is suggested: hormones insulin-like growth factor-1 (IGF-I), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), cortisol, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]. The recommendations made are based on scientific evidence currently available and the appropriate methodology availability for each biomarker.

**Keywords:** sarcopenia, biochemical markers, recommendations.

### Introducción

La sarcopenia asociada a la edad es una condición clínica caracterizada por una disminución en la fuerza, calidad y cantidad de masa muscular, así como también en la función muscular. Esta condición conlleva un empeoramiento de la movilidad, mayor tasa de caídas, incremento del riesgo de fracturas, pérdida de calidad de vida, hospitalización y muerte. Dadas las consecuencias que tiene la sarcopenia en la salud musculoesquelética de los adultos mayores y su impacto en la salud pública, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios clínicos, con el fin de evaluar el potencial terapéutico de nuevas moléculas para alcanzar un tratamiento farmacológico efectivo y seguro para esta entidad clínica. Sin embargo, a la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico aprobado por las agencias regulatorias tanto de la Unión Europea como de los Estados Unidos.

Un biomarcador se define como “una característica que es medible objetivamente y evaluable como indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta terapéutica a una intervención farmacológica”.<sup>1</sup> Por lo

tanto, los biomarcadores incluyen a biomarcadores bioquímicos o también denominados solubles, que son analitos medibles en muestras biológicas tales como sangre u orina, y los biomarcadores anatómicos como la masa y fuerza muscular. Recientemente, la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) junto al Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL)<sup>2</sup> convocaron a un grupo de expertos con el objetivo de generar un consenso sobre los biomarcadores bioquímicos que permitan evaluar el estatus musculoesquelético en estudios clínicos farmacológicos de fase II y III para el tratamiento de la sarcopenia.

La utilización de los biomarcadores bioquímicos permitirá un mayor conocimiento sobre el mecanismo de acción del producto en investigación, una evaluación de su respuesta terapéutica y de los posibles eventos adversos. Para la redacción de este consenso los marcadores bioquímicos propuestos fueron analizados especialmente como biomarcadores específicos del tejido muscular, grasa y factores causales de sarcopenia. El objetivo de la presente actualización es realizar

una breve reseña del perfil bioquímico, limitaciones y recomendaciones sobre su utilidad en el desarrollo de estudios clínicos (Tabla 1).

### **Biomarcadores específicos del tejido muscular**

#### **Prueba de dilución de creatinina marcada con deuterio (D3-Cr)**

Esta prueba se basa en la medición de creatinina urinaria total marcada con deuterio (D3) previo y cuatro días posterior a la ingestión de una solución oral de creatinina marcada con deuterio en condición de ayuno. Esta prueba fue desarrollada para estimar la masa muscular. Desde la perspectiva clínica, la prueba de D3-Cr surge como un predictor independiente de la incidencia de incapacidad motriz asociada a la velocidad de marcha y riesgo de fractura de cadera.<sup>3,4</sup> Desde el punto de vista analítico, este método es impracticable durante el desarrollo de un estudio clínico, ya que solo se realiza en laboratorios altamente especializados y carece además de estandarización de la ingesta de D3 y recolección de la muestra de orina.

**Recomendación:** no es recomendada su utilización por el grupo de expertos debido a sus limitaciones metodológicas; su evaluación ha sido realizada en escasas cohortes de pacientes y, de acuerdo con la definición del European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), la medición de la masa muscular no requiere pruebas adicionales para su estimación.<sup>5</sup>

### **Mioquinas**

Las mioquinas son proteínas de bajo peso molecular (5-20 kDa) secretadas por el músculo con efecto autocrino, paracrino y endocrino. Las mioquinas son moléculas que contribuyen con la integridad del tejido muscular actuando sobre su metabolismo, angiogénesis e inflamación.<sup>6</sup> En el envejecimiento, la secreción y sensibilización del músculo a estas se encuentran alteradas, provocando un desequilibrio entre el efecto anabólico y catabólico, lo

que conduce a atrofia muscular asociada a la edad.<sup>7</sup> Algunas mioquinas han sido evaluadas como posibles blancos terapéuticos; entre ellas se encuentran las siguientes:

### **Miostatina**

También denominada GDF8 (por su sigla en inglés *factor de crecimiento y diferenciación*), es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) a la que se le atribuye la función de suprimir el crecimiento muscular. Los estudios sobre miostatina han brindado resultados contradictorios en cuanto a su papel en la atrofia muscular asociada a la edad. Una de las razones que podría explicar esta discrepancia entre los resultados observados es que la miostatina presenta un patrón de expresión dependiente del género.<sup>8</sup> Ejemplo de ello es la disminución de la concentración de miostatina con la edad observada en hombres, pero no así en mujeres. Otro punto para considerar es la heterogeneidad de la metodología utilizada para su medición. En la actualidad se sugiere utilizar el método de cromatografía líquida y espectrometría en masa para evitar reacciones cruzadas con otros miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ .<sup>9</sup>

### **Folistatina**

Es un antagonista de los ligandos de la superfamilia TGF- $\beta$ , incluida la miostatina. La folistatina correlaciona con la masa y función muscular en mujeres, pero no está confirmada en hombres.<sup>8</sup> En estudios clínicos, la miostatina y la folistatina son consideradas como posible blanco terapéutico para sarcopenia ya que permiten conocer el mecanismo de acción del producto de investigación, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Pero la evidencia disponible en la actualidad no permite aseverar que estas moléculas sean biomarcadores apropiados para monitorear la respuesta terapéutica.

**Recomendación:** para aquellos estudios clínicos que incluyan medicamentos, ambas mioquinas deberían ser medidas, pero es



opcional el cálculo de la proporción miostatina/folistatina. Se sugiere realizar el análisis estadístico en función del género de los participantes. En el caso específico de folistatina, si se estudia en el contexto de entrenamiento físico junto con la utilización de terapias farmacológicas, se recomienda que la extracción de la muestra de sangre sea realizada 24 horas después de haber finalizado la última actividad física.<sup>10</sup> Ambas mioquinas pueden ser medidas tanto en suero como en plasma.

### **Biomarcadores bioquímicos del remodelamiento muscular**

#### **Procolágeno amnioterminal tipo III (PIIINP)**

El PIIINP es un subproducto de la síntesis del colágeno tipo III que se mide en suero y se expresa en el músculo liso y en el endomisio del músculo esquelético.<sup>11</sup> Este contribuye a mejorar las propiedades de estiramiento muscular, remodelamiento muscular así como también la respuesta anabólica bajo tratamiento con testosterona u hormona de crecimiento.<sup>12</sup> Con respecto a la sarcopenia, se asocia con índice del músculo esquelético (masa muscular apendicular/talla) y función muscular pero no así con fuerza muscular.<sup>13,14</sup>

#### **Índice de sarcopenia**

El índice de sarcopenia (IS) fue diseñado para evaluar la masa muscular a partir de dos fórmulas. La primera de ellas se define como  $IS = \frac{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}{\text{cistatina C sérica (mg/L)}} \times 100$ , mientras que la segunda fórmula calcula IS a partir de la creatinina sérica  $\times$  cistatina C sérica basada en la tasa de filtrado glomerular ( $GFR_{cysC}$ ).<sup>15</sup> Esta última muestra una mejor correlación con masa muscular y fuerza de puño, pero no se recomienda, ya que su uso introduce en el IS potenciales factores confundidores.<sup>16</sup> Si bien el IS no es lo suficientemente específico para la estimación de la masa muscular, podría ser considerado como un estimador de estratificación de riesgo. Dado que a la fecha se carece de estudios intervencionistas que hayan

utilizado este biomarcador, su utilidad para el seguimiento de la respuesta terapéutica no está definida aún.

**Recomendación:** el grupo de expertos recomienda utilizar PIIINP como un biomarcador de seguimiento en aquellos estudios de fase II y III que evalúen el remodelamiento muscular mientras que la utilización del IS (preferentemente calculado con la fórmula original) es recomendado para la estratificación de riesgo basal.

### **Biomarcadores no específicos**

La sarcopenia es una enfermedad multifactorial provocada no solo por la disfunción del metabolismo muscular, sino también por causas hormonales o metabólicas sistémicas. Por lo tanto, no solo es importante la evaluación de los biomarcadores específicos del tejido muscular, sino también aquellos que permitan conocer el estado metabólico, endocrino e inflamatorio del paciente. En los estudios clínicos farmacológicos, la medición basal de estos últimos podría ser de utilidad para la estratificación de riesgo y eventualmente en la evaluación de objetivos secundarios establecidos en el estudio.

#### **Adipoquinas**

Son proteínas secretadas por el tejido adiposo involucradas en la fisiopatología de la insulinoresistencia, regulación de la glucosa a través del tejido muscular, lipólisis e inflamación. Aún no está claramente establecida la utilidad de estas en la estratificación del riesgo, monitoreo del tratamiento o eventos adversos. Las adipoquinas de mayor interés para el estudio de la sarcopenia son:

##### **•Adiponectina**

Se encuentra vinculada a los procesos de inflamación a través de la síntesis de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y a la insulinoresistencia a través de la reducción de la glucosa, efecto alcanzado por su capacidad para modular la interacción entre el receptor AdopIR1 y APPL1. En estudios

realizados con ratones, la adiponectina induce regeneración muscular mediada por *T-cadherina*.

La adiponectina se asocia inversamente con la masa muscular apendicular, pero dicha asociación no persiste cuando la composición corporal es considerada en el análisis.<sup>17</sup> Analíticamente, la adiponectina se mide fácilmente en suero o plasma; para ello existen métodos automatizados disponibles en la actualidad. Las variables fisiológicas que deben tenerse en cuenta al momento de la interpretación de los resultados son: edad, índice de masa corporal (IMC), masa grasa y género.<sup>18</sup>

**Recomendación:** la adiponectina es un biomarcador opcional en la evaluación de los procesos que vinculan el tejido graso y sarcopenia. Los cambios en el IMC, la densidad muscular, y la composición corporal deberían ser incorporados en el análisis estadístico, ya que son potenciales confundidores de la asociación entre adiponectina y sarcopenia.

#### •Leptina

Es una adipocina proinflamatoria con efecto antagónico a adiponectina. Diversos estudios observaron que la leptina de origen exógeno produce atrofia muscular por disminución de la síntesis proteica en el miocito, mientras que la leptina endógena se asocia a menor masa apendicular en pacientes con sarcopenia, quienes presentan niveles elevados de leptina.<sup>19</sup> Otros autores comunicaron una reducción de los niveles de leptina después de la actividad física sola o combinada con intervención nutricional.<sup>20</sup>

Analíticamente, la leptina puede ser medida en suero o plasma por el método de ELISA. La edad, género e IMC son factores que deben ser considerados al momento de interpretar los resultados. De acuerdo con la evidencia actual que disponemos, se conoce que los niveles de leptina son mayores en mujeres aun después de ajustar por edad y masa grasa. La obesidad claramente es un factor condicionante de los niveles de leptina: se observan mayores niveles de esta en los

pacientes obesos sarcopénicos comparados con otros de causas distintas de la obesidad.

**Recomendación:** la leptina debe ser considerada preferentemente para el estudio del “cross-talk” entre masa muscular y grasa, ya que los resultados son más robustos en la literatura comparados con la adiponectina. Deben ser considerados en el análisis estadístico el IMC, la densidad muscular y la composición corporal, adicionándose –en el caso específico de la leptina– la masa grasa corporal ya que se consideran como posibles factores confundidores.

#### Hormonas

##### Factor de crecimiento insulino-símil tipo 1(IGF-1)

IGF-1 se considera una mioquina de baja especificidad, con propiedades anabólicas especialmente después de una actividad física. La disminución de los niveles de IGF-1 es una causa de sarcopenia. Sin embargo, la especificidad de la medición sola de IGF-1 para el diagnóstico de sarcopenia es baja, aunque podría ser promisorio cuando se mide en combinación con otros marcadores bioquímicos.<sup>21</sup> Los niveles séricos de IGF-1 se encuentran disminuidos en los pacientes con sarcopenia, correlacionando estos con masa muscular, fuerza de puño y velocidad de marcha.<sup>22</sup>

Analíticamente, IGF-1 puede ser medido en suero o plasma tanto en su forma total como libre. Debe tenerse en cuenta la edad del paciente, al momento de interpretar los resultados. Debido a la secreción pulsátil de GH, la variabilidad biológica intraindividual es elevada y a la fecha no existe un procedimiento preanalítico que pueda reducirla.

**Recomendación:** el grupo de expertos sugiere evaluar IGF-1 solo en aquellos estudios dirigidos a investigar el eje GH/IGF-1.

##### Hormonas esteroideas

La disminución de los niveles de testosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona



(DHEAS) asociada a la edad está vinculada con la pérdida de masa muscular, así como también el hipogonadismo en hombres jóvenes. Los niveles elevados de cortisol se asocian con sarcopenia debido a sus propiedades catabólicas. DHEAS, como biomarcador de sarcopenia, es el más estudiado en ensayos clínicos sobre nutrición y ejercicio.<sup>23</sup> En cambio, la utilidad de la testosterona como biomarcador de sarcopenia es más conceptual que basada en la evidencia.<sup>24</sup>

Análiticamente, estas hormonas son medibles en suero y plasma por métodos de automatización. La edad del paciente y también el ritmo circadiano del cortisol deben tenerse en cuenta al momento de la interpretación de los resultados. Se ha propuesto una relación DHEAS/cortisol, pero se requiere más información antes de realizar una recomendación con respecto a su utilidad clínica.

**Recomendación:** dado que DHEAS es un precursor de testosterona, el grupo de expertos recomienda solo medir testosterona en aquellos estudios que evalúen a esta como tratamiento. Para las tres hormonas esteroideas se prefiere su medición en sangre antes que en saliva y su fracción total antes que la libre. Existe estandarización con respecto a los horarios de toma de la muestra de sangre para el dosaje de cortisol.

### Biomarcadores inflamatorios

La inflamación crónica se considera un mecanismo implicado en la fisiopatología de la sarcopenia. Entre los factores inflamatorios de interés, como biomarcadores de sarcopenia, se encuentran la proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- $\alpha$ .<sup>25</sup> Se asocian a la pérdida de masa muscular y baja fuerza muscular. Son factores predictores de pérdida de fuerza muscular los niveles elevados de PCR e IL-6.<sup>26</sup> En estudios realizados en pacientes sarcopénicos y adultos mayores, cuya intervención fue nutricional, se observó una disminución de estos marcadores.<sup>27</sup> Cuando la intervención fue la actividad física, se observó una disminución

de PCR, pero no de IL-6 y TNF- $\alpha$ ,<sup>28</sup> mientras que el entrenamiento intenso mostró un incremento de estos factores inflamatorios a corto plazo. Desde la perspectiva clínica, la PCR es el biomarcador de inflamación crónica en sarcopenia de preferencia. Analíticamente, la PCR se mide en suero y plasma por métodos de automatización ampliamente disponible en laboratorios generales.

**Recomendación:** los expertos sugieren la utilización de la PCR para la evaluación de la inflamación crónica, mientras que la IL-6 y el TNF- $\alpha$  son biomarcadores opcionales. En cuanto a la metodología de medición de PCR, se prefiere el método ultrasensible al clásico debido a que este último presenta menor sensibilidad para detectar cambios clínicamente relevantes.

### Consideraciones finales

Aspectos preanalíticos y analíticos deben considerarse para garantizar la precisión de la medición de los diferentes biomarcadores de sarcopenia propuestos. Entre ellos se recomienda establecer: procedimiento estandarizado de toma de muestra de sangre, tipo de tubo que se va a utilizar, horario de la toma de muestra, horas de ayuno y 24 horas libres de actividad física antes de la toma de sangre y estandarización de almacenamiento de la muestra. En relación con el procesamiento de la muestra se recomienda que el análisis sea realizado en lotes para limitar la variabilidad. En cuanto al análisis estadístico deben realizarse los ajustes necesarios por posibles confundidores en función del biomarcador con que se esté trabajando. Finalmente, las recomendaciones fueron realizadas sobre la base de la evidencia científica disponible en la actualidad y la disponibilidad de la metodología apropiada para cada uno de los biomarcadores.

**Conflictos de intereses:** la autora declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: mayo 2023

**Tabla 1.** Características analíticas correspondientes a los biomarcadores de salud musculoesqueléticas.

Determinación	Ensayo	Muestra biológica	Condición preanalítica	Automatización	Variabilidad biológica	Limitaciones
<b>Músculo</b>						
D3-Cr	CL/ SM	Orina	Ayuno	Ninguna	Desconocida	Corrección con creatinina
<b>Mioquinas</b>						
Miostatina	CL/ SM/ ELISA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Ninguna	Dependiente del género	Especificad con ELISA es controvertida
Folistatina	ELISA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Ninguna	Dependiente del género	No referida
<b>Otros</b>						
PIIINP	RIA/ELISA/ECLIA	Suero	Ayuno	Con ECLIA	Desconocida	Variabilidad alta entre los métodos
IS	Colorimétrico	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Basada en creatinina	No se recomienda GFR
<b>Adipoquinas</b>						
Adiponectina	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	Ayuno	Solo con ECLIA	Edad/IMC/Género	No referida
Leptina	ELISA	Suero/ Plasma	Ayuno	Ninguna	Edad/IMC/Género	No referida
<b>Hormonas</b>						
IGF-1	ECLIA	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Edad/Género	No referida
DHEAS	CL/ SM/ ECLIA	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Edad/Género	No referida
Cortisol	CL/SM/ECLIA	Suero/ Plasma/ Saliva/Orina	Horario de toma de muestra	Sí	Ritmo circadiano	Se prefiere suero/ plasma. Fracción total sobre libre
Testosterona	CL/SM/ECLIA	Suero/ Plasma	Ayuno/ horario de toma de muestra	Sí	Edad/Género	Se prefiere fracción total sobre libre
<b>Inflamación</b>						
PCR	Inmunoturbidimetría	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	Método ultrasensible es de elección
IL-6	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	No referida
TNF- $\alpha$	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	No referida

CL: cromatografía líquida; SM: espectrometría de masa; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima; ECLIA: electroquimioluminiscencia, RIA: radioinmunoensayo; VB: variabilidad biológica (modificada de la ref. #2).



## Referencias

1. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred, definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.
2. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia: Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcified Tissue International* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01054-z>.
3. Zanker J, Patel S, Blackwell T, et al. Walking speed and muscle mass estimated by the D3-creatine dilution method are important components of sarcopenia associated with incident mobility disability in older men: a classification and regression tree analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21:1997-2002
4. Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, et al. Association between muscle mass determined by D3-creatine dilution and incident fractures in a prospective cohort study of older men. *J Bone Miner Res* 2022; 37:1213-20.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16-31.
6. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. *Int J Mol Sci* 2021; 22:8520.
7. Paris MT, Bell KE, Mourtzakis M. Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue and the role of exercise. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 52:61-6.
8. Fife E, Kostka J, Kroc Ł. et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatr* 2018;18:200.
9. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM et. al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle* 2015; 5:21
10. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine response to high-intensity interval vs resistance exercise: an individual approach. *Front Physiol* 2018; 9:1735.
11. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene* 2019; 707:151-71.
12. Bhasin S, He EJ, Kawakubo M, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4224-33.
13. Santanasto AJ, Cvejkus RK, Wojczynski MK, et al. Circulating procollagen type III N-terminal peptide and physical Function in adults from the long-life family study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76:1273-79.
14. Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. *J Frailty Aging* 2013; 2:129-34.
15. Yang J, Zhang T, Feng D, et al. A new diagnostic index for sarcopenia and its association with short-term postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Color Dis* 2019; 21:538-47.
16. Fu X, Tian Z, Wen S, et al. A new index based on serum creatinine and cystatin C is useful for assessing sarcopenia in patients with advanced cancer. *Nutrition* 2021; 82:111032.
17. Baker JF, Newman AB, Kanaya A, et al.

- The Adiponectin Paradox in the elderly: associations with body composition, Physical functioning, and mortality. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2019; 74:247-53.
18. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
  19. Curcio F, Ferro G, Basile C, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016; 85:1-8.
  20. Kim H, Kim M, Kojima N, et al. Exercise and nutritional supplementation on community-dwelling elderly Japanese women with sarcopenic obesity: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17:1011-19.
  21. Kwak JY, Hwang H, Kim SK, et al. Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers. *Sci Rep* 2018; 8:8574.
  22. Bagheri R, Moghadam BH, Church DD, et al. The effects of concurrent training order on body composition and serum concentrations of follistatin, myostatin and GDF11 in sarcopenic elderly men. *Exp Gerontol* 2020; 133:110869.
  23. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Mail-based intervention for sarcopenia prevention increased anabolic hormone and skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese older adults: the INE (Intervention by Nutrition and Exercise) Study. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:654-60.
  24. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:3-13.
  25. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2020; 64:101185.
  26. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.049>
  27. Lu Y, Niti M, Yap KB, et al. Effects of multi-domain lifestyle interventions on sarcopenia measures and blood biomarkers: secondary analysis of a randomized controlled trial of community-dwelling pre-frail and frail older adults. *Aging* 2021; 13:9330-47.
  28. Sardeli AV, Tomeleri CM, Cyrino ES, et al. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: a metanalysis. *Exp Gerontol* 2018; 111:188-96.
-



**ACTUALIZACIONES / Review**

# UNVEILING THE ROLE OF OSTEOLASTIC micro RNAs IN THE SKELETON: FROM BIOLOGICAL FUNCTIONS TO THERAPEUTIC POTENTIAL

Farzin Takyar Alyssa Bren, Leslie R Morse, Ricardo A. Battaglini\*

Department of Rehabilitation Medicine, University of Minnesota Medical School, EE UU.

## Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules that play critical roles in post-transcriptional gene regulation. They function by binding to target messenger RNA (mRNA) molecules, leading to their degradation or inhibiting their translation into proteins. In the context of skeletal diseases, such as osteoporosis, osteoarthritis, and bone metastasis, there is growing evidence osteoblastic miRNAs, are involved in the regulation of bone formation and maintenance. Osteoblasts are bone-forming cells responsible for synthesizing and depositing the extracellular matrix, which ultimately mineralizes to form bone tissue. Osteoblastic miRNAs modulate various aspects of osteoblast function, including proliferation, differentiation, mineralization, and apoptosis. Dysregulation of these miRNAs can disrupt the balance between bone formation and resorption, leading to skeletal diseases. The therapeutic implications of targeting osteoblastic miRNAs in skeletal diseases

are significant. Modulating the expression levels of specific miRNAs holds promise for developing novel therapeutic strategies to enhance bone formation, prevent bone loss, and promote bone regeneration. Potential therapeutic approaches include the use of synthetic miRNA mimics to restore miRNA expression in diseases associated with miRNA downregulation or the use of anti-miRNA oligonucleotides to inhibit miRNA function in diseases associated with miRNA upregulation. miRNA-based therapies are still in the early stages of development, and further research is needed to fully understand the complexity of miRNA networks. Additionally, the delivery of miRNAs to specific target tissues and cells remains a challenge that needs to be addressed for effective clinical translation. Nonetheless, targeting osteoblastic miRNAs represents a promising avenue for future therapeutic interventions in skeletal diseases. **Key words:** miRNA, osteoblasts, bone diseases.

---

\*E-mail: rbattagl@umn.edu

## Resumen

### ROL DE LOS micro-ARN OSTEOBLÁSTICOS EN EL ESQUELETO: DESDE LAS FUNCIONES BIOLÓGICAS AL POTENCIAL TERAPÉUTICO

Los micro-ARNs (miARNs) son pequeños ARN no codificantes que desempeñan un papel fundamental en la regulación génica postranscripcional. Ejercen su función al unirse a moléculas de ARN mensajero (ARNm), promoviendo su degradación e inhibiendo su traducción en proteínas. En el contexto de las enfermedades esqueléticas, como la osteoporosis, la osteoartritis y la metástasis ósea existe evidencia de que los miARNs osteoblásticos están involucrados en la regulación de la formación y del mantenimiento óseo.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso responsables de sintetizar y depositar la matriz extracelular, que finalmente se mineraliza para formar el hueso. Los miARNs derivados de osteoblastos modulan varios aspectos de la función de estas células,

incluida la proliferación, diferenciación, mineralización y la apoptosis. La desregulación de estos miARNs puede alterar el equilibrio entre la formación y la resorción ósea, lo que lleva a enfermedades óseas.

Las implicaciones terapéuticas de los miARNs osteoblásticos en enfermedades esqueléticas son significativas. La modulación de los niveles de expresión de miARNs específicos es prometedora para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas a fin de mejorar la formación, prevenir la pérdida y promover la regeneración ósea. Los enfoques terapéuticos potenciales incluyen el uso de miméticos de miARNs para restaurar la expresión de miARNs o el uso de oligonucleótidos anti-miARNs para inhibir su función.

Las terapias basadas en miARNs aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo. La administración de miARNs a las células y los tejidos específicos sigue siendo un desafío para lograr una aplicación clínica eficaz.

**Palabras clave:** miRNA, osteoblastos, enfermedades óseas.

### **Osteoblast differentiation**

Osteoblasts are cells of mesenchymal origin specialized in the process of bone formation. This is a tightly controlled process. Dysregulated ossification can cause insufficient or excessive mineralization of bones or mineralization in ectopic sites resulting in a wide range of conditions, such as osteogenesis imperfecta, calcific aortic valve disease, osteoporosis, and fibrodysplasia ossificans progressive. Mesenchymal progenitors generate osteoblasts either directly - as typically observed in intramembranous ossification - or via an osteo-chondroprogenitor - as observed in endochondral ossification. In both pathways, pre-osteoblasts give rise to

osteoblasts. Many of the key pathways involved in osteoblast differentiation and signaling have been described. The master molecular switch that drives mesenchymal progenitors to the osteoblastic lineage, *cbfa/runx2*, is a transcription factor with multiple upstream regulators (*Wnt/Notch*, *Sox9*, *Msx2* and *hedgehog*) and downstream targets. Regulation is further executed by the existence of *cbfa/runx2* cofactors like *Osx* and *Atf4*. Paracrine regulation via bone morphogenetic proteins (BMPs) and parathyroid hormone, adds another layer of regulatory complexity to the differentiation of osteoblasts. Finally, epigenetic regulation can also exert fine-tuned control over the process.



### **MicroRNAs**

MicroRNAs (miRNAs) are short (19-24 nucleotide), non-coding single-stranded RNA molecules that exert post-transcriptional modulation of large sections of the genome by binding to regulatory gene elements and inhibiting the translation of many genes. miRNAs belong to a larger family of non-coding RNA (ncRNA) that also includes transfer RNAs (tRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), piwi-interacting RNA (piRNAs), small nucleolar RNA (snoRNAs), small nuclear RNA (snRNAs), small Cajal body-specific RNA (scaRNAs) and the more-recently discovered circular RNAs (circRNAs).<sup>1</sup> MiRNAs were first discovered in *C.elegans*, and have since been identified in many species, including humans.<sup>2,3</sup> They act as suppressors of their target genes by binding to their mRNAs, leading to either translational repression or complete degradation of the mRNA transcript.<sup>4</sup> They are thought to regulate at least one-third of the human genome and are involved in many physiological processes.<sup>4</sup> Differential expression of microRNAs cellularly and in the circulation has been implicated in several disease processes, demonstrating their role in pathophysiology and their potential as biomarkers for disease.<sup>5-7</sup> In this review, we will focus on those miRNAs that have been described to be implicated in osteoblast commitment, differentiation, and activity.

Bone formation by osteoblasts involves several steps. The process of regulation of osteoblast differentiation/function is a complex/multilayered one and is affected by molecular, cellular, organismal, and environmental cues. This review hopes to shed light on the significance of miRNAs and their functional consequences in osteoblast biology, as a whole (as opposed to simply surveying miRNAs that affect different osteoblast functions). Mature miRNAs are generated following sequential cleavage by DROSHA/DGCR8 (in the nucleus) and DICER (in the cytoplasm). To study the global impact of miRNA generation in bone, Choi et al generated mice with a conditional

Dgcr8 deletion in osteoprogenitor cells using Col1a1-Cre mice.<sup>8</sup> Dgcr8-cKO mice showed increases in micro-computed tomography (microCT) parameters consistent with increased bone mass. Dynamic morphometric analysis indicated osteoblast activity was increased in Dgcr8-cKO mice. This result illustrates the complexity of the system.

### **miRNAs processing mechanisms and regulation of osteoblast differentiation**

Differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) into osteoblasts is a critical step in bone homeostasis and a phenomenon central to bone remodeling and maintenance. As such, it is a well-orchestrated biological process coordinated by tight and sequential regulation of gene expression. Regulation and synchronization of such gene expression are brought about by various effectors at transcription, post-transcription, translation, and post-translational levels, each of which has its own unique features. At each of these levels, different regulating mechanisms exert their effects within timeframes specific to their actions. For instance, alterations in biological processes that are brought about by hormones and cytokines can persist for extended periods of time. As epigenetic regulators involved in diverse cellular processes, differential expression of miRNAs has been shown to regulate various steps in osteoblast differentiation through alterations in the involved pathways that are short-lived, reversible, and not dramatic in magnitude.

As fine tuners of biological processes, miRNAs can be effective tools in orchestrating the critical steps of the stringently regulated and agile phenomenon of osteoblast differentiation. However, many studies that have investigated the potential roles of miRNAs in osteoblast differentiation have not been organized in a systematic manner consistent with this frame of mind and relevant to the complex concept of osteoblast differentiation. Moreover, these findings are at various stages of development

and a great majority have not been proven to be pertinent to diseases of bone in humans. Most reports have been from experiments performed in osteoblastic cell lines, with very few findings validated in mouse models and almost none carried over to human conditions. As such, a review of various findings regarding miRNAs as an attempt to put these in the context of stages and aspects of osteoblast differentiation seems necessary and required for directing future studies in this field. In this section, we try to address the studies that are available in the literature pertaining to osteoblast differentiation.

MiRNAs biogenesis is a multistep and complicated process that takes place through canonical or non-canonical pathways, involving diverse sets of proteins. Throughout their biogenesis and in preparation for becoming functional, miRNAs go from DNA transcripts to primary miRNAs (pri-miRNAs) to precursor miRNAs (pre-miRNAs) and finally to mature miRNAs.<sup>9</sup> In this process, a microprocessor complex in the nucleus – made up of two main parts, namely Drosha and DiGeorge Syndrome Critical Region 8 (DGCR8)- and the cytoplasmic Dicer complex are critical for pri-miRNAs to pre-miRNA to mature miRNA transitions. Many studies have focused on the associations between their processing mechanisms and osteoblast differentiation from MSCs; however, they have not followed the “primary-to-precursor-to-mature” sequence. On the contrary, the effects of alterations in parts of this process - mostly chosen either randomly or according to findings in studies of phenomena other than miRNAs biogenesis - on bone phenotypes have been assessed.

Tampering with the intra-nuclear portion of miRNAs biogenesis has been reported to have consequences for osteoblast differentiation. Conditional deletion of DGCR8 part of the nuclear miRNAs microprocessor complex in committed osteoblasts in a mouse model using a Cre-loxP system in *Col1a1*-expressing cells resulted in an increase in bone volume

and osteoblast activity without significantly altering osteoclast numbers, suggesting that as a result of removing canonical intra-nuclear miRNAs processing mechanism in committed osteoblast lineage cells, differentiation of these cells gets skewed toward a more proliferative and active state.<sup>8</sup> This study identified miR-22 as a target miRNA that potentially mediates this effect, however, to the best of our knowledge further studies that are thoroughly designed to establish such an association are still lacking.

Attempts at understanding potential roles of the extranuclear processing portion of miRNAs biogenesis in osteoblast differentiation and function have mostly focused on Dicer, an RNase III endonuclease that processes pre-miRNAs exported from the nucleus to the cytoplasm. Functions of Dicer have been investigated through the use of multiple Cre-LoxP systems that delete this enzyme at various stages of mesenchymal stem cell differentiation towards osteoblasts. Deletion of Dicer in the limb mesoderm, which gives rise to osteochondral progenitor cells, through a *Prx1*-Cre-LoxP-mediated approach in mice led to viable mice with a morphologically significant decrease in the size of limbs (more prominent in forelimbs), a phenomenon that seems to be a result of lack of miRNA processing before embryonic day 9.5 (E9.5).<sup>10</sup> Interestingly, using a similar approach in targeting osteoprogenitors by *Col1a1*-Cre-LoxP system resulted in mice that were not viable beyond E14.5, whereas mice with deletion of Dicer in mature osteoblasts, achieved through using *Osteocalcin*-Cre-LoxP, were viable with a transient mineralization defect that was resolved by one month of age. The latter mice had an increased bone mass and higher cortical bone width from 2 to 8 months of age, which was seemingly brought about by an increase in osteoblast activity that stayed coupled with that of osteoclasts.<sup>11</sup> Additionally, when Dicer is deleted in Runx2-expressing osteoblasts, a reduction in bone density along with deranged bone formation and slowing of growth in postnatal life ensued.<sup>11</sup>



Moreover, Dicer has also been demonstrated to affect cortical bone homeostasis. As deletion of Dicer was incompatible with fetal survival, a mouse model was designed with inducible *Cre* driven by *Sp7* promoter (*Sp7-Cre/ERT2*; Dicer flox/flox) to assess postnatal effects of Dicer inactivation. Using this model to delete Dicer in pre-osteoblasts expressing *Osterix* resulted in a significant impairment of cortical bone formation without any effects on trabecular bone, hinting at a potential role for Dicer, and those miRNAs that are processed through Dicer, in postnatal maintenance of cortical bone.<sup>12</sup> It appears, however, that the relationship between Dicer and osteoblast is more complicated, and main players in osteoblast biology have the potential to exert control over this endonuclease. For instance, it has been shown that in the course of the commitment of progenitors to osteoblast lineage, *Runx2* can affect miRNA processing mechanisms that involve Dicer.<sup>13</sup> It is unclear, however, whether these back-and-forth regulatory interactions between transcription factors and Dicer mechanisms are orchestrated mainly by the former or the latter.

### **Interactions with transcriptional regulators of OB differentiation**

Osteoblastic transcription factors play significant roles in differentiation and are shown to be modulated by various miRNAs. One such master regulator, *Runx2*, has been shown in cell-based and animal mechano-transduction models to be modulated by miRNAs, specifically miR-103a, suggesting that miRNAs can play significant roles in transferring mechanical signals to important osteoblastic transcription factors.<sup>14</sup> A correlation between this miRNA and bone formation in bone samples from postmenopausal women has also been reported in a study that is not comprehensive and does not provide compelling evidence but it hints at the potential relevance of miRNAs that act through *Runx2* to clinical outcomes.<sup>15</sup> MiR-132-3p, miR-204, and miR-218-5p are among other miRNAs that have been shown to affect

*Runx2* directly or indirectly.<sup>16-18</sup> *Osterix*, or *Sp7*, is a transcription factor that has well-defined roles in osteoblast differentiation by attaching to regions within other osteoblastic genes, such as *Osteocalcin*, *Alkaline Phosphatase* and *COL1A1*, and interacts with important players in the MAPK signaling pathway. *Osterix* is suggested to be in a regulatory loop with miR-93 that controls the mineralization potential of osteoblasts.<sup>19</sup> Additionally, miR-145 was shown through a bioinformatic analysis to negatively affect osteogenic differentiation.<sup>20</sup> However, none of the interactions of *Osterix* with miRNAs have been established in robust animal models or in humans.

The *Dlx* family of transcription factors are shown to be involved in the determination of cell fate and commitment of cells to various cell lineages, including osteoblast and chondrocyte.<sup>21</sup> *Dlx5* is shown to mediate the effects of osteogenic signals such as BMP-2 and is involved in temporal control of *osteocalcin* gene activation.<sup>22,23</sup> It also has been reported to bear the ability to promote the differentiation of cells towards osteogenesis at the expense of inhibiting adipogenic differentiation.<sup>24,25</sup> This evidence suggests that *Dlx5* is at constant crosstalk with *Runx2* and *Osx* in mediating a range of stimuli during osteoblast differentiation.

Another major transcription factor that has been shown to have control over osteoblastic collagen production through post-transcriptional mechanisms and to interact with *Runx2*, is ATF.<sup>26</sup> This transcription factor has also been shown to be under the influence of miRNAs. Data from bone samples of patients with fractures, as well as follow-up experiments in mouse models of ovariectomy and hindlimb unloading, have shown that miR-214 targets ATF4 to suppress bone formation by inhibiting osteoblastic activity.<sup>27</sup> Micro-RNA-214 has also been shown to be involved in M-CSF and RANKL physiology and in osteoblast and osteoclast communication.<sup>28,29</sup> The case of miR-214 and its interaction with

ATF4 and consequent effects on osteoblasts and osteoclasts highlights the complexity of the interplay between transcription factors and micro-RNAs. Moreover, it is evident that many aspects of this complex biology are yet to be clarified.

**miRNAs that affect important osteogenic signaling pathways**

In addition to the many transcription factors investigated in the process of mesenchymal

stem cell differentiation to osteoblasts, a number of signaling pathways have been extensively studied in osteoblast biology. Two of the more important ones are *Wnt* and BMP pathways. Activation of BMP and Wnt signaling, and their constituent factors, is an important event in osteoblast differentiation. Many of the steps in these pathways are regulated by miRNAs. Table 1 summarizes miRNAs that promote or inhibit osteoblast differentiation along with their target genes.

**Table 1.** miRNAs that promote or inhibit osteoblast differentiation and their target gene(s).

miRNAs	Target gene (s)	Functions	Ref.
<b>Promoters of Osteoblast Differentiation</b>			
miR-27	APC	Promotes osteoblast differentiation through activation of Wnt	30, 31
miR-335, miR-433	DKK1	Promotes osteoblast differentiation through accumulation of $\beta$ -catenin and activation of Wnt	30-33
miR-218, miR-29	DKK, sFRP2	Promote osteoblast differentiation	30, 31
miR-210	AcvR1b	Inhibition of TFG- $\beta$ and promotion of osteoblast differentiation	30
miR-2861	HDAC5	Promotes acetylation of Runx2 and promotes osteoblast differentiation	31, 34
miR-3960	HOXA2	Alleviates Runx2 repression and promotes osteoblast differentiation	31, 34
<b>Inhibitors of Osteoblast Differentiation</b>			
miR-15b	SMURF11	Prevents ubiquitination of Runx2	31, 35
miR-133, miR-135, miR-204, miR-217, miR-433, miR-30c, miR-338	Runx	Directly target and decrease Runx2 expression	30-32, 36
miR-205, miR23a	Satb2	Prevents complex formation with Runx2 and inhibits osteoblast differentiation	30, 32, 34, 36
miR-31, miR-637, miR-214	Osx	Downregulates Osx expression	30-32 34, 37
miR-141, miR-200a	Dlx5	Inhibit progression of osteoblast differentiation	30
miR-138	FAK	Reduces Runx2, Osx expression	31, 34
miR-206	Cx43	Negative regulator of osteoblast differentiation	30, 31



### **miRNAs Promoting Osteoblast Differentiation**

The Wnt pathway can be divided into canonical, also known as Wnt/ $\beta$ -catenin, and non-canonical. The activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway is important in promoting osteoblast differentiation. miR-27 is involved in this promotion through the inhibition of adenomatous polyposis coli (APC) gene expression.<sup>30,31</sup> APC is part of a destruction complex that degrades  $\beta$ -catenin through phosphorylation when Wnt signaling is inactivated.<sup>31</sup> Thus, miR-27 targeting APC results in an accumulation of  $\beta$ -catenin and activation of Wnt signaling leading to the promotion of osteoblast differentiation. Dickkopf-related protein 1 (DKK1) is a known inhibitor of Wnt signaling and is regulated by numerous miRNAs to promote osteoblastogenesis through the Wnt pathway. miR-335 and miR-433 repress DKK1 expression by binding to the 3'UTR of DKK1 mRNA.<sup>30-33</sup> DKK1 inhibits Wnt binding to LRP5/6 receptors, which is necessary in the accumulation of non-phosphorylated  $\beta$ -catenin.<sup>31</sup> The repression of DKK1 by miR-335 and miR-433 relieves this inhibition and results in activation of Wnt signaling and accumulation of  $\beta$ -catenin. Additionally, secreted frizzled-related protein (sFRP2) is an inhibitor of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. Both miR-218 and miR-29 target Wnt inhibitors DKK1 and sFRP2, promoting osteoblast differentiation.<sup>30,31</sup> Further, the expression of miR-218 has been shown to be up-regulated in osteoblasts in response to Wnt signaling.<sup>30</sup>

The other main osteoblastic differentiation pathway is BMP2, which is known to activate transcription factors Runt-related transcription factor 2 (Runx2) and Osterix during osteogenesis. TGF- $\beta$  signaling pathway inhibits osteoblastic differentiation through BMP2 and is repressed by miR-210.<sup>30</sup> MiR-210 targets AcvR1b (activin A receptor type 1B), an activator of the TGF- $\beta$  pathway, thus leads to the inhibition of TGF  $\beta$  and promotion of osteoblastic differentiation.<sup>30,31</sup> Runx2 is a bone-specific transcription factor that is required for BMP2

osteoblastic differentiation and is regulated by numerous proteins. Repressors of Runx2 include Homeobox A2 (HOXA2), histone deacetylase 5 (HDAC5), and SMAD Ubiquitination Regulatory Factor 1 (SMURF1). MiR-2861 targets HDAC5 promoting the acetylation of Runx2 and positive regulation of osteoblast differentiation.<sup>34</sup> miR-3960 targets HOXA2 leading to an alleviation of Runx2 repression and promotion of osteoblastogenesis.<sup>34</sup> It has been shown that miR-2861 and miR-3960 belong to the same miR-cluster and are co-expressed, forming an additive effect that greatly increases Runx2-mediated osteoblast differentiation.<sup>34</sup> Further, miR-15b targets SMURF1 preventing the ubiquitination of Runx2, and has been shown to be overexpressed in MSCs during differentiation.<sup>35</sup>

### **miRNAs Inhibiting Osteoblast Differentiation**

MiRNAs negatively regulating osteoblastic differentiation are important control mechanisms and are effectively decreased during osteogenesis. The main pathway regulated by miRNAs inhibition is BMP2, which is responsible for the activation of transcription factors Runx2 and Osterix (Osx). There are numerous miRNAs especially miR-133, miR-135, miR-204, miR-217, miR-433, miR-30c, miR-338 that are thought to target and decrease Runx2 expression.<sup>32-36</sup> This results in an inhibition of osteoblast differentiation as Runx2 is a bone-specific transcription factor that is necessary for the expression of osteoblast differentiation genes. Further, Runx2 forms a coregulatory complex with Satb2 (special AT-rich sequence-binding proteins) which is necessary for the successful differentiation of osteoblasts. miR-205 and miR-23a can target and suppress Satb2, preventing complex formation with Runx2 and inhibiting osteoblast differentiation.<sup>30,31,36</sup> Specifically, miR-205 partly targets Satb2 by preventing the phosphorylation of ERK and p38 MAPK in their respective pathways.<sup>36</sup>

Like Runx2, Osx is a key regulator of osteoblast differentiation and is downregulated by miR-31, miR-637, and miR-214. miR-31 has been found to have an inverse correlation

with *Osx* expression during osteogenic differentiation and inhibition of miR-31 increases *Osx* expression.<sup>37</sup> Likewise, miR-637 directly targets *Osx* and has been shown to promote adipocyte differentiation and inhibit osteoblast differentiation, maintaining the balance between adipocytes and osteoblasts.<sup>38</sup> Additionally, miR-214 expression can reduce *Osx* levels and also directly targets ATF4, a gene encoding transcription factor required for osteogenesis, resulting in decreased osteoblastogenesis.<sup>30</sup>

Both *Runx2* and *Osterix* can be repressed by miR-141, miR-200a, and miR-138. *Distalless homeobox 5 (Dlx5)* is a master transcription factor related to osteogenesis and is targeted by miR-141 and miR-200a.<sup>30</sup> *Dlx5* plays a role in inducing *Runx2* expression and can regulate *Osx* expression through the BMP-2 pathway.<sup>34,36</sup> By targeting *Dlx5*, miR-141, and miR-200a inhibit the progression of osteoblast differentiation. Alternatively, miR-138 has been shown to inhibit osteoblast differentiation by targeting FAK (Focal Adhesion Kinase) causing reduced phosphorylation of ERK1/2 and reduced *Runx2/Osx* expression.<sup>31,34</sup> FAK is an important kinase in osteogenic differentiation and miR-138 greatly inhibits this process.<sup>34</sup> Finally, *Connexin 43 (Cx43)*, is a gap junction protein necessary for osteoblast differentiation and is targeted by miR-206.<sup>30,31</sup> This results in an important negative regulation of osteoblast differentiation.

### **miRNA roles in the promotion of OC formation by OB**

Osteoblast lineage cells can communicate with those in the osteoclast lineage through the production of RANKL, a member of the TNF superfamily, that acts upon its receptor, RANK, on osteoclast precursors and induces the formation of active mature osteoclasts<sup>39</sup>. Initiation of this sequence of events can be triggered by many osteoclastogenic factors - such as PTH and 1,25(OH)<sub>2</sub>-VitD – that act on osteoblasts and induce the production of RANKL. Moreover, a decoy receptor called osteoprotegerin (OPG), which can be produced by osteoblasts and other

cell types present in the bone microenvironment and its production is regulated by many triggering factors, have the ability to block the attachment of RANKL to RANK and regulate the above-mentioned crosstalk between osteoblasts and osteoclasts<sup>40,41</sup>. Therefore, the RANKL/RANK/OPG system maintains homeostasis of osteoblastic support of osteoclast formation. Each of these three players are subject to miRNAs regulation. Those miRNAs that affect RANK are discussed in the context of osteoclast biology<sup>42</sup>. Table 2 provides an overview of miRNAs regulation of RANKL and OPG.

### **Concluding remarks**

In conclusion, the posttranscriptional regulation of gene expression by miRNAs has multiple effects on the differentiation and activity of osteoblasts and its dysregulation can lead to anomalous bone remodeling. Of note, miRNAs may represent a novel mechanism for osteoblast and osteoclast crosstalk which has direct effects on the process of coupling between bone formation and bone resorption. Future studies are required to understand the upstream processes and physiological context that regulate miRNAs expression and to construct an *osteoblast-specific* miRNA-regulatory network.

The elucidation of miRNA-mediated osteoblast gene regulation will aid in the design of mechanism-based therapeutic strategies for the treatment of bone diseases. Indeed, miRNA-based therapeutics have emerged as a very promising approach for the cure of several diseases. Several challenges will have to be sorted out to successfully bring miRNAs to clinical use, among them: the development of a reliable delivery system, the specificity of RNA targets, and the optimization of therapeutically appropriate doses.

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

Recibido: junio 2023

Aceptado: julio 2023



**Table 2.** microRNAs regulating osteoclast function by targeting RANKL/OPG pathway.

miRNAs	Target Gene	Experimental Model	Functions	Ref.
503	RANK	CD14 + PBMCs	Promote osteoclast differentiation	43
		RAW264.7 cells		44
144-3p	RANK	CD14+ PBMCs	Promote osteoclast differentiation	45
185-5p	RANK	MC3T3-E1 cells	Promote osteoclast differentiation	46
21	OPG	miR-21 deficient mice	Promote osteoclast differentiation	47
		BMSCs, MMCs, and PBMCs	Weakened activity of osteoclasts	48
	PTEN	Serum in PMOP RAW 264.7 cells	Increased number of osteoclasts	49 50
17	RANKL	Cholesteatoma keratinocytes, fibroblasts and BMMs	Promote osteoclast differentiation	51
145-5p	OPG	RAW 264.7 cells and CIA mice	Promote osteoclast differentiation	52
320-a	PTEN	RAW264.7 cells	Promote osteoclast differentiation	53
125a-5p	TNFRSF1B	RAW264.7 cells	Promote osteoclast differentiation	54
214	PTEN	BMMs	Promote osteoclast differentiation	55
335	RANKL	SCLC SBC-5 cells	Inhibit osteoclast differentiation	56
106b	RANKL	Chick CAM and OVX mice	Inhibit osteoclast differentiation	57
	OPG/RANKL	CIA mice and BMMs	Inhibit osteoclast differentiation	58
377	RANKL	Mice of calvarial osteolysis and PBMCs from patients undergoing arthroplasty	Relieve particle-induced osteolysis	59
181b-5p	OSM	RAW 264.7 cells and CIA mice	Inhibit osteoclast differentiation	60
26a	EZH2	Rat with osteonecrosis of femoral head	Inhibit osteoclast differentiation	61
	CTGF	BMMs		62
	Hpse	RAW264.7 cells	Inhibit osteoclast differentiation	63
206-3p	Bmp3 and NFATc1	Neural crest cell knockout mice	Inhibit osteoclast differentiation	64
101-3p	Rap1b	OVX mice treated with bisphosphonates	Inhibit osteoclast differentiation	65
100-5p	FGF21	OVX mice	Inhibit OVX-induced bone resorption	66

## References

- Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell* 2014; 157(1): 77-94.
- Lau NC, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294(5543):858-62.
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294(5543):862-4.
- Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 87:3-14.
- Fabris L, et al. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. *Eur Urol* 2016; 70(2): 312-22.
- Hibner G, Kimsa-Furdzik M, Francuz T.

- Relevance of MicroRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10):2944.
7. Kalayinia S, et al. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50: 107296.
  8. Choi YJ, et al. Deficiency of DGCR8 increases bone formation through downregulation of miR-22 expression. *Bone* 2017; 103:287-294.
  9. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:402-410.
  10. Harfe BD, et al. The RNaseIII enzyme Dicer is required for morphogenesis but not patterning of the vertebrate limb. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(31): 10898-903.
  11. Gaur T, et al. Dicer inactivation in osteoprogenitor cells compromises fetal survival and bone formation, while excision in differentiated osteoblasts increases bone mass in the adult mouse. *Dev Biol* 2010; 340:10-21.
  12. Bendre A., et al. Dicer1 ablation in osterix positive bone forming cells affects cortical bone homeostasis. *Bone* 2018; 106:139-147.
  13. Zhou J, et al. Dicer-dependent pathway contribute to the osteogenesis mediated by regulation of Runx2. *Am J Transl Res* 2016; 8:5354-5369.
  14. Zuo B, et al. microRNA-103a functions as a mechanosensitive microRNA to inhibit bone formation through targeting Runx2. *J Bone Miner Res* 2015; 30(2):330-45.
  15. Sun Z, et al. MiR-103-3p targets the m(6) A methyltransferase METTL14 to inhibit osteoblastic bone formation. *Aging Cell* 2021; 20(2): e13298.
  16. Hu Z, et al. miRNA-132-3p inhibits osteoblast differentiation by targeting Ep300 in simulated microgravity. *Sci Rep* 2015; 5: e18655.
  17. Zeng X, et al. Puerarin inhibits TRPM3/miR-204 to promote MC3T3-E1 cells proliferation, differentiation and mineralization. *Phytother Res* 2018; 32(6): 996-1003.
  18. Kou J, et al. MicroRNA-218-5p relieves postmenopausal osteoporosis through promoting the osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2020; 121(2):1216-1226.
  19. Yang L, et al. miR-93/Sp7 function loop mediates osteoblast mineralization. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7):1598-606.
  20. Jia J, et al. miR-145 suppresses osteogenic differentiation by targeting Sp7. *FEBS Lett* 2013; 587(18):3027-31.
  21. Hassan MQ, et al. BMP2 commitment to the osteogenic lineage involves activation of Runx2 by DLX3 and a homeodomain transcriptional network. *J Biol Chem* 2006; 281(52):40515-26.
  22. Harris SE, et al. Transcriptional regulation of BMP-2 activated genes in osteoblasts using gene expression microarray analysis: role of Dlx2 and Dlx5 transcription factors. *Front Biosci* 2003; 8:s1249-65.
  23. Hassan MQ, et al. Dlx3 transcriptional regulation of osteoblast differentiation: temporal recruitment of Msx2, Dlx3, and Dlx5 homeodomain proteins to chromatin of the osteocalcin gene. *Mol Cell Biol* 2004; 24(20):9248-61.
  24. Lee HL, et al. Distal-less homeobox 5 inhibits adipogenic differentiation through the down-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression. *J Cell Physiol* 2013; 228(1):87-98.
  25. Shirazi S, et al. The importance of cellular and exosomal miRNAs in mesenchymal stem cell osteoblastic differentiation. *Sci Rep* 2021; 11(1):5953.
  26. Yang X, et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 2004; 117(3):387-98.
  27. Wang X, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. *Nat Med* 2013.; 19(1):93-100.



28. Zhao C, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3K/Akt pathway. *RNA Biol* 2015; 12(3):343-53.
29. Li D, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation. *Nat Commun* 2016; 7: p. 10872.
30. Pi C, et al. The expression and function of microRNAs in bone homeostasis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2015; 20(1):119-38.
31. Vimalraj S, Sivmurugan N. MicroRNAs: Synthesis, Gene Regulation and Osteoblast Differentiation. *Curr Issues Mol Biol* 2013; 15:7-18.
32. Liu J, et al. microRNA-Mediated Regulation of Bone Remodeling: A Brief Review. *JBMR Plus* 2019; 3(9):e10213.
33. Tang X, et al. MicroRNA-433-3p promotes osteoblast differentiation through targeting DKK1 expression. *PLoS One* 2017; 12(6):e0179860.
34. Ponzetti M, Rucci N. Osteoblast Differentiation and Signaling: Established Concepts and Emerging Topics. *Int J Mol Sci* 2021. 22(13): 6651.
35. Mohanapriya R, Akshaya RL, Selvamurugan N. A regulatory role of circRNA-miRNA-mRNA network in osteoblast differentiation. *Biochimie* 2022; 193:137-147.
36. Narayanan A, et al. Regulation of Runx2 by MicroRNAs in osteoblast differentiation. *Life Sci* 2019; 232:116676.
37. Baglio SR, et al. MicroRNA expression profiling of human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation reveals Osterix regulation by miR-31. *Gene* 2013; 527(1):321-31.
38. Zhang JF, et al. MiR-637 maintains the balance between adipocytes and osteoblasts by directly targeting Osterix. *Mol Biol Cell* 2011; 22(21):3955-61.
39. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption—a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33(4):349-51.
40. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol*. 2014; 5:511-18.
41. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937):337-42.
42. Ji L, Li X, He S, Chen S. Regulation of osteoclast-mediated bone resorption by microRNA. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(6):287-292.
43. Chen C, et al. MiR-503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK. *J Bone Miner Res* 2014; 29(2):338-47.
44. Huang MZ, et al. Artesunate inhibits osteoclastogenesis through the miR-503/RANK axis. *Biosci Rep* 2020; 40(7):BSR20194387.
45. Wang C, et al. Reduced miR-144-3p expression in serum and bone mediates osteoporosis pathogenesis by targeting RANK. *Biochem Cell Biol* 2018; 96(5):627-635.
46. Wang W, et al. Circ\_0008542 in osteoblast exosomes promotes osteoclast-induced bone resorption through m6A methylation. *Cell Death Dis* 2021; 12(7):628-34.
47. Li M, et al. MicroRNA-21 affects mechanical force-induced midpalatal suture remodelling. *Cell Prolif* 2020; 53(1):e12697.
48. Pitari MR, et al. Inhibition of miR-21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma-derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts. *Oncotarget* 2015; 6(29):27343-58.
49. Suarjana IN, et al. The Role of Serum Expression Levels of MicroRNA-21 on Bone Mineral Density in Hypostrogenic Postmenopausal Women with Osteoporosis: Study on Level of RANKL, OPG, TGFbeta-1, Sclerostin, RANKL/OPG Ratio, and Physical Activity. *Acta Med Indones* 2019; 51(3): 245-252.
50. Wang S, et al. miR-21 promotes osteoclastogenesis through activation of PI3K/Akt signaling by targeting Pten in RAW264.7 cells. *Mol Med Rep* 2020; 21(3):1125-1132.

51. Gong N, et al. Keratinocytes-derived exosomal miRNA regulates osteoclast differentiation in middle ear cholesteatoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525(2):341-347.
52. Chen Y, et al. miR-145-5p Increases Osteoclast Numbers In Vitro and Aggravates Bone Erosion in Collagen-Induced Arthritis by Targeting Osteoprotegerin. *Med Sci Monit* 2018; 24:5292-5300.
53. Chen H, et al. MYC-mediated miR-320a affects receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)-induced osteoclast formation by regulating phosphatase and tensin homolog (PTEN). *Bioengineered* 2021; 12(2):12677-12687.
54. Sun L, Lian JX, Meng S. MiR-125a-5p promotes osteoclastogenesis by targeting TNFRSF1B. *Cell Mol Biol Lett* 2019; 24:e23.
55. Zhao C, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3k/Akt pathway. *RNA Biol* 2015; 12(3):343-53.
56. Gong M, et al. miR-335 inhibits small cell lung cancer bone metastases via IGF-IR and RANKL pathways. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1):101-10.
57. Wang T, et al. MicroRNA-106b inhibits osteoclastogenesis and osteolysis by targeting RANKL in giant cell tumor of bone. *Oncotarget* 2015; 6(22):18980-96.
58. Tao Y, et al. Downregulation of miR-106b attenuates inflammatory responses and joint damage in collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(10):1804-1813.
59. Li W, et al. MiR-377 inhibits wear particle-induced osteolysis via targeting RANKL. *Cell Biol Int* 2019; 43(6):658-668.
60. Han Z, et al. miR-181b/Oncostatin m axis inhibits prostate cancer bone metastasis via modulating osteoclast differentiation. *J Cell Biochem* 2020; 121(2):1664-1674.
61. Li G, et al. The protective effects of microRNA-26a in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repressing EZH2. *Cell Cycle* 2020; 19(5):551-566.
62. Kim K, et al. MicroRNA-26a regulates RANKL-induced osteoclast formation. *Mol Cells* 2015; 38(1): 75-80.
63. Wang Q, et al. Osteoblasts-derived exosomes regulate osteoclast differentiation through miR-503-3p/Hpse axis. *Acta Histochem* 2021; 123(7):151790.
64. Guo S, et al. GATA4-driven miR-206-3p signatures control orofacial bone development by regulating osteogenic and osteoclastic activity. *Theranostics* 2021; 11(17):8379-8395.
65. Li J, et al. miR-101-3p/Rap1b signal pathway plays a key role in osteoclast differentiation after treatment with bisphosphonates. *BMB Rep* 2019; 52(9):572-576.
66. Zhou L, et al. MicroRNA-100-5p inhibits osteoclastogenesis and bone resorption by regulating fibroblast growth factor 21. *Int J Mol Med* 2019; 43(2):727-738.



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

## **6º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA**

**XL REUNIÓN ANUAL AAOMM**

**XVI SIMPOSIO INTERNACIONAL DE OSTEOPOROSIS**

**XIV SIMPOSIO DE ENFERMEDADES DEL  
METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL DEL MERCOSUR**

**16, 17 y 18 de Agosto 2023**



## **COMISIÓN DIRECTIVA AAOMM**

### ***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 Diehl

Dr. Adrián Campelo

Dra. María Josefina Pozzo

Dra. María Cielo Maher

### ***Vocales Suplentes***

Dra. Silvina Mastaglia

Dra. Vanesa Longobardi

### ***Revisores de cuenta***

Dra. Patricia Mandalunis

Dra. Nadia Schwartz

## COMISIÓN DIRECTIVA SAO

### ***Presidente***

Dra. María Silvia Larroudé

### ***Vicepresidente***

Dr. Fabio Massari

### ***Secretaria***

Dra. María Laura García

### ***Prosecretaria***

Dra. Mariana Gonzalez Pernas

### ***Tesorera***

Dra. Vanina Farias

### ***Protesorera***

Dra. Celeste Balonga

### ***Vocales titulares***

Dra. Isabel Torrecilla

Dra. Natalia Elías

Dra. Fabiana Sayegh

Dra. Lidia Loterzo

### ***Vocales suplentes***

Dra. María Susana Moggia

Dra. Patrica Cowan

### ***Revisores de cuenta***

Dr. José Luis Mansur

Dra. Evelyn Mingote

### ***Revisores de cuenta suplente***

Dra. Evangelina Giacoia



## 6º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA

### ***Comité Científico***

Dra. Brance, Lorena  
Dra. González Diana  
Dra. Karlsbrun Silvia  
Dr. McCarthy Antonio  
Dr. Massari Fabio  
Dra. Massheimer Virginia  
Dra. Rey Paula  
Dra. Sedlinsky Claudia

### ***Comité Organizador***

Dra. Brance Lorena  
Dr. Campelo Adrián  
Dra. Centeno Viviana  
Dra. Farías Vanina  
Dra. García María Laura  
Dra. Larroude María Silvia  
Dra. Mandalunis Patricia  
Dra. Moggia Susana  
Dra. Picotto Gabriela  
Dra. Rivoira María Angélica  
Dra. Rodríguez Valeria  
Dra. Sedlinsky Claudia  
Dra. Torrecillas Isabel

## COMITÉ EVALUADOR

Dra. Brance, Lorena	Dra. Oliveri, Beatriz
Dr. Brun, Lucas	Dra. Picotto, Gabriela
Dra. Dhiel, María	Dra. Plantalech, Luisa
Dra. Di Loreto, Verónica	Dra. Pozzo, María Josefina
Dra. Diaz de Barboza, Gabriela	Dra. Rey, Paula
Dra. Larroude, María Silvia	Dra. Rodríguez, Valeria
Dr. McCarthy, Antonio	Dra. Sandoval, Marisa
Dr. Mansur, José Luis	Dr. Saraví, Fernando
Dr. Massari, Fabio	Dra. Sedlinsky, Claudia
Dra. Massheimer, Virginia	Dra. Tolosa de Talamoni, Nori
Dra. Mastaglia, Silvina	Dra. Zeni, Susana
Dra. Moggia, Susana	

---

### JURADO DE PREMIOS BÁSICOS

Dra. Díaz de Barboza, Gabriela  
Dr. McCarthy, Antonio  
Dra. Tolosa de Talamoni, Nori

### JURADO DE PREMIOS CLÍNICOS

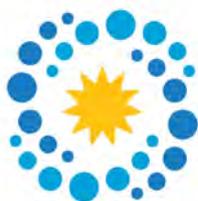
Dra. Mastaglia, Silvina  
Dra. Moggia, Susana  
Dra. Sedlinsky, Claudia



## **AUSPICIOS/DIFUSIÓN**

- Asociación Argentina para el estudio del Climaterio
- Asociación de Endocrinología y Metabolismo del Sur
  - Asociación Médica Argentina
- Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)
  - Instituto de Investigaciones Metabólicas (FIM)
  - International Osteoporosis Foundation (IOF)
    - Sociedad Argentina de Diabetes
  - Sociedad Argentina de Investigación Clínica
  - Sociedad Argentina de Nefrología
- Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba (SEMCO)
  - Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires
  - Sociedad Platense de Endocrinología y Diabetes
- Sociedad Uruguaya de Endocrinología y Metabolismo

## **SUBSIDIOS RECIBIDOS**



**Agencia I+D+i**

Agencia Nacional de Promoción  
de la Investigación, el Desarrollo  
Tecnológico y la Innovación

**CONICET**



## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradecemos a las empresas que colaboraron  
en la realización de esta reunión*

**AMGEN**

**RAFFO**

**ULTRAGENYX**

**TRB – PHARMA**

**GADOR**

**ELEA**

**BETA**

**ACCES MEDICAL SYSTEMS**

**BIOSIDUS**

**BAGO**

**OSTEOMEDICAL**

**LA SERENISIMA**



## **INVITADOS EXTRANJEROS**

Dr. Clifford J. Rosen (USA)  
Dr. Duque, Gustavo (Australia)  
Dr. Khan, Aliya (Canada)  
Dr. Reagan, Michaela R. (USA)  
Dr. Rendina-Ruedy, Elizabeth (USA)  
Dr. Rivadeneira, Fernando (Netherlands)  
Dr. Rizzoli, René (Suiza)  
Dr. Schwartz, Ann V. (USA)  
Dr. Sundeep, Khosla (USA)  
Dra. Bellido, Teresita (USA)  
Dra. Olascoaga, Andrea (Mexico)  
Dra. Rauner, Martina (Germany)

## **INVITADOS NACIONALES**

Dr. Abdala, Rubén  
Dra. Alconcher, Laura  
Dra. Bastianello, María  
Dra. Brance, Lorena  
Dr. Costanzo, Pablo  
Dr. Criado Lucio  
Dra. Diehl, Maria  
Dr. Douthat, Walter  
Dra. Frigeri Adriana  
Dra. Giacomelli, Carla  
Dr. Ibañez, Juan Carlos  
Dra. Mandalunis, Patricia  
Dra. Mentaberri, Verónica  
Dra. Mingote, Evelin  
Dra. Pozzo, Josefina  
Dra. Sobrero, Cecilia  
Dra. Tau, Cristina

## PALABRAS DE BIENVENIDA

### 6º CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA

Estimados colegas y amigos:

Les damos la bienvenida al 6to Congreso de Osteología y Metabolismo organizado la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) y la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) en esta hermosa ciudad de Córdoba. promoviendo el desarrollo e intercambio de conocimientos en el área del metabolismo mineral y óseo desde las ciencias de la salud a la investigación básica que permitan a los participantes su actualización sobre los últimos avances en distintos tópicos de nuestra especialidad.

Hemos programado junto con el Comité Científico un gran programa donde las exposiciones serán abordadas por prestigiosos invitados nacionales y extranjeros de reconocida trayectoria. Volver a encontrarnos para disfrutar de la ciencia y de la vida misma nos hace realmente felices.

La temática es variada y esperamos sea de su interés. Se llevarán a cabo conferencias, simposios, mini- conferencias y tendremos también nuestros espacios para las comunicaciones libres generales y aquellas dedicadas a trabajos postulados a premio para investigación básica, clínica y para investigadores jóvenes. Con respecto a las comunicaciones libres, que brindan a nuestros investigadores un ámbito apropiado de difusión y debate, queremos destacar que se han permanecido en cantidad a números históricos a pesar de todas las dificultades laborales y personales que ocasionó la pandemia.

Destacamos que estas reuniones anuales son posibles gracias al apoyo de la industria farmacéutica a los que agradecemos por estar presentes nuevamente en esta reunión. Va también nuestro reconocimiento a todos los miembros de nuestras Comisiones Directivas y nuestras Comisiones internas y queremos expresar un reconocimiento muy especial al Comité Científico y Organizador de este Congreso y a nuestras Comisiones Directivas que nos acompañaron con mucha dedicación. Agradecemos a los disertantes, coordinadores y jurados de premios, que participan de forma voluntaria en estas actividades. También queremos expresar nuestra infinita gratitud a nuestros secretarios, Eugenia y Paz, ya que sin ellos sería muy difícil llevar adelante esta actividad y el normal funcionamiento de nuestras Sociedades.

Esperemos sinceramente que lo disfruten y les damos una cálida bienvenida a nuestro 6º Congreso Conjunto de Osteología. ¡Esperamos que lo disfruten!



Dra. María Silvia Larroude  
Presidente SAO



Dra. Gabriela Picotto  
Presidente AAOMM



## PROGRAMA CIENTÍFICO

### 6° CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLÓGÍA 2023

#### MIÉRCOLES 16 DE AGOSTO

08:00	Inscripción y ceremonia de apertura
08:30	<b>COMUNICACIONES LIBRES I</b> <b>Coordinan:</b> Dra. Vanina Farías y Dra. Valeria Rodríguez
10:00	<b>Conferencia</b> <b>Aging and bone: role of cellular senescence and senolytic strategies.</b> <b>El hueso durante el envejecimiento: rol de la senescencia celular y estrategias senolíticas.</b> Dr. Sundeep Khosla (Center for Clinical and Translational Science, Mayo Clinic, Rochester, USA) <b>Coordinan:</b> Dra. Lorena Brance, Dr. Fabio Massari
10:45	<b>Break</b>
11:10	<b>Mini conferencias. Diabetes y hueso</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Corrección de las alteraciones tisulares, celulares y moleculares del hueso diabético con terapias anabólicas.</b> Dra. Teresita Bellido (University of Arkansas for Medical Sciences and the Central Arkansas Veterans Administration Medical Center, Little Rock, Arkansas, USA).</li><li>• <b>Fragilidad ósea en diabetes, nuevos conceptos e implicancias clínicas.</b> Dr. Fernando Rivadeneira (Department of Internal Medicine, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, the Netherlands).</li><li>• <b>Efficacy of osteoporosis medications in type 2 diabetes</b> <b>Eficiencia del tratamiento para la osteoporosis en pacientes con diabetes tipo 2</b> Dr. Ann V. Schwartz (Department of Epidemiology &amp; Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA). <b>Coordinan:</b> Dr. Antonio McCarthy, Claudia Sedlinsky</li></ul>
13:10	<b>SIMPOSIO IOF. ¿Qué debe saber el especialista en salud ósea sobre patrones de dieta y ejercicio físico?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Patrones de dieta y salud ósea.</b> Dr. René Rizzoli (Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Switzerland).</li><li>• <b>Ejercicio físico para personas en riesgo de fracturas y osteoporosis.</b> Dra. Andrea Olascoaga (Mentor FLS IOF (TBD), México).</li></ul>
14:40	<b>COMUNICACIONES LIBRES II</b> <b>Coordinan:</b> Dra. Laura García, Dra. Valeria Rodríguez
15:30	<b>SIMPOSIO Odontología</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Respuesta de los huesos craneofaciales al hipoestrogenismo experimental</b> Dra. Patricia Mandalunis (Carrera de Especialización en Ortodoncia, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Maimónides).</li><li>• <b>Osteonecrosis de mandíbula asociada a medicamentos</b> Dr. Juan Carlos Ibañez (Universidad Católica de Córdoba). <b>Coordinan:</b> Dra. I. Torrecilla, Dr. José L. Mansur</li></ul>
16:30	<b>Mini conferencia</b> <b>Transición a la adultez y seguimiento del adulto con osteogénesis imperfecta</b> Dra. Cristina Tau, Médica pediatra, especialista en Metabolismo Óseo (CABA). <b>Coordinan:</b> Dra. Natalia Elías, Dra. María Cielo Maher
17:10	<b>Break</b>

- 17:40 Conferencia**  
**Regulation of marrow adiposity, and its impact on skeletal remodeling.**  
**Regulación de la adiposidad medular y su impacto en el remodelado óseo.**  
 Dr. Clifford J. Rosen (Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, Maine, USA).  
**Coordinan:** Dra. Diana González, Dr. Antonio McCarthy
- 18:30 Trabajos a Premio Investigación Básica**  
**Coordinan:** Dra. Verónica Di Loreto, Dra. Susana Zeni
- 19:30 Acto inaugural**  
**Palabras de bienvenida:** Dra. Gabriela Picotto y Dra. María Silvia Larroudé  
 Cóctel de bienvenida

**JUEVES 17 DE AGOSTO**

- 08:00 COMUNICACIONES LIBRES III**  
**Coordinan:** Dra. María Angélica Rivoira, Dra. Silvia Karlsbrun
- 09:30 Simposio de biomateriales**  
**• Nanomateriales biocompatibles. ¿Sólo una aventura de laboratorio?**  
 Dra. Carla Giacomelli (Directora del grupo de Biofísicoquímica de Superficies del Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC, CONICET-UNC)).  
**• Obtención, caracterización y uso clínico de biomateriales de origen humano producidos en el laboratorio de hemoderivados.**  
 Dra. Cecilia Sobrero (Directora de la Planta Procesadora de Tejidos Humanos del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba).  
**Coordinan:** Dra. María Silvia Larroudé, Dra. Gabriela Picotto
- 10:25 Break**
- 10:55 Conferencias**  
**• Skeletal endocrinology: where evolutionary advantage meets disease**  
**La endocrinología del esqueleto: cuando la ventaja evolutiva se encuentra con la enfermedad**  
 Dra. Martina Rauner (Department of Medicine III & Center for Healthy Aging, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany).  
**• Presentación de las Guías Argentinas de Osteoporosis inducida por Glucocorticoides**  
 Dra. Lorena Brance (Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario. CONICET).  
**• Impacto óseo de la obesidad y su terapéutica**  
 Dra. Evelin Mingote (Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital César Milstein).  
**Coordinan:** Dra. Nori Tolosa de Talamoni, Dra. Patricia Cowan
- 12:40 SIMPOSIO ULTRAGENYX**  
**“Medicina Traslacional y Real World Evidence en patologías que afectan al Hueso”**  
**• Experiencia en el mundo real de Raquitismo hipofosfatemico ligado al X**  
 Dr. Walter Douthat, Dra. Laura Alconcher  
**• Osteomalacia inducida por Tumor**  
 Dr. Walter Douthat  
**• Avances en el diagnóstico de Osteomalacia Inducida por Tumor**  
 Dra. María Bastianello
- 14:00 COMUNICACIONES LIBRES III**  
**Coordinan:** Dra. Virginia Massheimer, Dra. Vanina Farías



14:50	<b>Trabajos a Premio Investigación Clínica</b> <b>Coordinan:</b> Dr. Adrián Campelo, Dra. Evangelina Giacoia
15:30	<b>Simposio Perspectiva de género en salud ósea</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Osteoporosis en el Varón: más allá de la densitometría ósea</b> Dr. Pablo Costanzo (Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA).</li><li>• <b>La salud ósea en el varón y mujer trans: enfoque pediátrico</b> Dra. Verónica Mentaberri (Hospital Durand, CABA).</li><li>• <b>Salud ósea en personas trans adultas</b> Dr. Rubén Abdala (Médico Staff de IDIM, CABA).</li></ul> <b>Coordinan:</b> Dra. Susana Moggia, Dra. Silvina Mastaglia
17:00	<b>Break</b>
17:30	<b>Conferencia</b> <b>Physiology and pathophysiology of circulating osteoprogenitor cells</b> <b>Fisiología y fisiopatología de las células osteogénicas progenitoras circulantes</b> Dr. Gustavo Duque (Australian Institute for Musculoskeletal Science, University of Melbourne and Western Health, St Albans, VIC, Australia). <b>Coordinan:</b> Dra. Virginia Massheimer, Dra. Mariana González Pernas
18:15	<b>Trabajos a Premio Investigador Joven</b> <b>Coordinan:</b> Dra. Lorena Brance, Dra. Patricia Cowan

## VIERNES 18 DE AGOSTO

09:00	<b>Conferencias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Regulation by PTH of cellular bioenergetics in bone and adipose tissue</b> <b>La regulación por PTH de la bioenergética celular en el hueso y en el tejido adiposo</b> Dr. Elizabeth Rendina-Ruedy (Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA).</li><li>• <b>Role for bone marrow adipose tissue in bone cancer progression</b> <b>Rol del tejido adiposo medular en la progresión del cáncer óseo</b> Dr. Michaela R. Reagan (Center for Molecular Medicine, Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, Maine, USA).</li></ul> <b>Coordinan:</b> Dra. Paula Rey, Dr. José Luis Mansur
10:00	<b>Break</b>
10:30	<b>Mesa debate:</b> <b>Hipercalcemia asociada a granulomas por inyección de metacrilato con fines estéticos. Enfoque interdisciplinario</b> Dra. María Diehl (Osteología. Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA). Dra. Josefina Pozzo (Hospital Alemán, CABA). Dr. Walter Douthat (Hospital Privado Universitario de Córdoba). <b>Coordinan:</b> Dra. María Rosa Ulla, Dra. Vanessa Longobardi.
11:25	<b>Conferencias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Management of Hypoparathyroidism – Present and Emerging Therapies 2023.</b> Aliya Khan MD, FRCPC, FACP, FACE, FASBMR (Professor of Clinical Medicine McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada)</li><li>• <b>Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: desafío diagnóstico y terapéutico</b> Dra. Adriana Frigeri (Ex médica de planta, actual consultora honoraria de la Unidad de Endocrinología del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Alvarez, CABA. Medica de staff de IDIM)</li></ul> <b>Coordinan:</b> Dra. Silvia Karlsbrum, Dr. Daniel Salica

<b>12:25</b>	<b>Conferencia</b> <b>Desafíos educativos de posgrado: cómo interactuar con los millennials.</b> Dr. Lucio Criado (Hospital Italiano de Buenos Aires, Profesor de la UCA, CABA). <b>Coordinan:</b> Dra. Marisa Sandoval, Dra. Vanina Farías
<b>13:00</b>	<b>Acto de clausura y entrega de premios</b>
<b>14:30</b>	<b>Charla a la Comunidad</b>



## PROGRAMA DE COMUNICACIONES LIBRES

### 6° CONGRESO ARGENTINO DE OSTEOLOGIA 2023

**MIÉRCOLES 18 DE AGOSTO**

#### 8:30 a 10:00 COMUNICACIONES LIBRES I

**CL10. Efecto de un extracto de yerba mate sobre la viabilidad de células óseas en cultivo.** Sanz N, Buiatti F, Villarreal L, Velázquez A, Di Loreto VE, Plotkin LI, Brun LR

**CL01. El tratamiento conjunto de metformina y naringina revierte las alteraciones óseas en el síndrome metabólico experimental.** Rizzi MA, Teixeira G, Brun L, Tolosa de Talamoni N, Picotto G y Rodríguez VA.

**CL05. Metformina oral previene la adiposidad de la médula ósea femoral inducida por un Síndrome Metabólico experimental.** Lasalvia S, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Wanionok NE.

**CL07. Estudios ex vivo de células progenitoras de médula ósea de ratas orquidectomizadas tratadas con estrógeno.** Streckwall LP, Colareda GA, Escudero DS, Díaz RG, Fernández JM.

**CL03. Estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas a través del trabecular bone score.** Mastaglia S, Sarnacki E, Sigal D, Durante C, Larreta de Santi P, Gainotti R, González D, Bagur A.

**CL08. Fuerza prensil de miembros superiores en población joven de la ciudad de Rosario.** Brance ML, Tomat MF, Pistarelli MB, Panfili R, Rosa J, Rodríguez L, Robins I, Re C, Percudani J, Brun LR.

**CL11. Alteraciones del catabolismo de la vitamina D asociadas a litiasis renal e hipercalcemia PTH no dependiente: a propósito de un caso clínico.** Plantalech LC, Capotondo MM, Ghezzi, LM, Schreck CM.

**CL12. Comparación clínica y bioquímica entre hiperparatiroidismo primario normocalcémico y el hiperparatiroidismo primario hipercalcémico.** Ramírez Stieben LA, Brance ML, Bedini I, Pascual N, Bolzán D, Brun LR.

**CL15. Impacto del tratamiento con teriparatide en el dolor y en la calidad de vida en pacientes con osteoporosis postmenopáusica en la vida real.** García ML, Mumbach AG, Santagada J, Speroni R, Otero MJ, Segarra AE, Paredes MS.

**CL18. Diferencias entre TBS y HR-pQCT en un grupo de pacientes con acromegalia.** González Pernas MS, Tubert G, Katz D, Clifton Goldney D, Slavinsky P, Danilowicz K, Jerkovich F, Longobardi V, Sesta M, Zanchetta MB.

#### 14:40 a 15:30 COMUNICACIONES LIBRES II

**CL19. Experiencia de 12 meses con romosozumab: un estudio descriptivo de la vida real.** Lopacsek N, Pingel J, Gonzalez Pernas MS, Garibaldi P, Longobardi V, Conejos L, Slavinsky P, Sosa S, Sarli M, Sesta M, Zanchetta MB

**CL16. Efecto extraóseo del bisfosfonato alendronato sobre el tejido adiposo en obesidad e hipoestrogenismo.** Cutini PH, Cepeda SB, Sandoval MJ, Arriola AM, Massheimer VL

**CL40. Prevalencia de deficiencia de vitamina d en pacientes infectados por COVID-19.** Komornicki M, Buttazzoni M, Plantalech LC, Perez BM, Kozak A, Jiménez GB, Diehl M.

**CL21. Efecto de la suplementación con calcio durante la preñez sobre las propiedades biomecánicas óseas en ratas wistar kyoto.** Villarreal L, Velázquez A, Díaz Baclini P, Tourn N B, Di Loreto V E, Brun L R, Belizan J, Lombarte M

#### 18:30 a 19:30 Trabajos a Premio Básico

**CL04. Estudios in vitro de los efectos de extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*) sobre células progenitoras de médula ósea.** Wanionok NE, Colareda GA, Fernández JM

**CL23. Acción protectora del fitoestrógeno genisteína sobre el tejido óseo en la obesidad.** Cepeda SB, Cutini PH, Arriola AM, Valle MI, Campelo AE, Sandoval MJ, Massheimer VL.

**CL25. La dieta alta en sal altera la calidad ósea sin modificar la población de los linfocitos Treg/Th17. Estudio preliminar en un modelo experimental de hipertensión sensible a la sal.** Quiroga C, Porta DJ, Boccardo S, Tourn NB, Brun LR, Epele MB, Garcia NH, Acosta Rodríguez E, Rivoira MA.

**CL36. Análisis tomográfico de metacarpianos de entrenados en artes marciales como evidencia inédita de efectos del ejercicio sobre el diseño óseo, independientes de la rigidez del tejido cortical.** Bazán J, Pisani L, Cointry G, Lüscher S, Ferretti J, Capozza R.

**CL41. El citrato de sildenafil incrementa la formación ósea y la neovascularización en un defecto de calota de rata: análisis histológico y molecular.** Brenna E; Olmedo D, Renou, S, Rodríguez V, Rizzi M, Centeno V, Fontanetti P.

## JUEVES 19 DE AGOSTO

### 8:00 a 9:30 COMUNICACIONES LIBRES III

**CL29. 25OH Vitamina D en mujeres con suplementación de 100.000 UI/mes se correlaciona mejor con peso corporal que con IMC.** Mansur JL, Castro MJ.

**CL39. Recuperación diferencial hueso alveolar por administración local de PTH 1-34 a bajas dosis en un modelo experimental de periodontitis.** Bonanno MS, Zeni Coronel EM, Pellegrini G, Davison MR, Zeni SN.

**CL28. Tumor inductor de osteomalacia asociado a embarazo.** Ramos N, Di Carlo M, Prietto D, Zanchetta MB, Bastianello MJ, Fux Otta C.

**CL20. Análisis de una población de pacientes con fractura de cadera en Argentina.** Tibaldo MC, Giordano S, González Pernas M, Longobardi V, Zanchetta MB.

**CL26. Seguimiento a tres años de un grupo de pacientes tratadas con bisfosfonatos luego de suspender Denosumab: Observaciones de un estudio Real-Life.** Fariás VS, Jerkovich F, Morejon Barragan A, Pereyra A, González Pernas M, Abdala R, Longobardi V, Zanchetta MB.

**CL34. Fragilidad y fracturas óseas en una población de adultos mayores.** Rengifo MB, Selvaggio L, Gutiérrez N, Ramos M, Mendieta M, Faingold MC, Mingote E, Sedlinsky C.

**CL30. Riesgo de Fractura en una cohorte de niños con diagnósticos de distrofia Muscular de Duchenne.** Abdala R, Maury MK, Della Pia B, Colombres JM, Rapelius S, Piamonte S, Brunetto O.

**CL37. Caracterización de una cohorte de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana para la implementación de un programa de prevención primaria y secundaria de la osteoporosis.** Schwartz, NC; Cacciari, V Acosta, C; Grecco, R; Choque, M, Frigeri, A.

**CL09. La contribución del área en el descenso de la densitometría del cuello femoral en mujeres adultas mayores: ¿un parámetro olvidado?** Zele LB, Claus-Hermberg H, Pozzo MJ, Boffa S, Lozano MP.

**CL32. Enfoque de captura-recaptura para estimar la precisión de los sistemas de identificación de pacientes hospitalizados con fractura de cadera.** Pérez BM, Mateo O, Adra E, Huespe IA, Carabelli G, Albani Forneris A, Stullitel P, Terrasa S, González MV, Diehl M.

### 14:00 a 14:45 COMUNICACIONES LIBRES III

**CL33. Influencia del peso sobre los trastornos metabólicos en individuos con diagnóstico de litiasis renal.** Abdala R, Quinchuela J, Zanchetta MB, Spivacow R.



**CL38. Efectos del hipertiroidismo sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral.** Cantó AC, Authier Cipolla EC, Cicarone MM; Schiró, LM, Balonga MC, Mocchegiani MA, Moratto E, Giacoia E.

**CL02. Efectos del extracto etanólico de parénquima de Aloe arborescens Miller en células osteoprogenitoras y mioblastos (C2C12).** Blanco NO, Gili V, Frattini N, Pulido A, Pronsato L, Santillán G, Milanese L, Vasconsuelo A.

**CL27. Generación centennial y millennial. ¿Cuáles son sus conocimientos sobre salud ósea?** Zeni Coronel EM, Bonanno MS, Seijo M, Brito G, Zeni SN.

**CL31. Efectos de la vitamina D, función renal y edad sobre los niveles de hormona paratiroidea: establecimiento de intervalos locales de referencia.** Ramírez Stieben LA, Feldman RN, Bolzán D, Pustilnik E, Belardinelli MV, Brun LR.

#### 14:50 a 15:25 Trabajos a Premio Clínico

**CL06. Alta Frecuencia de Efectos Adversos de Fase Aguda con Zoledronato: ¿Quién tiene más riesgo?** Pineda S I, Longobardi V, Carballo M F, Esparza Ramírez M, Gorris R, Sandoval W, Padre N E, Abdala R, Jerkovich F, González Pernas M, Zanchetta MB.

**CL22. Utilidad de fosfatasa alcalina ósea y PTH intacta como marcadores de remodelado óseo en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT).** Dionisi MP, Porta DJ, Fernandez P, Douthat W, Rivoira MA.

**CL35. Efectividad del tratamiento con ácido zoledrónico dentro de los 14 días posteriores a la cirugía de fractura de cadera.** Pérez BM, Kitaigrodsky A, Aliquo Maciel N, Ullmann T, Coli L, Greco R, Huespe I, Buttazzoni M, Diehl M.

#### 18:15 a 18:40 Trabajos a Premio Joven

**CL13. Evaluación histomorfométrica de la tasa de crecimiento dentinario en ratas consumidoras de cafeína durante la gestación y lactancia.** Aravena A, Sanz N, Villarreal L, De Sogos A, Mandalunis P, Brun LR.

**CL24. Impacto del uso de los Bifosfonatos sobre la morbi-mortalidad después de una fractura de cadera, seguimiento a 10 años.** Vera M, Pérez B, Diehl M, Perman G, Beratarrechea A, Plantalech L.

## RESUMENES DE CONFERENCIAS, MINI CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

### **Aging and Bone: Role of Cellular Senescence and Senolytic Strategies**

Sundeep Khosla, M.D., Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Although there has been remarkable progress in the development of new drugs to treat osteoporosis, there remain major gaps in our ability to reduce the burden of fractures in our aging populations. A fundamental issue is that current treatment strategies for all chronic age-related morbidities are disease-specific, leading to polypharmacy, with increased risks of side-effects, adverse drug interactions, and non-compliance. This has led to the idea of the “Geroscience Hypothesis” which posits that manipulation of fundamental aging mechanisms will delay (in parallel) the appearance or severity of multiple chronic diseases because these diseases share the same underlying risk factor – aging.

One such fundamental aging mechanism is cellular senescence, which is a cell fate that involves essentially irreversible replicative arrest, tumor suppressor activation, profound chromatin changes, apoptosis resistance, and frequently increased protein synthesis. It is now clear that senescent cells accumulate with age across tissues and cause dysfunction via the secretion of inflammatory proteins (senescence-associated secretory phenotype [SASP]). Studies in mice have shown that specifically killing senescent cells prevents age-related bone loss and frailty, and increases life-span. Of interest, the currently used bisphosphonate, zoledronic acid, has been shown to reduce risks of mortality, cancer, and cardiovascular disease in humans. Recent studies by our group have shown that zoledronic acid has senolytic actions *in vitro* and *in vivo*, and thus may have beneficial extra-skeletal actions through modulating cellular senescence. In addition to aging, there is growing evidence for cellular senescence playing an important role in the pathogenesis of other age-associated diseases, including type II diabetes mellitus. Finally, early phase clinical trials are now in progress to evaluate whether drugs that target senescent cells may be useful in ameliorating age-associated diseases and morbidities.

### **Corrección de las alteraciones tisulares, celulares y moleculares del hueso diabético con terapias anabólicas**

Teresita Bellido, PhD

University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS) and the Central Arkansas Veterans Administration Medical Center, Little Rock, Arkansas, USA

Los mecanismos responsables de la enfermedad ósea inducida por la diabetes son complejos y no completamente claros. Y la terapia recomendada con agentes anti-resortivos (bisfosfonatos o el anticuerpo contra RANKL) no restauran los daños en la micro-arquitectura ósea. Estudios recientes usando modelos pre-clínicos murinos revelan que los cambios a nivel de tejido óseo, células óseas, y expresión génica inducidos por la diabetes son corregidos con tratamiento con agentes anabólicos: teriparatide (PTH), abaloparatide (ABL) y romosozumab/anticuerpos anti-esclerostina (anti-Scl). Diabetes disminuyó la densidad mineral ósea (DMO) y la formación ósea, debilitó la arquitectura, aumentó la porosidad del hueso cortical, y la fragilidad ósea. PTH, ABL, y anti-Scl, aumentaron la DMO, corrigieron la arquitectura ósea deteriorada y la porosidad cortical, y mejoraron las propiedades del hueso diabético. PTH y en forma más potente ABL indujeron respuestas similares en el tejido óseo y en el transcriptoma óseo, aumentando la formación y la resorción ósea con un balance positivo hacia la ganancia de hueso. El transcriptoma del hueso diabético mostró una disminución en



la ontología de genes de la vía de señalización de Wnt, que fue corregida por PTH y ABL. Anti-Scl aumentó la formación ósea, pero redujo la resorción. ABL y anti-Scl aumentaron la robustez (*toughness*), un índice de resistencia a la fractura. Todos los tratamientos aumentaron la fuerza del hueso diabético por encima de los controles sanos, aun en presencia de hiperglicemia severa. Estos estudios demuestran el valor terapéutico de los agentes anabólicos en el tratamiento de la enfermedad diabética ósea y sugieren la necesidad de revisar las recomendaciones para el tratamiento del síndrome de fragilidad ósea inducido por la diabetes.

### **Efficacy of osteoporosis medications in type 2 diabetes**

Ann V. Schwartz PhD

University of California San Francisco

**ABSTRACT:** Type 2 diabetes (T2D) is characterized by higher fracture risk but, surprisingly, has higher bone mineral density (BMD) and lower bone turnover. With this unusual combination, there has been concern that osteoporosis medications may not be effective in these patients. In particular, the anti-resorptive therapies might suppress bone turnover too much in these patients with lower bone turnover, resulting in poor anti-fracture efficacy. Evidence regarding efficacy of these medications in T2D is based on post hoc subgroup analyses of data from randomized trials. Before 2022, published reports were very limited. Raloxifene, a SERM, was reported to be effective in reducing vertebral fracture in T2D. Denosumab also reduced vertebral fracture in T2D, but was found to increase non-vertebral fracture, a finding that increased concern over use of anti-resorptive therapy in this population. Published data were not available on the anti-fracture efficacy of bisphosphonates, our first line osteoporosis treatment. An important advance was the publication of results from the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH)–American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)–Study to Advance Bone Mineral Density (BMD) as a Regulatory Endpoint (SABRE) cohort, which includes individual patient data from randomized trials of osteoporosis therapies (Eastell et al J Bone Miner Res 2022). The published results utilized 15 randomized trials of anti-resorptive therapies, including 9 trials of bisphosphonates, from the SABRE database. Risk of morphometric vertebral fractures, comparing bisphosphonates with placebo, was OR=0.56 (95% CI: 0.51-0.61) in non-DM and OR=0.38 (CI: 0.23-0.64) in T2D ( $p$  for interaction = 0.21). Risk of non-vertebral fractures, comparing bisphosphonates and placebo, was HR=0.88 (CI: 0.82-0.94) in non-DM and HR=0.77 (CI: 0.56-1.06) in T2D ( $p$  for interaction = 0.51). There was no evidence of interaction, and the study concluded that bisphosphonates are similarly effective in reducing fracture risk in those with and without T2D. The FNIH study also reported similar anti-fracture efficacy for hormone replacement therapy in T2D and non-DM. Although these are post hoc subgroup analyses, the trial format protects from confounding by indication. The enrollment in these trials was primarily limited to postmenopausal women and most had osteoporosis based on BMD or previous fracture. Thus, the results may not apply to men or to those without osteoporosis. In summary, we now have reassuring data indicating that the bisphosphonates are similarly effective for fracture prevention in T2D as in patients without diabetes.

### **Respuesta de los huesos craneofaciales al hipoestrogenismo experimental**

Patricia Mandalunis

Carrera de Especialización en Ortodoncia, Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Maimónides.

Algunas patologías tales como el querubismo, el síndrome de tumor mandibular hiperparatiroideo y la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) afectan solo el maxilar y

la mandíbula, mientras que estímulos tales como la ovariectomía, diabetes y la desnutrición conllevan a una importante pérdida ósea en huesos largos y vértebras, siendo el hueso de los maxilares mucho más resistente a dicha pérdida. La hipótesis para explicar esta menor pérdida ósea en el hueso alveolar de los maxilares es que el estímulo mecánico constante durante la masticación protege este hueso de los efectos perjudiciales que se observan en otros huesos de la economía. Teniendo en cuenta esto, fue de interés durante los años 2018 y 2019 en la Cátedra de Histología de la Facultad de Odontología, UBA, evaluar el efecto del hipoestrogenismo experimental por ovariectomía en diferentes huesos del sistema esquelético incluidos huesos craneofaciales, no sólo el hueso maxilar sino también la calota, en ratas Wistar adultas. El tiempo experimental fue de cuatro meses y mediante histomorfometría, histoquímica e inmunohistoquímica hemos evaluado tanto el tejido óseo trabecular como cortical en tibia, fémur, vértebra, hueso alveolar del maxilar inferior, y calota. Los datos obtenidos (presentados en SAIO 2018 y SAIO 2019) mostraron una mayor y estadísticamente significativa pérdida ósea en tejido óseo trabecular en tibias ( $9.4 \pm 4.6$  vs  $27.8 \pm 5.3$ ), fémures ( $3.31 \pm 1.8$  vs  $17.9 \pm 2.3$ ) y vértebras ( $13.3 \pm 7.6$  vs  $24.2 \pm 4.1$ ) del grupo OVX vs Sham respectivamente. Dicha pérdida ósea se relacionó con un aumento significativo de la médula ósea amarilla (MOA). No se observó pérdida ósea del tejido óseo trabecular en hueso interradicular ( $53.1 \pm 7.6$  vs  $51.2 \pm 15.4$ ) ni en calota ( $82.6 \pm 5.9$  vs  $83.1 \pm 6.8$ ), sin detectarse tampoco cambios en la MOA en estos últimos huesos. El número de células TRAP+ aumentó en tibias de animales OVX ( $5.6 \pm 3.1$  vs  $0.9 \pm 0.6$ ), sin diferencias en calota. No se detectaron cambios de la expresión de RUNX2 en células óseas entre grupos; sin embargo, en ambos grupos se observó que los osteocitos de calota expresan RUNX2 en mayor proporción que en tibias. En relación al tejido óseo cortical se observó pérdida ósea en huesos largos y vértebras, sin observarse dicha pérdida en hueso cortical del hueso alveolar o calota.

Los hallazgos en este estudio han demostrado claramente que los huesos craneofaciales son más resistentes a la pérdida ósea inducida mediante ovariectomía, no sólo a la pérdida del hueso trabecular sino también al hueso cortical y, teniendo en cuenta que tampoco se ha afectado la calota, la resistencia a la pérdida en los maxilares no estaría relacionada directamente al estímulo mecánico. El comportamiento diferencial de estos huesos podría estar relacionado con la homeostasis de su microambiente medular, su origen embriológico y/o los genes involucrados. Es relevante en estudios experimentales relacionados a la biología ósea analizar varios tipos de huesos, entre ellos los craneofaciales, para obtener una mayor comprensión de las implicaciones de una determinada condición/alteración sobre los diferentes huesos, lo que contribuirá a la toma de decisiones en cuanto a estrategias de tratamiento tanto en la medicina como en la odontología.

Agradecimientos: El contenido de la presentación es producto de un trabajo en equipo realizado en años donde era Profesora Titular de la Cátedra de Histología y Embriología, FOUBA. UBACyT Código 20020190100181BA.

### **Osteonecrosis de mandíbula asociada a medicamentos**

Prof. Dr. Juan Carlos Ibanez  
(Universidad Católica de Córdoba)

Los bisfosfonatos son fármacos ampliamente utilizados principalmente para la osteoporosis y también en oncología. Un efecto secundario o complicación de los mismos, desconocida hasta el año 2003, es la osteonecrosis de los maxilares.

Diferentes medicamentos pueden causar este problema como por ejemplo risedronato, pamidronato disódico, clodronato, ibandronato, alendronato sódico, ácido zoledrónico. Incluso el denosumab también puede causar osteonecrosis mandibular



En la presente conferencia se describirá la relación entre osteonecrosis medicamentosa por bifosfonatos con pérdida de implantes dentales.

Se realizará una revisión de la literatura al respecto y se ilustrará con casos clínicos que padecieron esta complicación.

Se describirán los análisis de laboratorio para evaluar el riesgo previo a cirugías de implantes

Se describirán las recomendaciones para la utilización de implantes dentales en pacientes medicados con bifosfonatos.

### **Transición a la adultez y seguimiento del adulto con osteogénesis Imperfecta**

Dra Cristina Tau, Médica Pediatra, especialista en metabolismo óseo

La osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad ósea rara hereditaria caracterizada por fracturas. Se asocian signos y síntomas extra-esqueléticos como escleróticas azules o grises o anomalías dentarias como dentinogénesis imperfecta. La incidencia es entre 1 en 10.000 y 1 en 15.000. La gravedad de la afectación esquelética varía ampliamente y puede ir desde la letalidad perinatal hasta una osteoporosis leve que sólo se detecta en la edad adulta. Por esta variabilidad fenotípica, una reciente clasificación clínica distingue cinco tipos de OI, basados en la gravedad del fenotipo esquelético. A nivel genético, un fenotipo de OI puede estar causado por variantes patogénicas en más de 20 genes diferentes, lo que ha llevado a una clasificación genética con más de 20 tipos. Sin embargo, en la gran mayoría de los individuos la enfermedad está causada por una variante dominante en uno de los dos genes que codifican el colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2. Desde el punto de vista clínico, la distinción clave en el espectro fenotípico es entre “leve” (correspondiente a la OI de tipo I) y “moderada a grave”. En las OI tipo I la estatura es normal mientras las moderadas a severas presentan baja estatura. Más del 70% de la población con OI tiene diagnóstico de OI tipo I. La OI suele diagnosticarse en la infancia, por lo que es seguida inicialmente en un entorno de atención pediátrica. En algún momento, la mayoría de las personas con OI pasarán de un modelo pediátrico de asistencia sanitaria a un entorno sanitario centrado en los adultos. Las fracturas frecuentes que son más evidentes en niños y adolescentes que en adultos, disminuyen después de la pubertad. Sin embargo, las tasas de fracturas en adultos con OI son mucho más elevadas que en la población general, por lo que la necesidad de atención ortopédica de urgencia persiste a lo largo de toda la vida. El tratamiento con bifosfonatos, que tiene efectos benéficos en niños y adolescentes con OI, es menos evidente una vez que el esqueleto ha madurado. Los estudios publicados en adultos con OI no han tenido la potencia suficiente para evaluar la eficacia en la prevención de fracturas, pero una revisión reciente concluyó que los bifosfonatos y la hormona paratiroidea pueden utilizarse para aumentar la densidad mineral ósea en esta población. En adultos se recomienda buena ingesta de lácteos y suficiencia de vitamina D, fisioterapia para mejorar la fuerza muscular. La pérdida de audición se observa más en adultos que en niños. Los problemas cardíacos, como los defectos valvulares, son más frecuentes a partir de los 40 años. El dolor crónico y la fatiga, ya frecuentes en niños y adolescentes, parecen ser más frecuentes en adultos con OI, independientemente del tipo de OI. El embarazo y el parto suscitan preocupaciones en las mujeres adultas con OI, como las fracturas durante el embarazo y la conveniencia de la lactancia materna. La atención hospitalaria está más fragmentada una vez que los pacientes abandonan el entorno pediátrico. La planificación de la transición en la OI comprende tanto la atención de emergencia tras fracturas, que son impredecibles, como el seguimiento regular a largo plazo de los problemas de salud frecuentes en la OI que requiere evaluaciones periódicas o anuales de laxitud articular y dislocación articular, escoliosis, debilidad muscular y calambres musculares, fracturas, trastornos de la audición y de la vista, dentición, no unión de fracturas, enfermedad de la válvula aórtica o mitral, hipertensión arterial. Sería ideal transferir

a los adultos con OI a una atención médica para adultos que tenga interés en la OI o en las enfermedades óseas raras en general, profesional que podría derivar a los pacientes a otros especialistas (cardiólogos, neumólogos, traumatólogo, otorrinolaringólogos, médico clínico, endocrinólogo, ginecólogo para las mujeres). Si no se dispone de un médico de adultos interesado en las enfermedades óseas raras, los adultos con OI pueden ser seguidos por un médico de atención primaria. Se necesitan directrices consensuadas para el seguimiento y la atención de los adultos con OI.

### **Regulation of marrow adiposity, and its impact on skeletal remodeling**

Dr. Clifford J Rosen Maine Health Institute for Research Scarborough, Maine USA

Adipose tissue is a dynamic component of the marrow compartment. It develops after birth and expands in the long bones during puberty to replace red marrow. Bone marrow adipose tissue begins to increase in the mid-50s, and is accentuated by estrogen deficiency, age and nutrient deficiencies or excesses. The origin of the marrow adipocyte has now been more firmly established. There is a marrow adipocyte like progenitor cell which expresses adiponectin and is unique to only marrow tissue. This supports the tenet that bone marrow adipocytes are unique and differ from extra-medullary adipocytes. It is also clear that these cells can act to downregulate skeletal remodeling at times of adequate nutrient availability, or in some instances support osteoblast function during nutrient stresses such as caloric restriction. The dynamic nature of the marrow adipocyte thereby allows it to function during stressful periods for the marrow, such as growth, starvation, PTH treatment or radiation. Functional studies are still needed to further understand this unique fat depot.

### **Nanomateriales biocompatibles. ¿Sólo una aventura de laboratorio?**

Dra. Carla Giacomelli

INFIQC (CONICET-UNC). Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

La síntesis, caracterización y modificación de nanomateriales biocompatibles ha recibido un importante impulso desde la aplicación de los conceptos y sistemas de la Nanociencia en la Medicina. En particular, la necesidad de utilizar nanopartículas para transportar agentes terapéuticos, se debe principalmente a la inestabilidad de los principios farmacológicamente activos en fluidos biológicos y a la inespecificidad en su distribución. Estos nanomateriales pueden ser utilizados para integrar distintas funciones y generar nanohíbridos multifuncionales para el tratamiento de diversas enfermedades. Por ejemplo, los hidróxidos dobles laminares (LDH) de tamaño nanométrico son excelentes nanopartículas que se sintetizan fácilmente y con bajo costo, presentan buena biocompatibilidad y sus propiedades estructurales, morfológicas e interfaciales pueden modificarse para almacenar y transportar agentes terapéuticos, así como para alcanzar un objetivo terapéutico específico. Estos nanomateriales inorgánicos proveen tanto de su estructura para integrar a los agentes terapéuticos como de sus propiedades superficiales, para generar nuevos nanohíbridos multifuncionales.

El objetivo de esta presentación es discutir las ventajas y desventajas del uso de nanopartículas inorgánicas para transportar agentes terapéuticos en sistemas *in vitro* para optimizar su interacción con sistemas biológicos. Abordar el desafío de este transporte implica la necesidad de comprender las propiedades fisicoquímicas de los nanoportadores y el impacto de su interacción con biomoléculas y células.



### **Obtención, caracterización y uso clínico de biomateriales de origen humano producidos en el laboratorio de hemoderivados**

Dra Cecilia B. Sobrero. Directora de la Planta de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba

El Laboratorio de Hemoderivados de la UNC es una industria pública sin fines de lucro, con un importante rol social en el sistema de salud del país, que mejora la accesibilidad de medicamentos estratégicos a toda la población, regula precios en el mercado y sustituye importaciones. Cuenta con una Planta de Tejidos: músculo esquelético y membrana amniótica (MA). Está habilitada por INCUCAI y por la ANMAT. Tiene a su cargo la procuración, procesamiento y distribución de tejido humano, con el propósito de hacerlo seguro para ser implantado. Se aplican estrictos procedimientos y controles que aseguran la trazabilidad, su calidad y seguridad, desde su procuración hasta su utilización clínica como aloinjerto.

Entre sus productos derivados de hueso humano, fascia lata (FL) y MA se encuentran:

- Derivados de Matriz Ósea UNC liofilizados e irradiados, de uso odontológico y traumatológico.
- Membrana descelularizada de colágeno de FL humana y Membrana Amniótica UNC. Liofilizadas e irradiadas.
- Tendones frescos y piezas /segmentos óseos especiales congelados.

La FL es una membrana resistente elástica y flexible. Este aloinjerto es reabsorbible y biocompatible. Luego del procesamiento es acelular, compatible con cualquier receptor. Formada principalmente por fibras de colágeno tipo I, cuyos haces se disponen de manera densa y longitudinal en capas superpuestas, aportándole gran resistencia mecánica. Posee capacidad reconstructiva, pues permite la revascularización a partir de los vasos circundantes del lecho receptor e induce fenómenos de migración, multiplicación y adhesión de los componentes celulares del tejido de granulación presentando integración con el tejido receptor.

Actualmente, estos implantes son utilizados en diversas especialidades médicas: en traumatología para reconstrucciones ligamentosas, en neurocirugía para reconstrucciones de duramadre, en oftalmología, en uroginecología, en abdominoplastías para los defectos de la pared abdominal, en estética para aumento de tejido blando y en odontología para la regeneración tisular y ósea guiadas.

La MA es una membrana fetal, rica en colágeno, semitransparente, delgada y resistente, compuesta por una capa interna epitelial, una gruesa membrana basal y una capa estromal avascular de tejido conectivo fetal con escasa cantidad de fibroblastos.

Por sus características bioquímicas y biomecánicas se utiliza para diversas enfermedades. En la capa estromal existen factores de proliferación y angiogénicos, que reducen la inflamación y modulan la cicatrización. La capa epitelial, compuesta por un epitelio cúbico simple, asienta sobre una membrana basal rica en colágeno y laminina que favorece la adhesión y migración celular, estimulando la reepitelización. Otra propiedad es la ausencia de reacción inmune ante este tejido. También reduce el dolor y las posibilidades de infecciones.

Se realizaron para todos los biomateriales obtenidos los ensayos de biocompatibilidad, según ISO 10993, citotoxicidad, pirógenos e irritación, con resultados satisfactorios.

También se realizaron estudios de caracterización biomecánica e histológica, para adecuar el mejor uso terapéutico: Para la caracterización biomecánica se realizaron pruebas de tensión que valoran la fuerza de ruptura de las membranas (Newton) y el módulo de Young (MPa). El análisis estadístico utilizado para comparar grupos concretos fue el test no paramétrico de Mann Whitney. La caracterización histológica en MA mostró una estructura de 2 capas, una epitelial y una zona acidófila compatible con colágeno fibrilar. En FL se observó una estructura acelular y acidófila compatible con colágeno fibrilar. Las pruebas

de tensión mostraron que los valores en la fuerza de ruptura fueron  $29,02 \text{ N} \pm 9,21$  para FL y  $0,6 \text{ N} \pm 0,4$  para MA, y en el módulo de Young fue  $4446,5 \text{ MPa} \pm 1222,76$  para FL y  $160 \text{ MPa} \pm 104,77$  para MA. En ambos análisis los valores mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

La caracterización histológica y biomecánica de MA y FL mostraron una estructura de colágeno fibrilar ortotípica y la presencia de distintas propiedades elásticas entre las membranas, en consonancia con la bibliografía existente. Los datos aportados permiten guiarnos en los usos médicos de aloinjertos. Se presentan usos clínicos de los productos.

### **Skeletal endocrinology: where evolutionary advantage meets disease**

Martina Rauner

Department of Medicine III, Medical Faculty of the Technische Universität Dresden

During the past years bone has been recognized as an endocrine organ by producing factors such as osteocalcin and fibroblast-growth factor-23 (FGF-23), which act on distant organs to control glucose metabolism and mineral homeostasis, respectively. In this talk, I highlight potential evolutionary advantages of the development of the FGF-23 system (e.g. regulation of phosphate homeostasis, which is critical for maintaining a normal life span, and hemodynamics to compensate output deficiencies) and consider vulnerabilities that may have arisen (chronic kidney disease, heart failure, anemia due to high FGF-23 levels). In addition, I highlight our work on FGF-23 in myelodysplastic syndromes (MDS). Therein, we showed that MDS is linked to a higher incidence of osteoporosis. Moreover, serum levels of intact and C-terminal levels of FGF-23 are increased in patients with MDS. In a mouse model of MDS (NUP98/HOXD13 transgenic mice), in particular C-terminal FGF-23 was increased, accompanied by high osteoblast numbers, but low mineralization. Blocking FGF-23 not only improved the osteoid phenotype, but also improved red blood cell counts and delayed the development of anemia. Further, we could show that in MDS, FGF-23 mainly stems from erythroid precursor cells, but not osteocytes. Abnormal production of FGF-23 in erythroid progenitors of MDS mice was associated with the abnormal activation of osteoblast *in vitro*. Finally, we also showed that blocking Wnt signaling, which is overactivated in MDS, is beneficial for mitigating anemia and corrects the osteoid phenotype in MDS mice. Taken together, FGF-23 plays a crucial role in the bone and blood phenotype of MDS and may therefore be considered a therapeutic target with dual actions on bone and erythrocytes.

### **Presentación de las Guías Argentinas de Osteoporosis inducida por Glucocorticoides**

Dra. Lorena Brance (Reumatología y Enfermedades Óseas. Rosario. CONICET).

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la forma más frecuente de osteoporosis secundaria y la principal causa de osteoporosis en jóvenes. El uso de la terapia con glucocorticoides (GC) a largo plazo se estima en el 1-2% de la población total y la afectación ósea se ha reportado ampliamente. La pérdida ósea inducida por GC ocurre aumentando rápidamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales después de 3 a 6 meses de iniciar la terapia con GC de manera dosis dependiente. La densidad mineral ósea (DMO) disminuye entre un 6 y un 12% en el primer año. El riesgo de fractura permanece elevado durante el tratamiento con GC y disminuye tras su retirada, aunque no está claro si vuelve a los valores basales. Las fracturas vertebrales son una de las principales características de la OIG, aunque también aumenta el riesgo de fracturas no vertebrales, incluidas las fracturas de cadera.

Para proporcionar un marco basado en evidencia para los profesionales de la salud que tratan a pa-



cientes bajo terapia con GC, tres sociedades científicas (AAO MM, SAO y SAR) desarrollaron pautas para la prevención y el tratamiento de OIG en mujeres posmenopáusicas y hombres  $\geq 50$  años. Un panel de expertos en enfermedades óseas diseñó una serie de preguntas clínicamente significativas siguiendo la estructura de Población, Intervención, Comparador y Resultado (PICO). Utilizando la metodología de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Clasificación de Recomendaciones (GRADE), realizamos una revisión sistemática de la literatura, extraímos y resumimos las estimaciones del efecto y calificamos la calidad de la evidencia. El panel de expertos votó cada pregunta PICO e hizo recomendaciones después de alcanzar al menos un 70% de acuerdo.

Se desarrollaron diecisiete recomendaciones (nueve fuertes y ocho condicionales) y ocho principios generales para mujeres posmenopáusicas y hombres  $\geq 50$  años en tratamiento con GC. Se recomienda la DMO, la ocurrencia de fracturas por fragilidad, la probabilidad de fractura a 10 años por FRAX y otros factores de detección de DMO baja para la evaluación y estratificación de los pacientes según el riesgo de fractura por fragilidad. El tratamiento de los pacientes con GC debe incluir el asesoramiento sobre hábitos de vida y un control estricto de las comorbilidades. El objetivo del tratamiento de OIG es la no aparición de nuevas fracturas por fragilidad, así como incrementar la DMO, considerado para el abordaje terapéutico en diferentes escenarios clínicos.

Estas guías argentinas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años brindan orientación basada en evidencia.

### **Impacto óseo de la obesidad y su terapéutica**

Dra. Evelin Mingote

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital César Milstein

Obesidad y osteoporosis son dos enfermedades altamente prevalentes que llevan a un aumento de la morbimortalidad, con un alto impacto negativo en salud pública.

Durante muchos años la obesidad fue considerada osteoprotectora debido a que las personas obesas generalmente presentan una mayor densidad mineral ósea. Este paradigma ha cambiado en los últimos años luego de numerosas observaciones en diferentes estudios. Gran número de trabajos que evaluaron la relación entre obesidad, medida por índice de masa corporal y fracturas, mostraron un aumento de la incidencia de fracturas en ciertos sitios esqueléticos y disminución en otros como la cadera, por lo cual se considera a dicha relación sitio específica. Por otro lado, estudios que evaluaron dicha relación tomando en consideración la obesidad abdominal, arrojaron resultados diferentes, no observándose dicho efecto protector en cadera en algunos de ellos. Esto último podría mostrar las diferencias en el impacto óseo según la distribución de la grasa. Dentro de los factores mecánicos y metabólicos involucrados en la patogénesis de las fracturas en la obesidad, fueron considerados protectores el aumento de la carga mecánica, el exceso de tejidos blandos alrededor de los huesos axiales y el aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo. Contribuyen al impacto negativo de la obesidad en el hueso el aumento del riesgo y patrón de las caídas, sedentarismo, sarcopenia, deficiencia de vitamina D, estado inflamatorio crónico, alteración de las adipocinas y de la microbiota, entre otros. Las fracturas en obesos, principalmente mujeres postmenopáusicas, contribuyen en gran medida al impacto global de todas las fracturas en esta población; sin embargo, la relación entre obesidad, masa ósea y riesgo de fractura es compleja, contradictoria y no totalmente comprendida.

La pérdida de peso indicada para disminuir el riesgo metabólico y cardiovascular, principalmente cuando se acompaña de sedentarismo, también ha demostrado disminuir la densidad mineral ósea y aumentar el riesgo de fractura.

El avance en los procedimientos quirúrgicos para tratar la obesidad mórbida ha llevado a un gran aumento de los procedimientos bariátricos en todo el mundo, con muchos efectos beneficiosos, pero con consecuencias a nivel de la salud ósea. La cirugía bariátrica induce aumentos importantes y tempranos en los marcadores de remodelado óseo, con el consiguiente desacople del mismo. Se ha observado una disminución de la densidad mineral ósea con deterioro de la microarquitectura y aumento de la incidencia de fracturas, principalmente con los procedimientos mixtos y luego de 2 a 5 años de la cirugía. Algunos de los mecanismos involucrados son la disminución de la carga mecánica, sarcopenia, aumento del riesgo de caídas, malabsorción de nutrientes, disminución de estrógenos, cambios en las hormonas gastrointestinales y adipocinas. El estatus esquelético de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica es influido por numerosos factores preoperatorios, operatorios y postoperatorios, causantes de anomalías en el metabolismo óseo y mineral.

### **Osteoporosis en el Varón: más allá de la densitometría ósea**

Dr. Pablo Costanzo (Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA).

No es novedad que la baja masa ósea en el varón es subdiagnosticada y subtratada; afortunadamente en los últimos años las sociedades médicas han hecho esfuerzos para darle visibilidad a esta patología y se han logrado avances.

Del total de fracturas anuales un 39% ocurren en varones; sin embargo, esto no condice con la prevalencia de osteoporosis por densitometría ósea. La mayoría de las fracturas ocurren con densidad mineral ósea en el rango de osteopenia, dado que existe mayor número de pacientes en este grupo. Esto nos hace pensar si la densitometría es un buen parámetro para evaluar osteoporosis y riesgo de fractura en esta población.

La detección de factores de riesgo se vuelve entonces una herramienta indispensable para decidir conductas preventivas de un evento que no es para nada aislado: un hombre de 60 años tiene un 25% de chance de padecer fracturas por osteoporosis a lo largo de su vida. Los calculadores de riesgo de fractura no tienen en cuenta todos los factores de riesgo a considerar en varones; por ello es necesario conocerlos y evaluarlos en la consulta médica.

La mayoría de los hombres con riesgo de fractura no están diagnosticados ni reciben tratamiento, aun cuando el evento de fractura ya ocurrió. Es un desafío médico seguir concientizándonos en la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de la baja masa ósea en el varón.

### **La salud ósea en el varón y mujer trans: enfoque pediátrico**

Dra. Verónica Mentaberi (Hospital Durand, CABA).

La demanda de atención de niños y adolescentes transgénero (NyAT) se ha incrementado en los últimos años, tanto en nuestro país como a nivel internacional.

La construcción subjetiva identitaria puede implicar o no el atravesamiento por técnicas de modificación corporal. En ese sentido, la inhibición del desarrollo puberal con análogos del GnRH o la inducción puberal con esteroides sexuales (estrógenos / testosterona) son sólo opciones posibles en el marco de los diferentes procesos.

Actualmente es escasa la evidencia disponible de los efectos que podrían ocasionar estas intervenciones hormonales a largo plazo en NyAT. Existen trabajos e investigaciones con muy diferentes niveles de evidencia que refieren efectos sobre la mineralización ósea.



Durante la pubertad se completa la adquisición de aproximadamente el 80-90% de la masa ósea, siendo los esteroides sexuales responsables de la ganancia y mantenimiento de un tamaño y volumen óseos adecuados. El pico de masa ósea se alcanza al final de la pubertad o en la juventud (20-30 años). Los esteroides sexuales, sobre todo los estrógenos, son los principales determinantes de la homeostasis ósea y su rol es fundamental en la adquisición del pico de masa ósea durante la pubertad y su mantenimiento a lo largo de la vida adulta.

Los estudios actualmente disponibles coinciden en que durante el período de tiempo de tratamiento exclusivo con aGnRH se observa una disminución en los marcadores de formación y resorción ósea, asociado a un descenso del Z score de masa mineral ósea en la región lumbar, revirtiéndose este fenómeno durante la hormonización con estrógenos o testosterona.

Se ha reportado que las mujeres trans tienen puntuaciones Z relativamente bajas, tanto al inicio como después de tres años de hormonización con estrógenos. No está claro si esto dará lugar a resultados adversos, como un mayor riesgo de fracturas cuando sean mayores.

La baja puntuación Z de la densidad mineral ósea (DMO) en adolescentes y jóvenes transgénero ha sido potencialmente relacionada con el estilo de vida, incluyendo la ingesta subóptima de calcio, la deficiencia de vitamina D y la disminución de la actividad física, en particular en mujeres trans.

Los estudios han observado que una gran mayoría de jóvenes trans presentan deficiencia de vitamina D, por lo cual se sugiere considerar la suplementación de vitamina D y calcio, particularmente en quienes soliciten la supresión puberal con aGnRH.

A futuro se requieren estudios para evaluar el posible compromiso en la DMO con la inhibición puberal con aGnRH, especialmente si ésta es prolongada.

### **Salud ósea en personas trans adultas**

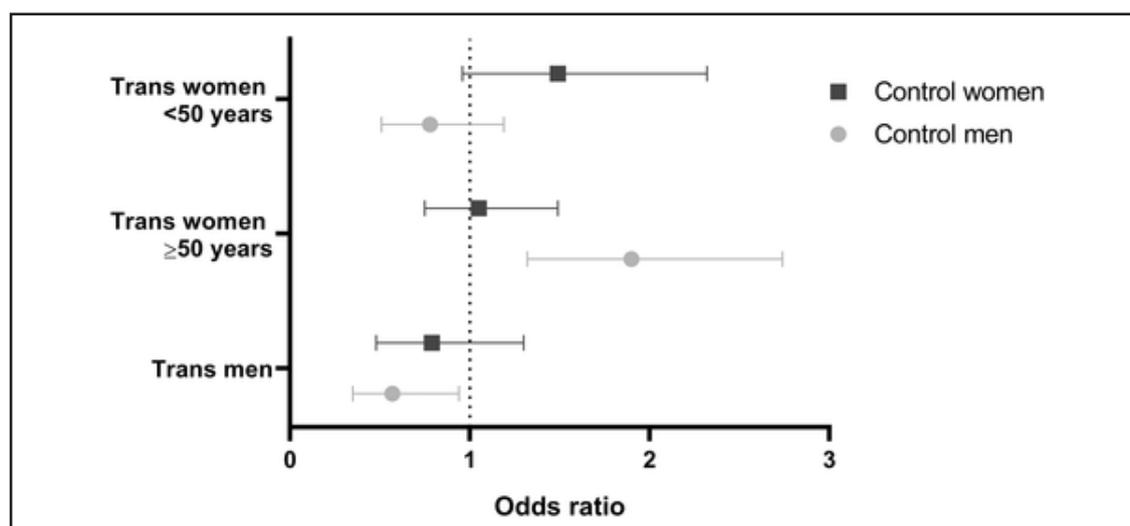
Dr. Rubén Abdala (Instituto de diagnóstico e investigaciones metabólicas (IDIM) CABA. Colaborador en el Grupo de Atención a Personas Trans, (Hospital Carlos G. Durand, CABA)

Se denomina identidad de género la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. Una persona transgénero es aquella en la cual el género autopercebido difiere del asignado al nacer. La terapia de afirmación hormonal (TAH) con testosterona o estradiol, asociado o no con antiandrógenos, constituye una herramienta útil para lograr los caracteres secundarios del género autopercebido. Sin embargo, el impacto de la TAH sobre la salud ósea sigue siendo materia de estudio. En la actualidad, en los calculadores de riesgo de fracturas se debe asignar el sexo biológico y no existen bases de datos de referencia para la DMO en población transgénero. De acuerdo a las sugerencias de la Sociedad de Endocrinología, la solicitud de la DMO debería realizarse solamente si existen factores de riesgo para osteoporosis o en mayores de 60 años. Indicaciones similares fueron consideradas por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica. Esta última, recomienda utilizar la base de datos de mujeres caucásicas para el cálculo del T-score en población trans de 50 años o más. Para individuos menores de 50 años debería utilizarse el Z-score para el género autopercebido. Previo al TAH los varones trans "VT" (asignados como mujer al nacer) presentan una DMO areal y volumétrica similar a las mujeres cis. A corto plazo, la TAH ejerce un efecto positivo sobre la DMO, masa muscular y fuerza. Los estudios a largo plazo continúan siendo escasos; de acuerdo a lo informado por Wiepjes y col. la DMO parecería conservarse durante el seguimiento a 10 años. El riesgo de fractura fue similar a la población cis en una cohorte de 1036 VT con una media de edad de  $40 \pm 14$  años y una mediana de 9 años de TAH. En mujeres trans "MT" (asignados varones al nacer) se observaron menores valores en la DMO areal y volumétrica además de menor masa muscular previo al inicio del TAH. Estos mismos hallazgos fueron confirmadas en un estudio realizado por

un grupo de trabajo local. La prevalencia de baja masa ósea entre las MT previo al TAH supera el 20 % y posterior a 10 años de TAH se observaron incrementos en la DMO de columna lumbar en aquellas MT con niveles más elevados de estradiol.

El riesgo de fractura parecería estar incrementado en MT  $\geq 50$  años en comparación con varones cis-género (controles) de similar edad, OR 1.90 (IC 95% 1.32–2.74); ver figura. Por el momento, la calidad de la evidencia sobre el impacto de la TAH en el hueso sigue siendo controvertida, la mayoría de los estudios son a corto plazo, y con un tamaño de muestra pequeño.

Riesgo de Fx.



### Physiology and pathophysiology of circulating osteoprogenitor cells

**Gustavo Duque, MD, PhD, FRACP, FGSA** Australian Institute for Musculoskeletal Science, University of Melbourne and Western Health, St Albans, Victoria, Australia

Circulating osteoprogenitor (COP) cells refer to a population of cells in the bloodstream that have the potential to differentiate into osteoblasts and myoblasts. COP cells are part of the broader group of mesenchymal stem cells (MSCs), which are multipotent cells capable of differentiating into various cell types. These cells have the ability to self-renew and differentiate into osteoblasts or myoblasts under appropriate conditions. COP cells travel throughout the body, carried by the blood flow. These cells are relatively rare compared to other blood cells and constitute 0.4% of PBMCs. COP cells can home to sites of bone injury or remodeling, where they can become activated and initiate the process of bone repair or new bone formation. Their function in muscle repair remains unknown. Their physiology is tightly regulated by various factors, including hormones (e.g., parathyroid hormone), growth factors (e.g., bone morphogenetic proteins), and cytokines. These factors influence their proliferation, differentiation, and function. Regarding their clinical significance, while high levels of COP cells have been associated with aortic stenosis and heterotopic ossification, low levels of these cells are associated with osteosarcopenia and frailty in older adults. Research in the field of regenerative medicine and bone tissue engineering continues to explore the potential of COP cells for therapeutic purposes. In this session, the particular biological characteristics of COP cells will be discussed and compared with other types of MSCs. In addition, their potential use as biomarkers or treatment for musculoskeletal conditions will be considered.



### **Regulation by PTH of Cellular Bioenergetics in Bone and Adipose Tissue**

Dr. Elizabeth Rendina-Ruedy

Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville TN; Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA.

The long-term goal of my laboratory is to develop a comprehensive understanding of how intracellular metabolic pathways impact bone health. Within this scope the current project explores the osteo-anabolic effects of intermittent parathyroid hormone (iPTH) via its modulation of lipid metabolism on cells within the skeletal niche. Osteoporosis and low bone mass (i.e., osteopenia) are late-onset diseases which affect a staggering 54 million people in the U.S., representing 50% of the adult population over age 50. In addition to the financial burden, osteoporosis-related fractures often lead to multiple comorbidities which significantly reduce longevity. Until the recent approval of romosuzumab, teriparatide and abaloparatide stood in a class of their own as the only FDA approved bone-anabolic agents, both of which exploit parathyroid hormone (PTH) or PTH related protein's (PTHrP) ability to increase bone formation when administered intermittently. While these drugs have greatly improved health outcomes for severe causes of osteoporosis, they are often accompanied with undesirable side-effects and significant financial burden. Therefore, it is imperative to gain further insight in to the cellular and molecular mechanisms by which PTH and/ or PTHrP stimulates bone formation. Our lab has recently described that bone marrow adipocytes (BMAipo) mobilize their lipid droplet fatty acid stores by undergoing lipolysis in response to PTH treatment. Impressively in a calorie restricted (CR) animal model, with low bone mass and expanded bone marrow adipose tissue (BMAT), we show that PTH increases bone formation 2-3 fold greater in the CR group compared to control. These data underscore that not only a 'competitive' relationship exists between BMAT and bone, but also a complimentary component between the two. To this point, we have demonstrated that fatty acids liberated from BMAipo lipid droplets can be transferred to bone marrow stromal cells in response to PTH stimulation. Given the intimate proximity of BMAipo to osteoblasts, along with their precursors, it stands to reason that PTH treatment acts on both BMAipo to liberate lipid species while also 'priming' the osteoblast to utilize these lipids. In turn, these coordinated mechanisms can support the energy demanding process of bone formation. In conclusion, these data enhance our understanding of PTH's ability to promote bone formation via the modulation of lipid metabolism. As such, these provocative findings identify BMAipo and osteoblast lipid metabolism as a new area for therapeutic exploration to combat osteoporosis and subsequent fractures.

### **Role for bone marrow adipose tissue in bone cancer progression**

Michaela Reagan, PhD

Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, ME, USA

Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Introduction: The importance of bone marrow adipocytes (BMADs) in affecting the colonization and survival of cancer cells, including breast cancer cells, acute myeloid leukemia cells, and multiple myeloma (MM) cells, in the bone marrow has been a recent area of intense research. Work from Dr. Jing Yang's lab has shown that adipocyte-derived angiotensin II enhances Acetyl-CoA Synthetase 2 (ACSS2) expression in myeloma cells, and that increased ACSS2 promotes tumorigenesis through the stabilization of interferon regulatory factor 4 (IRF4). (Li et al. 2021, Cell Metabolism). Claire Edwards has shown that bone marrow adipocytes become smaller and express less adiponectin in response to myeloma tumor growth and

myeloma cell derived TNF-alpha (Morris et al. 2019, JBMR). Noopur Rajee showed that MM cells induce lipolysis in BMAdS and uptake fatty acids through fatty acid transporter proteins (Panaroni et al 2022, Blood). BMAdS increase with both obesity and aging, two prominent risk factors for MM and many other cancers.

**Methods/Approach:** To specifically examine the effects of BMAdS on myeloma cells, our lab has generated human BMAdS in vitro from bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) with adipogenic media. To investigate the impact of BMAdS on MM cells, MM1S<sub>Luc+</sub> human myeloma cells were cultured in conditioned media from human MSC-derived BMAdS (BMAd-CM). MM cells were assessed at 24 and 72 hours using BLI and flow cytometry (Ki67+, Cell Cycle) to determine the effects of BMAd-CM on MM cell proliferation. MM cells were also collected for RNA and protein extraction, to be used for qPCR, ELISA, and mass spectrometry proteomics.

**Results:** BMAd-CM increased MM1S proliferation at 24 hours by BLI (n=8, p<0.001) and Ki67+ (p<0.05), and increased cells in the G2/M phase of cell cycle (p<0.05). The expression of FABP5 in MM1S increased in response to BMAd-CM exposure at 24 hours (qPCR, p<0.05) and elevated FABP5 protein was also detected by mass spectrometry (p<0.05). In addition, gene expression and protein data from MM1S cells treated with BMAd-CM for 72 hours revealed an increase in FABP4/FABP5 (pcr: p<0.01, ELISA: p<0.0001).

In MM1S cells exposed to BMAd-CM, mass spectrometry-based proteomics data revealed concurrent upregulation of glyoxalase 1 (GLO1), NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 1 (NME1), aldolase, fructose-bisphosphate A (ALDOA), and transketolase (TKT); these are all proteins with known associations with FABP5 in other systems as assessed by string db analysis. Having seen an increase in fatty acid binding protein (FABP) family members in response to BMAd-CM, we tested the efficacy of FABP small molecule inhibitors (BMS309403 and SBFI-26) in altering MM proliferation and/or survival in basal conditions and in the presence of BMAd-CM after 72 hours. We have previously shown these FABP family inhibitors to have anti-myeloma effects in MM cells (Farrell et al, eLife 2022).

Based on our prior work, we tested the hypothesis that FABPs may contribute to these tumor-supportive effects of BMAd-CM. We next tested whether FABP small molecule inhibitors (BMS309403 and SBFI-26) could alter MM proliferation and/or survival when they were grown in BMAd-CM. BMS309403 consistently induced a marked decrease in MM cell number (p<0.0001) with trend towards increased apoptosis in MM1S cells. Similarly, when MM1S cells were treated with SBFI-26, cell number was significantly reduced (p<0.0001) and apoptosis was increased (p<0.05).

**Conclusions:** Recently FABP5 has been associated with poor prognosis in myeloma patients, and here we provide evidence that BMAdS support MM cell proliferation, in part through upregulation of the FABPs in MM cells, and suggest a new role for BMAd-mediated support of myeloma cells.

### **Hipercalcemia asociada a granulomas por inyección de metacrilato con fines estéticos. Enfoque interdisciplinario**

María Josefina Pozzo. Hospital Alemán. Buenos Aires

María Diehl. Hospital Italiano. Buenos Aires

Walter Douthat. Hospital Privado Universitario. Córdoba

Las inyecciones de sustancias de rellenos con fines cosméticos se han asociado a varias complicaciones con diferentes niveles de gravedad: inflamación local, infecciones, reacciones inmunológicas, migración de la sustancia y formación de granulomas, estos últimos más relacionados con los rellenos permanentes (siliconas, polimetilmetacrilato -PMMA- y parafina). La hipercalcemia por granu-



lomas es poco frecuente. En Argentina el uso del PMMA como material de relleno está autorizado para pequeños defectos, como relleno de surcos y depresiones faciales, para lo cual se usan pequeñas microesferas. Fuera de estas recomendaciones, se han utilizado grandes cantidades de PMMA como material de relleno en zonas no autorizadas, por ejemplo, los glúteos.

En la XXVIII Reunión Anual de AAOMM (2011), fue comunicado el primer caso de hipercalcemia secundaria a granulomas productores de 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] inducidos por inyección de PMMA con fines cosméticos, que fue posteriormente publicado (Rey y col, *Actual. Osteol* 2013; 9: 96-101). En una revisión previa de la literatura sobre casos raros de hipercalcemia relacionada con calcitriol no se hace referencia al PMMA. A partir de allí en nuestro medio (Negri y col, *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014; 11:44-8) y en la literatura aparece un número creciente de casos que han permitido establecer no solo la gravedad de esta entidad sino también las enormes dificultades que su manejo implica en el largo plazo. Tachamo y col realizaron una revisión sistemática de hipercalcemia asociada a inyecciones con fines estéticos (*Eur J Endocrinol* 2018; 178:425-30). Entre 23 pacientes con preponderancia mujeres (78.26 % incluyendo mujeres transgénero), observaron que la silicona fue la más frecuentemente usada (43.5%), seguida por PMMA (30.4 %) y aceite de parafina (8.70%). La media entre la aplicación inicial y la aparición de los síntomas fue 7.96 años. La complicación más frecuente fue la insuficiencia renal (82%). Los pacientes reportados comparten las siguientes características: 1) hipercalcemia severa, 2) hipercalciuria, 3) PTH baja, 4) aumento de 1,25(OH)<sub>2</sub>D - aunque en 2/3 de los casos puede ser normal- 5) litiasis renal/ nefrocalcinosis, 6) insuficiencia renal moderada a severa.

La anomalía primaria es similar a la sarcoidosis, en la cual se observa un aumento de la absorción intestinal de calcio inducida por la elevación del calcitriol producido en el tejido granulomatoso. Los macrófagos activados presentes en los granulomas sintetizan una 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B) idéntica a la renal, pero resistente a los mecanismos habituales de regulación y sensible a la inhibición por corticoides. Contribuyen a la hipercalcemia el efecto resortivo directo del calcitriol sobre el hueso y el deterioro de la función renal con la consiguiente disminución de la calciuria.

La tomografía computada por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-TC con 18F-FDG) puede ser de utilidad para detectar la localización de los granulomas, dado que estas lesiones inflamatorias son hipermetabólicas.

El tratamiento curativo depende de la remoción de los granulomas, lo cual en general no es posible en la mayoría de los casos, debido a la extensión y a la naturaleza infiltrativa de las lesiones.

Los corticoides sistémicos son eficaces en la mayoría de los casos y siguen siendo indicaciones de primera línea, pero los efectos secundarios a largo plazo como diabetes, hipertensión, obesidad, osteoporosis y susceptibilidad a las infecciones generan la necesidad de buscar otras alternativas, ya sea como únicas drogas o para reducir la dosis de corticoides. Un estudio de Yahyavi y col (*Bone* 2022; 154:116244), sugiere la utilidad de inhibidores de calcineurina en ese sentido. Además, los efectos estéticos negativos que conlleva el uso crónico de corticoides son en general inaceptables para estos pacientes, lo que conduce a baja adherencia y recurrencia de la hipercalcemia.

Se han utilizado otros fármacos como el ketoconazol, la cloroquina, la hidroxicloroquina y la minociclina, infliximab y antiresortivos (bifosfonatos y denosumab), así como también la inyección intralesional de corticoides y 5-fluoracilo, con resultados variables.

Es necesaria la sospecha clínica de esta entidad en pacientes con hipercalcemia no mediada por PTH, en ausencia de causas más frecuentes como la enfermedad neoplásica.

El uso de materiales no reabsorbibles como el PMMA en grandes cantidades con fines estéticos no tiene respaldo científico y puede tener consecuencias graves en la salud y en la calidad de vida.

### Management of Hypoparathyroidism – Present and Emerging Therapies 2023

Aliya Khan MD, FRCPC, FACP, FACE, FASBMR

Professor of Clinical Medicine McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Over the past 5 years important advances have occurred in our understanding of the complications of hypoparathyroidism, as well as the skeletal and renal manifestations of this condition. New global guidelines have been published addressing the diagnosis, prevention, evaluation and management of hypoparathyroidism (Khan AA et al JBMR 2022).

Four systematic reviews and meta-analyses were completed using the GRADE methodology addressing the complications and management of hypoparathyroidism. In addition, narrative reviews were completed regarding the epidemiology, financial burden and etiology of hypoparathyroidism. The diagnosis and the risk factors for the development of postsurgical hypoparathyroidism were reviewed with development of strategies to help minimize postsurgical hypoparathyroidism. The role of genetic testing in determining the underlying etiology of the hypoparathyroidism has been highlighted and an approach to establishing the diagnosis presented.

The ideal monitoring strategies for patient important outcomes will be presented as well as the utility of PTH and calcium measurements following total thyroidectomy in predicting chronic hypoparathyroidism. Calcium homeostasis in pregnancy and lactation has also been reviewed with development of strategies to optimize maternal and fetal outcomes. The risks and benefits of PTH replacement therapy in comparison to conventional therapy has been evaluated with application of the GRADE methodology.

The new international guidelines on hypoparathyroidism which have been endorsed by 65 international endocrine and endocrine surgery societies will be presented as well as new emerging therapies being developed for hypoparathyroidism.

### Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: desafío diagnóstico y terapéutico

Dra. Adriana Frigeri

(Ex médica de planta, actual consultora honoraria de la Unidad de Endocrinología del *Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Alvarez*, CABA. Médica de staff de IDIM)

Unidad de Endocrinología; Hospital Dr. T. Álvarez e IDIM (CABA)

En el año 2008 se reconoce oficialmente al hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPN), fenotipo caracterizado por la presencia de niveles persistentemente elevados de PTH con calcemia total (corregida por albúmina) e iónica normales, habiendo descartado todas las causas de hiperparatiroidismo (HPT) secundario. Este perfil debe confirmarse al menos en dos ocasiones consecutivas, durante un lapso de 3-6 meses.

Su prevalencia era del 0.5 -16 % pero al presente, con estrictos criterios de inclusión en las series evaluadas, se redujo al 0.18 %, como lo revela el estudio de una gran muestra de referidos para la medición de la DMO.

El conocimiento de la dinámica de la secreción de la PTH y de las variables que influyen en su determinación importan para interpretar esta entidad. De acuerdo con la dinámica sigmoidal de la secreción de PTH en función de la concentración de calcio iónico, en condiciones normales niveles de  $Ca^{2+} > 4.77$  mg/dl deberían acompañarse de  $PTH < 55$  pg/ml. Por otra parte, la dependencia de la concentración de PTH de múltiples variables (repleción con vitamina D, filtrado glomerular, consumo de calcio e IMC) conlleva inadecuada estandarización de los ensayos de medición vigentes y esto, a posibles subdiagnósticos del HPN.



Estas dificultades conducen a que el HPN sea considerado un diagnóstico de exclusión de las posibles causas de elevación secundaria de PTH: deficiencia de vitamina D, falla renal, aporte insuficiente de calcio, síndromes de malabsorción, hipercalcemia idiopática y drogas (antiresortivos, furosemida, litio, inhibidores de la SGLT2, etc). Su diagnóstico diferencial más difícil es con la hipercalcemia idiopática, para lo cual algunos autores proponen administrar 50 mg/día de tiazidas durante 2 semanas con restricción dietaria de sodio: si la hipercalcemia era secundaria a un HPN, se desenmascara una hipercalcemia con una moderada reducción de la PTH. También se describieron pruebas de inhibición de la secreción de PTH con calcio, calcitriol o cinacalcet, de limitado uso por falta de estandarización.

El HPN puede afectar los mismos sistemas que la forma hipercalcémica (HPH): músculo-esquelético, renal, cardiovascular y neurocognitivo. En 43 mujeres postmenopáusicas con HPT primario (23 con HPN) nuestro grupo halló similar compromiso óseo, presencia de nefrolitiasis y elevada tasa (40 %) de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, dislipemia e hipertensión arterial en toda la población. Con metodología DXA 3D, Karlsbrum y col demostraron que los HPN presentaron similar alteración de la arquitectura ósea que los HPH. Salerni y col hallaron mayor rigidez vascular en HPN vs controles; los mayores percentiles de rigidez se asociaron con los niveles más elevados de PTH y estos últimos, con la masa del ventrículo izquierdo y con la hipertensión arterial.

La eficiencia diagnóstica de los estudios por imágenes es menor que en el HPH, debido a la mayor frecuencia de enfermedad multiglandular y al menor tamaño del adenoma; Bilezikian y col observaron positividad del centellograma Sestamibi sólo en el 62 % de los casos.

Si bien estos autores describieron un 22 % de progresión a hipercalcemia en su serie de HPN seguida durante un promedio de 4 años, su historia natural aún no está clara. Por ello el HPN carece de criterios propios para su tratamiento y sigue los del HPT primario leve.

La paratiroidectomía (PTX) resulta curativa en un 85-90 % de los casos con alta tasa de persistencia de PTH elevada. Se describen mayor requerimiento de exploración bilateral y dificultades en la interpretación de la PTH intraoperatoria, que conducen a la búsqueda de nuevos criterios acordes al contexto (valor absoluto de PTH io = < 40 pg/ml). Por su menor tasa de éxito, la PTX tiene un umbral más alto de indicación.

La DMO aumenta tras la PTX, habiendo datos limitados en cuanto a su beneficio sobre la salud renal, cardio-vascular y calidad de vida.

Futuros estudios con estricto seguimiento seguramente aclararán aristas inciertas de esta interesante entidad.

### **Desafíos educativos de posgrado: cómo interactuar con los *millennials***

Dr. Lucio Criado (Hospital Italiano de Buenos Aires, Profesor de la UCA, CABA).

Luego de 4 décadas de profesión como médico clínico, con convivencia continua con médicos residentes y de cursos de posgrado en la Universidad de la Patagonia en los 80, la Universidad del Comahue y Universidad de la Plata en los 90, Universidad Maimones en principios del 2000 y en la Universidad Católica y de Buenos Aires desde 2012; habiendo creado las residencias de clínica médica del Centro de Medicina Integral del Comahue en Neuquén, de la Clínica La Esperanza y del Sanatorio Providencia en CABA, pienso que todas me han desafiado a atreverme al cambio. La educación del Siglo XX, conductista y de modelos estereotipados de competencias tiene la necesidad de *aggiornarse* y centrar el aprendizaje en la experiencia vital de “aprender a aprender”. La medicina que aprendí ha cambiado y la que enseño hoy cambiará, no sé cuánto ni como, pero seguro que cambiará.

En los hospitales y universidades de hoy convivimos desde los *Baby Boomers* hasta los *millennials*,

educados con diferentes paradigmas y expectativas de futuro; es necesario alcanzar acuerdos que contribuyan al crecimiento de ambos para el bien del futuro de la ciencia médica.

La información en el siglo XX estaba en las bibliotecas, hoy está en la nube y al acceso de cualquier Smartphone. El conocimiento que es la aplicación inteligente de la información debe ser el centro del aprendizaje. Esta “experiencia vital” al lado de la cama, cercana al paciente es lo que cada uno debe aprender a construir junto a los profesionales jóvenes que eligen estar 3 años junto a nosotros aprendiendo “el arte” de la especialidad.

Es imperativo desarrollar “*Soft skills*”, competencias blandas y poderosas en el trabajo del siglo XXI. Aprender a trabajar en equipo nos desafía con cada generación de residentes. La medicina avanza a tal velocidad que aprendemos juntos con ellos de los cambios; esta experiencia de aprendizaje compartido es muy enriquecedora; nos exige humildad, y descubrir que aprender juntos nos da la posibilidad de centrarnos en el motivo del aprendizaje: el paciente, el enfermo, el sufriente. Y de ser un conocimiento competitivo (quién sabe más) pasa a ser un conocimiento bondadoso. Sirve a los pacientes y sirve a los colegas cuando lo comparto humildemente. Este ejercicio de Liderazgo Compartido es muy apreciado por los jóvenes.

Establecer estrategias de comunicación asertivas. En la era de la Comunicación las mayores dificultades nacen de la incomunicación del significado emotivo de las palabras.

Hoy existen criterios diagnósticos y protocolos con bastante certeza. La dificultad de aprender a Gestionar la Incertidumbre; cuando los resultados no son los esperados hacer de esa experiencia como un capital.

Desde el 2021 llevamos adelante escuelas de competencias blandas junto con la Dra. Marina Curriá, jefa de Endocrinología, Metabolismo Nutrición y Diabetes del Hospital Británico de Buenos Aires, de competencias blandas de fines de semana donde trabajamos el reconocimiento y gestión de las emociones, la comunicación asertiva, la gestión del ego, el liderazgo compartido, la gestión de la incertidumbre y el reconocimiento de que se crece saliendo del espacio de confort. Cada grupo no solo es una experiencia nueva sino también un aprendizaje de aquello que el mundo de los profesionales de la salud necesita hoy.



## RESUMENES COMUNICACIONES LIBRES Y TRABAJOS A PREMIO

### **CL01. El tratamiento conjunto de metformina y naringina revierte las alteraciones óseas en el síndrome metabólico experimental**

Rizzi MA<sup>1</sup>, Teixeira G<sup>2</sup>, Brun L<sup>2</sup>, Tolosa de Talamoni N<sup>1</sup>, Picotto G<sup>1</sup> y Rodríguez VA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Argentina

Existen evidencias clínicas que reportan anomalías esqueléticas en el síndrome metabólico (SM). Si bien la metformina (Met) es el medicamento de primera línea para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada al SM, no mejora completamente la enfermedad. Hemos demostrado que la naringina (NAR, antioxidante natural) previene los efectos perjudiciales de la fructosa sobre los huesos largos de ratas a través de sus propiedades antioxidantes y la promoción de la formación ósea. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la administración conjunta de Met+NAR revierte las alteraciones óseas en animales con SM. Ratas Wistar machos adultas se dividieron en 5 grupos: 1) ratas controles; 2) alimentadas con dieta rica en fructosa (DRF) al 10% (P/V) en el agua de bebida durante 60 días; 3) alimentadas con DRF y tratadas con 100 mg/kg p.c. de Met por vía oral; 4) alimentadas con DRF y tratadas con 40 mg/kg p.c. de NAR por vía subcutánea; 5) alimentadas con DRF y tratadas con la combinación de Met+NAR. Los tratamientos se iniciaron a partir del día 21 de la administración de DRF hasta completar los 60 días. Se midieron parámetros bioquímicos sistémicos, peso corporal y circunferencia de cintura. Todos los análisis se realizaron en la tibia de los animales: se determinó la densidad mineral ósea (DMO), se midieron los parámetros histomorfométricos y en secciones histológicas se evaluó el número de adipocitos y osteocitos. Para análisis estadístico se empleó el método de ANOVA/Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Los resultados mostraron que el peso corporal y la circunferencia de cintura de las ratas DRF fueron mayores que los del grupo control; los tratamientos normalizaron la circunferencia de la cintura. En relación a los parámetros bioquímicos, los animales DRF presentaron mayores niveles de triglicéridos, mientras que la HDL-col fue menor en comparación con la de los controles. En cambio, el tratamiento combinado y el tratamiento con NAR redujeron los valores de triglicéridos y aumentaron los niveles de HDL-col. La DMO de tibia de ratas DRF fue menor que la correspondiente en los otros grupos. Los tratamientos individuales y el combinado revirtieron dicha disminución. El volumen óseo y el espesor trabecular de la tibia proximal fue menor en las ratas DRF comparados con los de los otros grupos. Todos los tratamientos revirtieron estos parámetros, incluso el tratamiento combinado presentó mayor espesor trabecular que la de los controles. El aumento de la separación trabecular en ratas DRF se revirtieron con los tratamientos. El análisis histológico de las tibias reveló un aumento en el n° de adipocitos/mm<sup>2</sup> en ratas DRF que revirtió a valores del control con el tratamiento con NAR y Met+NAR (C: 50,21±4,33; DRF: 132,63±8,78\*; DRF+Met: 131,02±19,26; DRF+NAR: 54,21±5,54+; DRF+Met+NAR: 49,21±1,92+; \* $p < 0,05$  vs C; + $p < 0,05$  vs DRF). El n° de osteocitos/mm<sup>2</sup> fue menor (22 %) en ratas DRF y en las tratadas con Met en comparación con los otros grupos. El tratamiento con NAR lo revirtió y el combinado aumentó el n° de osteocitos aún más que el de los controles. Dado que el tratamiento con Met+NAR revierte los cambios en los parámetros bioquímicos y las modificaciones histológicas inducidas por el SM experimental, esta combinación podría resultar en una nueva alternativa terapéutica para la reversión de las alteraciones óseas que cursan durante esta patología.

**CL02. Efectos del extracto etanólico de parénquima de Aloe arborescens Miller en células osteo-progenitoras y mioblastos (C2C12)**

Blanco NO, Gili V, Frattini N, Pulido A, Pronsato L, Santillán G, Milanese L, Vasconsuelo A. DBByF-UNS. INBIOSUR-CONICET. Bahía Blanca, Argentina.

Existe un constante incremento en el interés por la investigación de productos naturales para prevenir y tratar enfermedades óseas, como la osteoporosis y la osteopenia, debido a que permiten tiempos de exposición más prolongados y generan menores complicaciones secundarias en comparación con los fármacos sintéticos. La planta Aloe arborescens Miller (A. a.) posee compuestos químicos que podrían estimular la actividad osteogénica, sin embargo, su estudio aún es escaso. El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos del extracto etanólico de parénquima de A. a. en la migración y mineralización de cultivos primarios de calvaria de rata neonata, y en la viabilidad y proliferación de la línea celular de mioblastos murinos C2C12. Las células calvariales y las C2C12 se trataron con diferentes diluciones del extracto vegetal etanólico (1/2000-1/5000) o su vehículo (etanol absoluto). Se analizaron para las calvariales la migración a través del ensayo de la herida y la mineralización por la tinción de rojo de alizarina, seguido de la medición espectrofotométrica. En las células C2C12 se analizaron la viabilidad y la proliferación por métodos espectrofotométricos, utilizando las tinciones de rojo neutral y cristal violeta respectivamente. Los datos fueron analizados estadísticamente por ANOVA, y los valores medios se compararon mediante la prueba post hoc de comparaciones múltiples de Bonferroni. El extracto estimuló significativamente la migración de las células calvariales (24 h) en las condiciones estudiadas ( $p \leq 0,01$ ), observándose un mayor efecto con la dilución 1/5000. Ambas diluciones indujeron en estas células un aumento significativo en los depósitos de calcio respecto al control, con el mayor efecto para la dilución 1/5000 a los 25 días. El tratamiento con el extracto no disminuyó la viabilidad de las células C2C12 ( $p \leq 0,01$ ), por lo tanto, no se observan efectos tóxicos en estas células. Además, no se modificó la proliferación celular ( $p \leq 0,01$ ). En conclusión, nuestros resultados sugieren que el extracto etanólico de parénquima de A. a. posee un efecto positivo sobre las células calvariales estimulando la migración y mineralización (parámetro funcional in vitro que refleja diferenciación osteogénica). Además, de relevancia para este trabajo, el extracto no ejerce efecto tóxico ni proliferativo sobre los mioblastos, por lo que A. a. podría representar una alternativa terapéutica en patologías óseas, sin afectar el músculo.

**CL03. Estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas a través del Trabecular Bone Score**

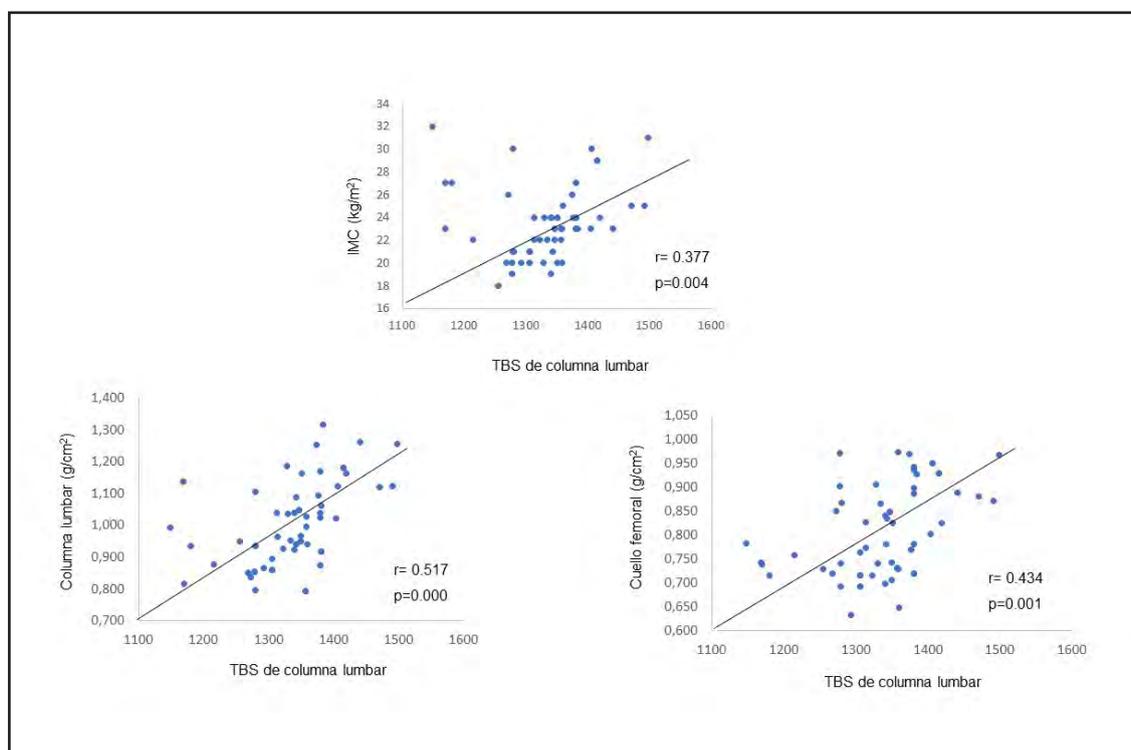
Mastaglia S<sup>1</sup>, Sarnacki E<sup>2</sup>, Sigal D<sup>2</sup>, Durante C<sup>2</sup>, Larreta de Santi P<sup>1</sup>, Gainotti R<sup>2</sup>, González D<sup>2</sup>, Bagur A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas. Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. CONICET. <sup>2</sup>Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

El TBS (del inglés trabecular bone score) es una herramienta innovadora que ha sido propuesta recientemente para la estimación del riesgo de fractura osteoporótica. Objetivo: evaluar la capacidad del TBS de estimar el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas, en forma independiente o en combinación con parámetros antropométricos, densitométricos y marcadores de remodelamiento óseo, de estimar el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas. Materiales y métodos: Población: mujeres sanas entre 45-55 años posmenopáusicas, sin terapia hormonal de reemplazo, medicación activa para el hueso o condición médica o medicación que afecte al tejido óseo. Se evaluó peso, talla e índice de masa corporal [IMC: peso/talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)]. La densidad mineral



ósea (DMO) de columna lumbar (L1-L4) y cuello femoral (CF) fue evaluada por el método absorciometría de rayos-X de energía dual [DXA (Lunar-Prodigy Advance)]. El TBS fue calculado con iNsign software, Versión 3.0.2.0. Se midieron en suero: osteocalcina (BGP; valor de referencia: 15-46ng/ml) como marcador de formación ósea y crosslaps sérico (CTXs; valor de referencia: 80-590ng/l) como marcador de resorción ósea, ambos por el método de ECLIA (electroquimioluminiscencia). El índice de remodelamiento óseo (IRO) se calculó con la siguiente fórmula:  $IRO: CTX / (343 + BGP / 23) \times 100$  (valor de referencia: 100-300). Análisis estadístico: se utilizó un procesador SPSS versión 26.0 (SPSS, Chicago, IL). El análisis descriptivo de las variables analizadas fue expresado en promedio  $\pm$  desvió estándar ( $X \pm DS$ ). La correlación entre TBS, DMO, IMC e IRO fueron analizadas a través de un test de Spearman. Se utilizó un modelo multivariado lineal para analizar la asociación entre las variables estudiadas. Una  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa. Resultados: Sesenta y dos mujeres con una edad promedio de  $52.3 \pm 2$  años (46-55) con un IMC  $23.4 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup> y tiempo de menopausia de  $5 \pm 2$  años fueron incluidas. Los valores promedio observados fueron: DMO de L1-L4  $1.005 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>, T-score: -1.5, CF  $0.808 \pm 0.09$ g/cm<sup>2</sup>, T-score: -1.5 y TBS  $1336 \pm 73$ . Cuando se analizó la tasa de remodelamiento óseo se observó un valor promedio de CTXs:  $706.46 \pm 277$ ng/l, BGP:  $29.3 \pm 8$  ng/ml e IRO:  $330 \pm 109$ . En la figura 1 se muestra las correlaciones significativas halladas entre TBS y los parámetros analizados. El análisis multivariado lineal mostró asociación únicamente entre DMO de columna lumbar y TBS [ $R^2=0.306$ ;  $p=0.01$ ]. Conclusiones: en esta cohorte de pacientes el TBS mostró ser un estimador de riesgo de fractura por fragilidad ósea dependiente de la DMO de columna lumbar. El TBS debería ser evaluado simultáneamente con la DMO para una mejor estimación del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas tempranas.



**Figura 1.** Correlación entre TBS, índice de masa corporal y densidad mineral ósea de columna lumbar y cuello femoral.

**CL04. Estudios in vitro de los efectos de extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*) sobre células progenitoras de médula ósea**

Wanionok NE<sup>1</sup>, Colareda GA<sup>2</sup>, Fernandez JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Centro de Investigaciones Científicas (CIC), Argentina;

<sup>2</sup>Farmacología-GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina.

La deficiencia estrogénica es la principal causa de osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Aunque la terapia de reemplazo hormonal ha resultado efectiva, posee muchos efectos adversos que generan incomodidad y rechazo, sumado a los efectos proliferativos mediados por el receptor  $\alpha$  estrogénico que exacerbaban el riesgo y determinan contraindicación en pacientes con cáncer de mama, endometriales u otras neoplasias dependientes de estrógenos. Los fitoestrógenos (FE2) son compuestos no esteroideos de origen vegetal con similitud estructural al 17- $\beta$ -estradiol y, son capaces de actuar como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs). Las inflorescencias de lúpulo (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae) contienen fitoestrógenos como las isoflavonas (genisteína y daidzeína) y los flavonoides prenilados (xanthohumol, isoxanthohumol y 8-prenilnaringenina (uno de los más potentes). Debido a que los estudios sobre sus efectos en la osteoporosis son escasos y controvertidos, en este trabajo nos proponemos estudiar el efecto de una tintura de lúpulo (LPL) sobre la diferenciación osteogénica (DO) y adipogénica (DA) de células progenitoras de médula ósea (CPMO) obtenidas del canal diafisario del fémur de ratas Sprague Dawley. Se realizó una proliferación a 24 y 48 hs en curva dosis respuesta para obtener la concentración óptima de extracto etanólico (de 70°) obtenido por maceración de polvo de inflorescencias de LPL para realizar los siguientes ensayos: -DO: luego de 14 días se evaluó la actividad de fosfatasa alcalina (ALP), depósito de colágeno tipo 1 (Col t1) y expresión de Col t1, Runx-2, Osteocalcina (Oc), RANK-L y Osteoprotegerina (OPG) usando  $\beta$ -actina como house keeping. -DA: luego de 10 días se evaluó el contenido de Triglicéridos (TG), actividad de Lipasa y tinción con Oil Red de los adipocitos y expresión de gen PPAR $\gamma$  y adiponectina usando  $\beta$ -actina como house keeping. Para evaluar posibles mecanismos de acción del extracto, algunos experimentos fueron realizados co-cultivando el LPL con PD98059 (10  $\mu$ M), el cual es un inhibidor de las vías MAP quinasa. En la tabla se pueden observar los resultados obtenidos expresados como % Control. En la proliferación, tanto a 24 como a 48 hs, encontramos que las concentraciones más altas resultan inhibir la proliferación, mientras que esta aumenta para las concentraciones más bajas, siendo la proliferación máxima con 100 ng/ml. Además, hemos encontrado que el efecto del extracto sobre la proliferación es inhibido por PD98059. Luego de definir la concentración en 100 ng/ml del extracto, se evaluó la diferenciación de las CPMO al linaje osteogénico con LPL con y sin PD98059. A los 14 días de incubación, encontramos que los marcadores de actividad osteogénica evaluados aumentan con la incubación del extracto de LPL mientras que disminuye el perfil osteoclastogénico y que este efecto puede ser prevenidos total o parcialmente (según el marcador evaluado) mediante la co-incubación con el inhibidor. En la diferenciación adipogénica de las CPMO hemos encontrado una disminución de los marcadores evaluados luego de 10 días de incubación de 100 ng/ml de extracto en cultivo. En conclusión, nuestros resultados in vitro han demostrado que un extracto de LPL puede aumentar la proliferación y favorecer la diferenciación osteogénica de las CPMO mediante mecanismos que involucran las vías de las MAPK, disminuyendo la capacidad de las células a diferenciarse a un fenotipo adipogénico.



Proliferación							
Concentración	Control (C)	1 mg/ml	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	100 ng/ml	10 ng/ml
24hs	100±2	76±2 §§	84±4 §§	91±1 §	115±6 §*	138±3 §	139±1 §*
48hs	156±3	82±3 §§	102±2 §§	142±2 §	176±5 §*	199±7 §§	175±4 §*
§§: p<0.01 vs C al mismo tiempo, §: p<0.05 vs C al mismo tiempo, *: p<0.05 vs 100 ng/ml							
Condición	Control (C)		100 ng/ml		100 ng/ml + PD98059		
48hs	100±2		127±2 §§		98±3		
§§: p<0.01 vs C y 100 ng/ml + PD98059							
Diferenciación Osteoblástica							
Condición	Control (C)		100 ng/ml		100 ng/ml + PD98059		
ALP	100±2		148±1 §§		98±2		
Col t1	100±3		152±2 §§		112±2 X		
Col t1/β actina	100±5		141±4 §§		92±4		
Runx-2/β actina	100±5		121±3 §		111±3 X		
Oc/β actina	100±4		115±2 §		93±6		
RANK-L/β actina	100±3		77±3 §§		88±2 X		
OPG/β actina	100±6		125±4 §§		106±2		
RANK-L/OPG	100±5		61±4 §§		75±2 XX		
§: p<0.05 vs C y 100 ng/ml + PD98059, §§: p<0.01 vs C y 100 ng/ml + PD98059, X: p<0.05 vs C, XX: p<0.01 vs C							
Diferenciación Adipogénica							
Condición	Control (C)			100 ng/ml			
Tinción Oil Red	100±4			89±1 §			
Actividad de Lipasa	100±3			78±6 §			
Triglicéridos	100±6			74±7 §			
PPARγ/β actina	100±4			31±2 §§§			
Adiponectina/β actina	100±3			78±1 §§			
§: p<0.05 vs C; §§: p<0.01 vs C; §§§: p<0.001 vs C							

### CL 05. Metformina oral previene la adiposidad de la médula ósea femoral inducida por un Síndrome Metabólico experimental

Lasalvia S, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Wanionok NE

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Fac Cs Exactas, UNLP, La Plata, Argentina

El Síndrome Metabólico (SM) se define como la confluencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular, y su tratamiento frecuentemente incluye al fármaco Metformina (MET). Aunque existe evidencia clínica conflictiva respecto de los efectos óseos del SM, hemos demostrado previamente que tratamientos cortos de 3 semanas con MET pueden prevenir efectos anti-osteogénicos inducidos por un SM experimental sobre células progenitoras de médula ósea (CPMO). El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del SM inducido por una dieta rica en fructosa y su tratamiento con MET del mismo tiempo de duración, sobre la capacidad adipogénica de las CPMO, como también la adiposidad medular en fémur. Se utilizaron 20 ratas Wistar machos jóvenes divididos en 4 grupos (n = 5): C (Control, sólo agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en agua de bebida), F (20% de Fructosa en agua de bebida) y FM (Fructosa+MET). Los tratamientos se continuaron por 5 semanas.

Post-eutanasia, se diseccionaron los fémures izquierdos y ambos húmeros. Estos últimos se utilizaron para generar cultivos primarios de CPMO. Una vez confluentes, estas células se sometieron a una inducción adipogénica (medio basal más 0.5mmol/L de 3-isobutil-1 metilxantina (IBMX), 1µM de dexametasona, y 200nmol/L de insulina). En todos los casos, a los 10 días se evaluó la actividad lipasa y la concentración de triglicéridos (TG). A su vez, con extractos del ARN total de las CPMO sometidas a 10 días de inducción adipogénica, se evaluó por RT-PCR la expresión génica de β-actina, Runx2 y PPARγ. Por otra parte, los fémures izquierdos se descalcificaron y procesaron para obtener cortes histológicos de 5µm correspondientes a la metafisis proximal del fémur izquierdo. Los cortes se colorearon con Hematoxilina-Eosina y se evaluaron histomorfométricamente con el fin de determinar el número de adipocitos por unidad de superficie de médula ósea. El análisis estadístico se realizó mediante el Test One Way ANOVA, con el posterior Test de Tukey; y los resultados se expresaron como % del grupo C +/- SEM (ver Tabla). Luego de 5 semanas de tratamiento, observamos que las ratas a las que se les indujo el SM mediante una dieta rica en fructosa (grupo F) presentaron una mayor adiposidad medular en la metafisis femoral proximal, y esto fue prevenido totalmente por el co-tratamiento con MET (grupo FM). Similarmente, en los ensayos realizados sobre CPMO se demostró un mayor contenido de TG en las células provenientes del grupo F, que fue parcialmente prevenido por el tratamiento con MET (grupo FM). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la actividad lipasa, ni en la relación de las expresiones génicas relativas Runx2/PPARγ evaluadas mediante RT-PCR. En conclusión, en nuestras condiciones experimentales, se demostró que el SM experimental inducido mediante una dieta rica en fructosa aumenta la adiposidad medular femoral y, en parte, la predisposición adipogénica de las CPMO. A su vez, esto es prevenido parcialmente por un co-tratamiento con MET.

<b>Ensayos en CPMO</b>			
<i>Actividad lipasa</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 26	93 +/- 2	92 +/- 5	100 +/- 4
<i>Concentración de TG</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 26	647 +/- 49 *,#	168 +/- 57	505 +/- 73 *,#
*: p<0.001 vs C; #: p<0.001 vs M			
<i>Relación Runx2/PPARγ</i>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 8	97 +/- 8	94 +/- 6	77 +/- 11
<b>Adiposidad medular</b>			
<b>Control</b>	<b>Fructosa</b>	<b>MET</b>	<b>Fructosa + MET</b>
100 +/- 15 \$	166 +/- 20	104 +/- 11 \$	84 +/- 10 \$\$
\$: p<0.05 vs F; \$\$: p<0.01 vs F			



**CL06. Alta frecuencia de efectos adversos de fase aguda con zoledronato: ¿Quién tiene más riesgo?**

Pineda SI, Longobardi V, Carballo MF, Esparza Ramírez M, Gorris R, Sandoval W, Padre NE, Abdala R, Jerkovich F, González Pernas M, Zanchetta MB.

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas y Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

El zoledronato (ZOL) es un tratamiento efectivo para varias enfermedades metabólicas óseas. La frecuencia de reacciones adversas de fase aguda (RFA) reportada en la literatura es muy variable (entre el 25 y 87%).

Objetivo: Describir la frecuencia de RFA después de la infusión de ZOL e identificar los factores de riesgo asociados.

En esta comunicación se describen los resultados de los primeros 15 meses de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional, para caracterizar los síntomas de fase aguda asociadas a ZOL. Se invita a participar a todos los pacientes que reciben una infusión de 5 mg de ZOL bajo protocolo institucional, por osteoporosis u otras osteopatías, y luego de dar su consentimiento, reciben 2 cuestionarios electrónicos, a los 3 y 7 días de la infusión.

Para el análisis de los resultados, los síntomas fueron divididos en: fiebre ( $T > 37^\circ$ ), musculoesqueléticos (MEs) (mialgia, artralgia, dolor de huesos), generales (malestar general, fatiga, dolor de cabeza, mareos, escalofríos), gastrointestinales (GIs) (dolor abdominal, náuseas, vómitos) y oculares (dolor, ojo rojo). La intensidad de cada síntoma se clasificó en una escala del 1 al 10. Se consideró "síntoma grave" si el paciente reportó intensidad  $\geq 8$ , interferencia con las actividades diarias, temperatura corporal  $\geq 37,8^\circ$  y/o respondió que no volvería a recibir ZOL en caso de ser necesario. Se evaluaron las siguientes variables: edad  $\geq 66$  años, sexo, número de infusiones, tabaquismo, uso previo de bisfosfonatos (BF) orales y uso de AINEs o paracetamol preventivos. Se realizó un análisis uni y multivariado.

De las 653 infusiones realizadas en el período analizado, 252 dieron su consentimiento y completaron al menos uno de los cuestionarios. La edad media fue de  $66,3 \pm 9$  años, 95% mujeres. El ZOL se administró por primera vez en 138 (55%) pacientes, 58 de los cuales habían recibido tratamiento previo (30 denosumab, 23 BF oral, 5 terapia anabólica). La frecuencia de RFA fue: al menos un síntoma 207 (82%), síntomas generales 173 (69%), MEs 156 (62%), GIs 70 (46%), fiebre 66 (43%), y oculares 30 (20%). En 101 (40%) los síntomas fueron considerados graves. Las asociaciones significativas entre los factores de riesgo y los síntomas se detallaron en la Tabla. La primera infusión de ZOL se asoció significativamente con una mayor probabilidad de tener síntomas generales, MEs, GIs, oculares y graves. También se asoció con mayor frecuencia de fiebre, aunque no significativa ( $p=0,063$ ). La edad avanzada se asoció con una menor probabilidad de desarrollar fiebre y síntomas graves. El uso de BF orales previo se asoció con menor probabilidad de fiebre y de síntomas MEs. El 91% de los pacientes respondieron que recibirán ZOL nuevamente.

Observamos una muy alta frecuencia de RFA, probablemente debido a una evaluación inmediata y exhaustiva. La primera infusión de ZOL fue el factor más importante asociado con prácticamente todos los síntomas y la gravedad de estos. El conocimiento de las posibles RFA después de ZOL y la información precisa a los pacientes, seguramente mejorará nuestra práctica clínica.

**Tabla.** Asociaciones significativas entre variables y RFA después de la infusión de ZOL. Se muestran solamente los resultados positivos.

<b>Análisis Univariado</b>			
<sup>a</sup> Test de Student; <sup>b</sup> Test Chi-cuadrado; <sup>c</sup> Test exacto de Fisher; <sup>d</sup> Test Mann-Whitney U			
<b>Variable</b>	<b>Resultado</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>
• Edad ≥ 66 años	Fiebre	0.007 <sup>b</sup>	0.44 (0.25-0.80)
• Previo BF oral	Fiebre	0.016 <sup>b</sup>	0.19 (0.04-0.83)
• Previo BF oral	Síntomas MEs	0.017 <sup>b</sup>	0.34 (0.13-0.84)
<b>Análisis Multivariado</b> (Regresión logística binaria)			
<b>Variable</b>	<b>Resultado</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>
• Primera Infusión	Síntomas Generales	0.003	2.42 (1.34-4.38)
	Síntomas MEs	0.030	1.88 (1.06-3.40)
	Síntomas Gls	0.008	2.59 (1.31-5.38)
	Síntomas Ocular	0.004	6.21 (1.76-21.8)
	Síntomas Severos	<0.001	3.42 (1.83-6.38)
• Edad ≥ 66 años	Síntomas Severos	0.005	0.95 (0.91-0.98)

**CL07. Estudios *ex vivo* de células progenitoras de médula ósea de ratas orquidectomizadas tratadas con estrógeno**

Streckwall LP<sup>1</sup>, Colareda GA<sup>2</sup>, Escudero DS.<sup>3</sup>, Diaz RG<sup>3</sup>, Fernández JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Centro de Investigaciones Científicas (CIC), Argentina

<sup>2</sup>Farmacología-GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina. <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Horacio E Cingolani”, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Las personas transgénero (TG) experimentan disforia de género debido a la incongruencia entre su identidad de género y el sexo que le fue asignado al nacer. Los objetivos de la terapia hormonal de afirmación de género (THAG) son alinear las características de un individuo con su identidad de género, siendo sus dos objetivos principales reducir los niveles de hormonas endógenas y caracteres sexuales secundarios no deseados y reemplazar los niveles de hormonas sexuales endógenas por las que serán administradas, usando los principios del tratamiento de reemplazo hormonal de personas con hipogonadismo. En 2014, en una entrevista de nuestro país, el 68% de las 452 mujeres trans dijeron haber realizado tratamientos hormonales donde, en más de la mitad de los casos, las hormonas fueron administradas de manera propia, mientras que en cerca del 20% las THAG fueron realizadas bajo supervisión de un profesional, dejando en evidencia una histórica falta de acceso a tratamientos seguros y supervisados de modificación corporal para personas trans, con consecuencias perjudiciales y riesgos desmedidos para su salud. En EEUU, se estima que la población TG representa un 0.5% del total, observándose un aumento de la misma en los últimos años, con el consecuente aumento en la demanda de servicios de salud. Los THAG han dejado de ser clandestinos, siendo estandarizados por los sistemas de salud de distintos



países, sin embargo, los efectos sobre los distintos sistemas corporales (adversos o no) aún no han sido profundamente estudiados. Uno de los efectos adversos de las mujeres trans causado por el tratamiento con estrógeno (Es) resulta ser problemas coronarios. Además, a pesar de ser conocidos los efectos del estrógeno sobre el metabolismo óseo, no se encuentran estudios de THAG sobre el potencial osteogénico de las células progenitoras de médula ósea (CPMO). En el presente trabajo estudiamos el efecto del tratamiento de Es administrado a ratas machos SHR en modelo transgénero simplificado. Brevemente, ratas de 3 meses de edad fueron gonadectomizadas bajo anestesia, luego de 2 meses de la cirugía a la mitad de ellas se les administró estradiol cipionato en aceite de maíz (10ug/0.2ml/rata cada 4 días simulando el incremento estrogénico en período estrol) vía SC y al grupo restante se le administró vehículo en idénticas proporciones y frecuencia, un tercer grupo de ratas sin orquidectomizar pero recibiendo vehículo se tomó como control, quedando conformados tres grupos: Control (C), Gonadectomizadas (G) y Gonadectomizadas + Estrógeno (GE).

Al tercer mes de la cirugía, las ratas fueron sacrificadas y sus húmeros disecados para obtención de CPMO para evaluar su capacidad de diferenciarse a osteoblasto (Ob) en medio osteogénico luego de 14 días, midiendo: actividad de fosfatasa alcalina (ALP), depósito de colágeno tipo 1 (Col t1) y expresión de Col t1 y Osteocalcina (Oc) y además el perfil osteoclastogénico (expresión de RANK-L y Osteoprotegerina (OPG)) usando  $\beta$ -actina como house keeping. En la tabla se pueden observar los resultados. Encontramos que las CPMO obtenidas de las ratas G presentan una menor capacidad de diferenciarse a Ob con un perfil osteoclastogénico mayor que las CPMO del grupo C y que estos efectos han sido revertidos parcial o totalmente con la administración de estrógeno. En conclusión, demostramos en nuestro modelo simplificado de ratas TG que la administración de estrógeno revierte el efecto de la falta de testosterona sobre las CPMO.

Diferenciación Osteoblástica			
Condición	Control (C)	Gonadectomía (G)	Gonadectomía + Estrógeno (GE)
Testosterona	100±26	19±2 §§§	21±1 §§§
ALP	100±6	13±3 §§§	82±6 #
Col t1	100±4	60±5 §§	93±2 #
Col t1/ $\beta$ -actina	100±3	80±2 §§	106±3
Oc/ $\beta$ -actina	100±4	88±3 §	103±4
RANK-L/ $\beta$ -actina	100±3	94±4	95±2
OPG/ $\beta$ -actina	100±6	75±3 §§	93±4
RANK-L/OPG	100±3	125±2 §§	102±3

§§§: p<0.001 vs C y GE; §§: p<0.01 vs C y GE; §: p<0.05 vs C y GE; #: p<0.05 vs C

#### CL08. Fuerza prensil de miembros superiores en población joven de la ciudad de Rosario

Brance ML, Tomat MF, Pistarelli MB, Panfili R, Rosa J, Rodriguez L, Robins I, Re C, Percudani J, Brun LR. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Entre los métodos para medir la fuerza muscular, la determinación de la fuerza prensil de miembros por dinamometría es uno de los estudios más difundidos por su simplicidad y su buena correlación con la fuerza de los miembros inferiores. Asimismo, es un parámetro considerado al momento del diagnóstico de sarcopenia según el consenso europeo (EWGSOP2, Cruz-Jentoft AJ 2019). Previamente hemos colaborado en un trabajo donde se pretendió estandarizar dicha medición donde se analizó la posible

variación de la determinación según horario del día (8 h vs. 16 h), posición (parado vs. sentado) y con o sin arenga (Abdala R et al, WCO-IOF-ESCEO 2023). En este trabajo nos planteamos como objetivo específico establecer valores de referencia de fuerza prensil de miembro superior de nuestra población en estudio como parámetro de la salud muscular. Para ellos se llevó a cabo un estudio descriptivo y observacional en mujeres y hombres de 18 a 40 años aparentemente sanos de la población general de la ciudad de Rosario. Como criterios de exclusión se consideraron patología focal en manos o antebrazos dominante, intervenido quirúrgicamente en los miembros superiores en los 12 meses previos, condiciones metabólicas o crónicas o utilización de medicación con efecto sobre el tejido musculoesquelético. La fuerza prensil se determinó con un dinamómetro hidráulico Baseline® previamente calibrado en posición sentada con el antebrazo a 90 grados y antebrazo en posición supina con arenga por parte del operador. Se realizaron 3 determinaciones del miembro dominante y 3 en el miembro no dominante con un descanso de 60 segundos entre cada una de ellas. Los datos descriptivos muestran como mediana (IC 95%) y las comparaciones entre grupos se analizaron con el test de Mann-Whitney (\* indica diferencias significativas entre mujeres y hombres). Se consideró diferencia significativa  $p < 0.05$ . Se incluyeron 359 individuos, 232 mujeres (64.6%) y 127 hombres (35.46%) entre 18 y 40 años de edad de la ciudad de Rosario. Edad: grupo completo: 21(21-21); mujeres: 21(20-21); hombres: 22(21-23);  $p=0.07$ . IMC: grupo completo: 23.2(22.6-23.7); mujeres: 22.6(22-23); hombres: 24.1(23.7-24.7); \* $p < 0.0001$ . Fuerza mano dominante (kg): grupo completo: 32(30-32); mujeres: 29(28-30); hombres: 44(42-45); \* $p < 0.0001$ . Fuerza mano no dominante (kg): grupo completo: 30(28-30); mujeres: 26(26-28); hombres: 42(40-45); \* $p < 0.0001$ . Por último, se observó una diferencia significativa en los valores de fuerza prensil entre el miembro dominante: 32(30-32) vs no dominante: 30(28-30) (\* $p=0.0033$ ). Se presentan aquí datos de valores de fuerza prensil de miembros superiores de una población joven de la ciudad de Rosario donde observamos mayor fuerza en hombres y en el miembro dominante. Estos datos son parte de un proyecto más amplio que pretende abordar la población  $\geq 18$  años en diferentes ciudades del país con el objetivo de establecer valores de referencia de fuerza prensil de nuestra población.

#### **CL 09. La contribución del área en el descenso de la densitometría del cuello femoral en mujeres adultas mayores: ¿un parámetro olvidado?**

Zelev LB<sup>1</sup>, Claus-Hermberg H<sup>1</sup>, Pozzo MJ<sup>1</sup>, Boffa S<sup>2</sup>, Lozano MP<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>2</sup>Servicio de Densitometría. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina

En la mujer, la curva de la densitometría mineral ósea (DMO) del cuello femoral (CF) experimenta un descenso marcado a partir de la perimenopausia por un lapso de cinco a ocho años debido a una activación de la remodelación ósea con un balance negativo, tendencia, que luego continúa, pero con menor intensidad. La DMO areal es el cociente de dos magnitudes físicas: la masa (contenido mineral óseo – CMO - gramos), en el numerador, y el área (A -cm<sup>2</sup>-), como denominador. Cambios en éstas en igual sentido, tienen efectos opuestos en la DMO. A lo largo de la vida las estructuras anatómicas esqueléticas tienden a expandirse por aposición perióstica. En la fase inmediatamente posterior a la perimenopausia, la remodelación con balance negativo aumentado conduce a una disminución de la masa ósea, pero no es tan conocido cual es la participación del aumento del área en la determinación de la DMO en el adulto mayor. Investigar esto último es el objetivo del presente estudio. Para tal fin se utilizaron los datos densitométricos del CF obtenidos de mujeres adultas mayores en un lapso mínimo de 10 años, lo que representa una proyección longitudinal de los parámetros.

Se evaluaron, durante un periodo de 6 meses (octubre 2022-abril 2023), mujeres de 75 años o más, que en el momento de efectuar una DMO de cadera tuvieran en la base del densitómetro de nuestro cen-



tro una DMO de 10 o más años antes. Se excluyeron por interrogatorio y revisión de historias clínicas a aquellas que habían recibido alguna forma de tratamiento osteoactivo. Según estos criterios se incluyeron 50 mujeres, que fueron divididas en 2 grupos según el cambio de la DMO entre el primero y segundo estudio supere o no el mínimo cambio significativo (MCS), que para nuestro equipo (Lunar Prodigy Advance y personal técnico) es de 2,7%: Grupo 1 cambio mayor a MCS (N: 38) y Grupo 2 cambio menor a MCS (N: 12). Análisis estadístico: Se aplicó el test T para las diferencias de mediciones repetidas de peso, talla y parámetros y magnitudes del CF: DMO, T score, Z score, CMO y A. Se estimó la contribución del aumento de A en el descenso de la DMO, expresado en porcentaje (%).

En el grupo 1, las diferencias de talla ( $-2,4 \pm 2,9$  cm), DMO ( $-0,0762 \pm 0,035$  g/cm<sup>2</sup>), T score ( $-0,64 \pm 0,34$ ), CMO ( $-0,260$  g) y A ( $0,122$  cm<sup>2</sup>) entre el 2° y 1° estudio fueron altamente significativas:  $p < 0,001$ . Las diferencias de peso y Z score no fueron significativas. El aumento de A contribuyó en la disminución de la DMO en 30 % ( $\pm 28$ ). El promedio de descenso de la DMO/año fue 0.057 % ( $\pm 0,55$ ). En el grupo 2 no hubo diferencias significativas en el peso ni en la DMO, si en la talla ( $-1,6 \pm 1,1$  cm), CMO ( $0,100 \pm 0,15$  g),  $p < 0,001$ , y A ( $0,088 \pm 0,094$  cm<sup>2</sup>),  $p = 0,028$ . En este último grupo los cambios en CMO (aumento) y A fueron muy inferiores al grupo 1, lo que explica que la diferencia de la DMO fuera inferior al MCS (TABLA). La trayectoria individual de la DMO del cuello femoral, durante 10 años en mujeres adultas mayores expone una reducción mayor al MCS en el 75 %, mientras que en el 25% la misma no varió. La disminución de la DMO es el resultado de disminución del CMO y del aumento del área, este último parámetro no considerado habitualmente en la interpretación de la DMO. Estos procesos ocurren simultáneamente, aunque con dinámicas distintas en cada paciente.

	1° ESTUDIO	2° ESTUDIO	Diferencia	p
<b>GRUPO 1 - Diferencia DMO &gt;2,7% - (N: 38)</b>				
Edad (años)	67,2 ± 3,2	78,8 ± 3,2	11,6 ± 1,5	<0,001
Peso (kg)	66 ± 14	66,7 ± 11,8	0,7 ± 11	NS
Talla (cm)	157 ± 6,5	155 ± 6,8	-2,4 ± 2,9	<0,001
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,840 ± 0,073	0,763 ± 0,076	-0,0762 ± 0,035	<0,001
T Score	-1,33 ± 0,61	-1,97 ± 0,55	-0,64 ± 0,34	<0,001
Z Score	0,20 ± 0,62	0,13 ± 0,56	-0,070 ± 0,3	NS
CMO (g)	3,93 ± 0,44	3,67 ± 0,44	-0,260 ± 0,17	<0,001
Área (cm <sup>2</sup> )	4,69 ± 0,30	4,81 ± 0,33	0,122 ± 0,12	<0,001
<b>GRUPO 2 - Diferencia DMO &lt;2,7% - (N: 12)</b>				
Edad (años)	67,4 ± 2,4	78,04 ± 1,6	10,6 ± 0,9	<0,001
Peso (kg)	65,8 ± 10,3	68,8 ± 12,8	3 ± 5,5	NS
Talla (cm)	155,1 ± 6	153,5 ± 6	-1,6 ± 1,1	<0,001
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,795 ± 0,08	0,800 ± 0,09	0,0070 ± 0,036	NS
CMO (g)	3,85 ± 0,61	3,95 ± 0,61	0,100 ± 0,15	<0,001
Área (cm <sup>2</sup> )	4,83 ± 0,31	4,91 ± 0,35	0,088 ± 0,094	0.028

#### **CL10. Efecto de un extracto de yerba mate sobre la viabilidad de células óseas en cultivo**

Sanz N, Buiatti F, Villarreal L, Velazquez A, Di Loreto VE, Plotkin LI, Brun LR.  
Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Varios fitoquímicos activos han sido identificados en extractos acuosos de *Ilex paraguariensis* (Yerba Mate, YM), entre ellos polifenoles, xantinas, saponinas, minerales y vitaminas. La cafeína, es una xantina que en alta concentración tendría un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea y se asocia a un mayor riesgo de fracturas en mujeres. Contrariamente, los polifenoles han demostrado efectos beneficiosos a nivel del tejido óseo en relación con su capacidad antioxidante. En estudios previos hallamos un incremento significativo en la proliferación de células preosteoblásticas y osteocitos cuando se las exponía a diferentes concentraciones de los componentes de la YM, indicando que los efectos positivos a nivel óseo podrían deberse, al menos en parte, al incremento en la viabilidad celular. Objetivo: analizar el efecto de un extracto acuoso de YM sobre la viabilidad en líneas celulares óseas en cultivo. Se utilizaron las líneas celulares osteoblástica (MC3T3-E1) y osteocítica (MLO-Y4). Las células se mantuvieron en estufa gaseada a 37 °C (Thermo scientific, USA) con una atmósfera húmeda con 5% de CO<sub>2</sub>. El medio de cultivo utilizado fue DMEM para las MC3T3 E1 y  $\alpha$ -MEM para las MLO-Y4 con un 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/estreptomina, y fue renovado cada 24-48 horas. Para diferenciar las células MC3T3-E1 a osteoblastos maduros se utilizó un medio osteogénico (DMEM suplementado con 10% suero fetal bovino, 50 ug/ml ácido ascórbico y 5 mM  $\beta$ -glicerofosfato). Para establecer si la diferenciación fue efectiva se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina y la concentración de proteínas a los días 1, 7 y 14. Las células de cultivo fueron expuestas a diferentes concentraciones de extractos acuosos de YM. Los extractos acuosos de YM se prepararon a partir de 0.1 g de un liofilizado que se diluyó para obtener una concentración final de 0.3 mg/ml de ácido clorogénico, uno de los principales componentes de la YM. La viabilidad celular se determinó agregando 10  $\mu$ l/pocillo del reactivo de proliferación (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche) en 100  $\mu$ l de células de cultivo (dilución 1/10) a 37 °C. Posteriormente se determinó la absorbancia a 420-480 nm. Los datos se expresan como media $\pm$ DE y se analizaron con ANOVA a un criterio de clasificación. \* p<0.05 indica diferencia vs controles. Se realizó una curva del cambio de absorbancia en el tiempo para comparar la actividad metabólica de las células tratadas respecto al control. Se detallan los resultados normalizados de los tiempos en los que empieza a notarse una diferencia significativa entre los grupos tratados y el control: MC3T3-E1 diferenciadas 5': Control 100 $\pm$ 43.45, YM 203.9 $\pm$ 122\*, YM+ 184.7 $\pm$ 60.3\*; MC3T3-E1 sin diferenciar 35': Control 100 $\pm$ 16.89, YM 115.4 $\pm$ 21.52\*, YM+ 120.8 $\pm$ 22.44\*; MLO-Y4 60': Control 100 $\pm$ 41.85, YM 123.10 $\pm$ 19.41\*, YM+ 123.6 $\pm$ 29.57\*. En conclusión, en todos los casos se observa que las células expuestas al extracto de YM presentan un incremento en el cambio de color antes que el control, pudiendo deberse a una mayor proliferación celular o bien a una mayor actividad por parte de las células.

#### **CL11. Alteraciones del catabolismo de la vitamina D asociadas a litiasis renal e hipercalcemia PTH no dependiente: a propósito de un caso clínico**

Plantalech LC<sup>1</sup>, Capotondo MM<sup>2</sup>, Ghezzi LM<sup>3</sup>, Schreck CM<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Endocrinología, Sección Osteopatías Metabólicas, <sup>2</sup>Nefrología y <sup>3</sup>Pediatría, Sección Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires

La presencia de litiasis e hipercalcemia con PTH inhibidas son un desafío diagnóstico. En los últimos años se ha descubierto que las mutaciones de CYP24A1 (24 alfa hidroxilasa) y SLC34A1 (co-transportador Na/Pi tipo 2a), promueven exceso de 25OHD y calcitriol por falla en el catabolismo en forma directa o indirecta (hipofosfatemia y descenso de FGF23), respectivamente. Las alteraciones bi-alélicas son res-



ponsables de la Hipercalcemia Idiopática de la Infancia (HII), enfermedad poco frecuente. Poco se conoce de formas heterocigotas de esta entidad.<sup>1</sup> Se presenta un paciente que ilustra esta alteración.

Caso clínico: Un varón de 27 años fue derivado para evaluar PTH normales bajas e inhibidas reiteradas. El paciente consultó a los 10 años por hallazgo de litiasis renal bilateral en una ecografía realizada por dolores abdominales difusos. Se detectó hipercalcemia por lo cual se inició tratamiento con dieta hiposódica, hipoproteica y tiazidas, magnesio. Se observó con los años persistencia de litiasis, Enfermedad Renal Crónica (ERC) grado 2, crisis de gota e hipercalcemia intermitente y leve. Fue medicado en los últimos años con tiazidas 6,12 mg, magnesio, citrato de potasio y alopurinol y litotricia. Antecedentes: astigmatismo, miopía, cirugía reparadora de tabique nasal. Madre con hipercalcemia y sin litiasis; cáncer de endometrio. Padre cáncer de laringe y ERC por cisplatino.

Examen físico: Constitución armónica. Talla 1.71 metros, peso 68 kg. Dentadura normal. Estudios complementarios: Laboratorio (Tabla): hipercalcemia, PTH normales y bajas, 25OH D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con valores normales altos. Creatininemia incrementada ERC 2, fosfatemias y fosfatasa alcalina normales: Relación 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/PTH=107.38 (vn ≤ 40)1. Imágenes: uroTAC Nefrolitiasis bilateral e imágenes quísticas. El Centellograma óseo, la TAC de abdomen y tórax y la DMO son normales. Se consideró posibles mutaciones de CYP24A1 por presentar hipercalcemia, litiasis, valores normales altos de 25OHD, relación 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> /PTH elevada, ausencia de hipofosfatemia y deformidades esqueléticas. Se excluyeron otras enfermedades asociadas a hipercalcemia PTH No dependientes. El estudio molecular de CYP24A1 mostró mutaciones en: A) Exón 2 variante c.428-430delAAG / alteración p. Glu143del /Heterocigota / Patogénico. B) Exón 8 c.999\_1006delCAGTCTAA / p. Ser334Valfs\*9 / Heterocigota/ aparente Patogénico. Ambas variantes se han descrito en HII tanto en estado homocigoto, como heterocigoto. Se interpreta que el paciente presenta una forma moderada de HII. Se inicia tratamiento con rifampicina con el objetivo de activar la vía alternativa catabólica de la vitamina D: CYP3A4. Es de interés considerar en el diagnóstico diferencial de hipercalcemias e hipercalcemias, PTH no dependientes, a las mutaciones de la enzima CYP24A1, que cataboliza a los metabolitos de la vitamina D, calcidiol y calcitriol.

1. Lenherr-Taube N, et al. Mild idiopathic Infantile Hypercalcemia. JCEM 2021; 106: 2915-2937

**Tabla.** Valores bioquímicos de un paciente con mutaciones de CYP24A1.

	2004	2012	2020-2021	2022
Calcemia vn: 8.5-10-5 mg%	9.7 / 9.5	10.4 / 9.8	10.1/10.6/10.7	11.9/10.9/10.7
Calcio iónico vn: 4.48-5.29 mg/dl		5.21	5.29/5.11	5.56/5.68/5.44
Calciuria vn < 300 mg/24 hs	350	650/700	250/350/720	457/389/360
Fosfatemia vn: 2.5-4.5 mg%	5.2/4.7 (4-7)	3.5/ 4.0	3.5/2.9	3,2/ 2.9/ 2.6
Magnesemia vn: 1.7-2.2 mg%	1.6/1.7	1.9/ 1.8	1.7/1.8	1.7/ 1.6/ 1.7
Creatininemia: vn 0.5-1,3 mg%	0,6	1.2	1,3/ 1,4/ 1.29	1.45/ 1,32
PTH: vn 14-77 pg/ml	15,2	13,3	11/3,2 /5,1	9.2/16.1/ 14.3
25OH vitD:vn > 30-80 ng/ml	62.5	56.3	59,1	53.1/47.8
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> : vn 19.9-79.0 pg/ml	-	-	-	59
Fosf alcalina vn:30-100 ui/ml	130 (160)	80	50/60	53/48
Creatininemia vn: 0.6-1,25mg%	0.6	1.25	1.45/ 1.25	1.40/ 1.32
Relación 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /PTH vn ≤ 40 pmol/L/pmol/l <sup>1</sup>	-	-	-	107,38
Enzima de convertidora de angiotensina vn: 22-70 U/L	-	-	-	23
Inmunolectroforesis de proteínas en sangre y orina	-	-	-	Normal
T4/TSH / Cortisol / ACTH Hemograma/hepatograma/ Proteinograma	-	-	-	Normal

### **CL12. Comparación clínica y bioquímica entre hiperparatiroidismo primario normocalcémico y el hiperparatiroidismo primario hipercalcémico**

Ramírez Stieben LA<sup>1,2,3</sup>, Brance ML<sup>1,2</sup>, Bedini I<sup>3</sup>, Pascual N<sup>3</sup>, Bolzán D<sup>3</sup>, Brun LR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas (UNR). <sup>2</sup>Reumatología y Enfermedades Óseas (Rosario). <sup>3</sup>Unidad de Tiroides y Paratiroides del Grupo Gamma

El hiperparatiroidismo primario (HPPT) es un trastorno endocrino común causado por la secreción excesiva de la hormona paratiroidea (PTH) y se asocia clásicamente con hipercalcemia. El HPPT puede estar relacionado con signos y síntomas de hipercalcemia, como cálculos renales, y con aquellos asociados con un exceso de PTH, como fracturas vertebrales y no vertebrales. El HPTP normocalcémico (HPPTN) se define como niveles elevados de PTH con calcemia normal, tras la exclusión de causas secundarias de elevación de PTH. Sin embargo, la definición exacta y la estrategia de manejo para el HPPTN siguen siendo motivo de controversia. El objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil clínico, bioquímico y densitométrico del HPTP en comparación con el HPPTN.

Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de HPTP desde 2022 hasta mayo de 2023. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los niveles preoperatorios de PTH, calcemia corregida (Ca) y calcio ionizado (iCa). Se excluyeron a pacientes con crisis hipercalcémica. Se utilizó el programa estadístico R 4.2.3. Las variables categóricas se analizaron con prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas se analizaron según normalidad homocedasticidad de varianzas. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0.05$ .

Se registraron 29 pacientes con HPTP, siendo 86.2% mujeres. Se excluyeron tres hombres que se presentaron con crisis hipercalcémica. Se incluyeron 26 pacientes en el análisis, siendo 16 con HPTP y 10 con HPPTN. La edad fue de  $61.58 \pm 12.22$  años, no variando entre los grupos. La PTH fue mayor en el grupo HPTP [140 pg/ml (99.75-159) vs 71.9 (54.82-75.650;  $p=0.007$ ], al igual que la Ca [11.16 mg/dl (10.87-12.03) vs 9.8 (9.73-9.98);  $p < 0.0001$ ]. La fosfatemia fue menor en el grupo HPTP [2.74 mg/dl (2.58-3.06) vs 3.63 (3.26-3.75);  $p=0.02$ ]. La calciuria y fosfaturia no variaron, pero la reabsorción tubular de fosfato fue significativamente menor en HPTP [79% (74-84) vs 86.45% (85.1-86.97);  $p=0.04$ ]. La tasa de filtración glomerular y la fosfatasa alcalina no mostró diferencias entre los grupos. La frecuencia de síntomas/signos no varió (81.2% vs 80%), litiasis renal (31.2% vs 20%), osteoporosis (37.5% vs 33.3%), fracturas por fragilidad (31.2% vs 37.5%). La densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (DMO-L) no varió ( $0.795 \pm 0.104$  vs  $0.807 \pm 0.046$ , T  $-2.51 \pm 0.96$  vs  $-2.32 \pm 0.49$ ), al igual que DMO de cuello femoral (DMO-CF) ( $0.638 \pm 0.166$  vs  $0.641 \pm 0.068$ ; T  $-2.1 \pm 1.0$  vs  $-1.7 \pm 0.5$ ), DMO de cadera total (DMO-CT) ( $0.703 \pm 0.123$  vs  $0.747 \pm 0.070$ , T  $-0.9 \pm 1.1$  vs  $-0.7 \pm 0.9$ ), y radio 33% ( $0.573 \pm 0.034$  vs  $0.575 \pm 0.02$ , T  $-1.9 \pm 0.5$  vs  $-1.9 \pm 0.4$ ).

El perfil bioquímico de los pacientes con HPPTN fue más leve en comparación con los pacientes con HPTP, con menores niveles de calcemia y PTH y mayores niveles de fosfatemia. Sin embargo, la presentación clínica del HPPTN no fue indolente, con una prevalencia similar de complicaciones óseas (baja masa ósea y fracturas) y renales.

### **CL13. Evaluación histomorfométrica de la tasa de crecimiento dentinario en ratas consumidoras de café durante la gestación y lactancia**

Aravena A<sup>1</sup>, Sanz N<sup>1</sup>, Villarreal L<sup>1</sup>, De Sogos A<sup>1</sup>, Mandalunis PM<sup>2</sup>, Brun LR<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Cs. Médicas, UNR. <sup>2</sup>Carrera de Especialización en Ortodoncia. Escuela de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Maimónides.

La técnica histomorfométrica de marcación con tetraciclina es un método que permite calcular la tasa de formación de tejidos mineralizados en un periodo de tiempo determinado. Esta droga es administrada 2



o 3 veces con un intervalo específico entre las dosis, uniéndose al calcio de las superficies en mineralización como el tejido óseo o el tejido dentinario. La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un alcaloide derivado de xantinas e identificado en el café o mate. Estimaciones actuales sugieren que la media de consumo de cafeína es de 165 mg/día. En Argentina el 50% del consumo de cafeína es a través del mate, seguido por el café (36%). La cafeína atraviesa la placenta y es transportada por la leche materna. Por lo tanto, su consumo por la madre debe ser considerado por sus posibles efectos sobre la salud fetal. Objetivo: Determinar la aposición de dentina en crías de ratas que hayan consumido cafeína durante la gestación y lactancia vs crías de ratas que no lo hayan hecho mediante histomorfometría dinámica. Se llevo a cabo un estudio en ratas hembras de la línea Sprague-Dawley de 5 semanas de edad que se dividieron aleatoriamente en 3 grupos (n=6/grupo): 1. Agua (grupo control), 2. Cafeína dosis baja (25 mg/kg), 3. Cafeína a dosis alta (50 mg/kg). Los grupos con cafeína recibieron una solución de cafeína ad libitum, durante la preñez (21 días) y se continuó hasta el día 38 de vida de las crías. A las crías se les suministro 3 dosis de tetraciclina (tetracycline hydrochloride) 10 mg/kg a los días 14, 22 y 30 de vida. Al día 38 de vida se sacrificaron y se obtuvieron las hemimandíbulas, que fueron incluidas en metilmecacrilato para posteriormente obtener los cortes histológicos de un espesor de 100 µm con el uso de una sierra de baja velocidad (Isomet). Por cada grupo se obtuvieron 10 muestras (n=10). Se realizaron las microfotografías con un aumento x20 de la región de la dentina coronal correspondiente a la zona adyacente a la unión amelocementaria distal del primer molar. Con un macro específico de un software de análisis de imágenes (Image J, NIH) se realizaron mediciones de distancias entre las tres marcaciones realizadas con tetraciclina a lo largo de 50 µm en cada marca. La distribución de los datos se analizó con el test de D'Agostino & Pearson. La comparación entre los grupos se hizo mediante test de ANOVA y test de comparación múltiple de Tukey. Los datos se expresan como media±DS. Se consideró significativo a p<0.05. Se observó un incremento significativo en la aposición de tejido dentinario en la medición (µm) correspondiente al último intervalo administrado (día 30 a 38) en ambos grupos que recibieron cafeína versus el control (GC: 813.8±122, C: 1698±117.4\*, C+: 1555±128.1\*; p<0.01); sin diferencias entre ambos grupos que recibieron cafeína. Para el resto de los intervalos si bien se apreció la misma tendencia, no hubo diferencia significativa (p>0.05). La cafeína administrada durante la gestación y lactancia mostró un incremento en la aposición de tejido dentinario de las crías, sugiriendo esto una mayor producción de matriz de dentina por parte de los odontoblastos. Estos datos son consistentes con resultados de estudios previos biomecánicos donde se observó un incremento significativo de los parámetros de rigidez, punto de fractura y fuerza máxima soportada en las mandíbulas de las crías suplementadas con cafeína.

#### **CL15. Impacto del tratamiento con teriparatide en el dolor y en la calidad de vida en pacientes con osteoporosis postmenopáusica en la vida real**

García ML, Mumbach AG, Santagada J, Speroni R, Otero MJ, Segarra AE, Paredes MS  
Servicio de Endocrinología Sanatorio Dr Julio Méndez, CABA

Las fracturas por fragilidad (FF) son la consecuencia más temida de la osteoporosis (OP), éstas implican un aumento de la morbilidad (dolor, discapacidad, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)), la mortalidad y en el riesgo de nuevas fracturas, lo que conlleva implicancias clínicas, sociales y económicas. Objetivo Evaluar la aparición de nuevas FF, calidad de vida y evolución del dolor de espalda durante el tratamiento con teriparatide en mujeres posmenopáusicas (MPM) con OP severa y /o establecida. Estudio observacional prospectivo en MPM con osteoporosis severa y/o establecida bajo tratamiento con teriparatide en la práctica clínica. Se evaluaron con intervalos de 6 meses durante 24 meses: 1. Aparición de nuevas FF, 2. CVRS mediante cuestionario validado EuroQol-5 (EQ-5D-5L) que comprende cinco dimensiones de salud: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión; y cada

dimensión comprende cinco niveles: sin problemas, con problemas leves, moderados, severos y extremos. Con una escala visual análoga (EVA) se valoró del 0 al 100 el estado de salud. Gravedad del dolor de espalda se evaluó utilizando la escala de calificación numérica del dolor de espalda (NRS). Los pacientes calificaron el peor dolor y el dolor promedio experimentado en las 24 h anteriores a la consulta en una escala de 0 a 10. Se realizó Shapiro-Wilk para testear la distribución de variables. Se describen las variables utilizando mediana y rango intercuartil (IQR). Se efectuaron test no paramétricos para variables dependientes. El software fue Stata18.0. Resultados 18 mujeres con una mediana de 71 años IQR:11, IMC: 26.5 IQR:7. 88% con antecedentes de FF previas, 50% en al menos un sitio, siendo predominantes fracturas vertebrales 72%, 59% no vertebrales. 50% de las mujeres >66 años presentaron >2 FF vertebrales. El coeficiente de correlación de Spearman arrojó una Rho de 0,6 entre dificultad para la movilización basal y el número de FF vertebrales. Durante el tratamiento, 1 paciente presentó FF. En el análisis de CVRS el cambio en EQ-5D-5L mostró mejoras estadísticamente significativas en 4 de 5 ítems (excluyendo malestar/dolor) durante el tratamiento en comparación con el inicio, mientras que la EVA no presentó cambio significativo. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el cambio medio desde el inicio en el NRS del peor dolor de espalda ( $p=0.02$ ). (Tabla). Tomando en consideración que en los próximos años la mayoría de las FF ocurrirán en los países en desarrollo, es importante tomar medidas y estrategias preventivas que disminuyan el impacto de la OP y las FF sobre la calidad de vida. Estos resultados brindan datos sobre la efectividad en la vida real del teriparatide y son consistentes con otros estudios que muestran una reducción de las fracturas después del tratamiento, mejoría de la intensidad del dolor y de la calidad de vida. La mejoría de la intensidad del dolor sin mejoría del valor promedio, ni del ítem dolor/malestar del EQ-5D-5L podría tratarse de un sesgo por subjetividad, en la medida que luego del cuestionario dirigido los pacientes comenzaron a dimensionar más su dolor y malestar. Este análisis debe interpretarse en el contexto del tamaño muestral y el diseño no controlado de este estudio observacional.

RESULTADOS CALIDAD DE VIDA POR EQ5D5L - EVA Y DOLOR		basal	12 meses	24 meses	P
<b>Dificultad Movilidad</b>	Leve	17%	27%	38.5%	<b>0.03</b>
	Moderada	28%	13%	0	
	Grave	22%	13%	15%	
	No puede	0	0	0	
<b>Dificultad Cuidado personal</b>	Leve	33%	40%	38%	<b>0.031</b>
	Moderada	11%	0	7%	
	Grave	0	13%	7%	
	No puede	0	0	0	
<b>Dificultad Actividades cotidianas</b>	Leve	22%	27%	23%	<b>0.041</b>
	Moderada	17%	0	7.7%	
	Grave	17%	33%	23%	
	No puede	6%	0	0	
<b>Dolor/Malestar</b>	Leve	17%	20%	30%	<b>0.15</b>
	Moderada	22%	13%	15%	
	Grave	22%	27%	31%	
	Extremo	11%	0	0	
<b>Ansiedad/depresión</b>	Leve	-	27%	15%	<b>0.016</b>
	Moderada	33%	20%	31%	
	Grave	22%	20%	7.6%	
	Extremo	0	0	0	
<b>Escala numérica de salud (%)</b>		72.5%(30)	80% (37.5)	80% (30)	<b>0.14</b>
<b>Intensidad de dolor max (0-10) mediana (IQR)</b>		6 (7)	3 (4)	4 (3)	<b>0.02</b>
<b>Intensidad dolor promedio (0-10)mediana (IQR)</b>		3 (4)	2 (3)	1 (2)	<b>0.12</b>



### **CL16. Efecto extraóseo del bisfosfonato alendronato sobre el tejido adiposo en obesidad e hipoestrogenismo**

Cutini PH, Cepeda SB, Sandoval MJ, Arriola AM, Massheimer VL.

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), CONICET - Universidad Nacional del Sur (UNS), Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, Bahía Blanca, Argentina.

La obesidad es una enfermedad crónica y progresiva en la cual la expansión del tejido adiposo juega un rol determinante, generando estrés oxidativo y un perfil inflamatorio. El estrés oxidativo involucra un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno, productos del metabolismo celular normal que, si bien en concentraciones fisiológicas exhiben acciones beneficiosas en sistemas de señalización celular, una sobreproducción de las mismas tiene consecuencias nocivas para las células, como daño en el ADN, envejecimiento celular y acción cancerígena. A su vez, el aumento de la masa de tejido adiposo, genera un desequilibrio en la producción de adipocinas proinflamatorias que conduce en última instancia a la desregulación de procesos metabólicos en diversidad de tejidos. Los bisfosfonatos son fármacos de uso habitual para el tratamiento de enfermedades asociadas a la pérdida de masa ósea, como la osteoporosis postmenopáusica. Si bien la acción primaria de los bisfosfonatos es a nivel óseo, también se han reportado efectos en otros tejidos. Sabiendo que el sobrepeso y la obesidad representan condiciones asociadas a la menopausia, en este trabajo investigamos el impacto del bisfosfonato alendronato (ALN) sobre el tejido adiposo en un modelo de obesidad e hipoestrogenismo. Para ello se utilizaron ratas Wistar ovariectomizadas bilateralmente (OVX) y alimentadas con una dieta de alto contenido en grasas (27%). Se aisló el tejido adiposo retroperitoneal (40-60 mg) y se trató *in vitro* durante 18 horas con ALN 5  $\mu\text{M}$ , mientras que el grupo control recibió solamente tratamiento con vehículo (buffer PBS, pH 7.2-7.4). Finalizado el tiempo de tratamiento, se tomaron alícuotas del medio de cultivo y se midieron los niveles de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) por fluorimetría y los niveles de leptina empleando un kit de ELISA (R&D Systems, Inc.). La producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) se midió luego de homogeneizar el tejido utilizando un método colorimétrico. Los resultados obtenidos demostraron que la incubación del tejido adiposo con ALN indujo una reducción significativa en los niveles de  $\text{H}_2\text{O}_2$  con respecto al control ( $2729 \pm 427$  vs  $1639 \pm 92$  nmol  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{mg}$  de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.002$ ). Se observó además que el tratamiento con el bisfosfonato inhibió significativamente la producción de TBARS ( $2468 \pm 268$  vs  $2182 \pm 426$  nmol MDA/g de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.0001$ ). Los efectos antioxidantes de ALN también se observaron en tejido adiposo proveniente de ratas OVX alimentadas con una dieta normal (4% grasa), tanto en los niveles de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (41% de inhibición con respecto al grupo control,  $p < 0.0005$ ) como de TBARS (53% de inhibición con respecto al grupo control,  $p < 0.0001$ ). Al estudiar el efecto de ALN sobre la síntesis de leptina, se demostró que el bisfosfonato redujo notoriamente la producción de la adipocina en comparación con el grupo control ( $11.1 \pm 1.57$  vs  $7.79 \pm 1.18$  pg/mg de tejido, control vs ALN respectivamente,  $P < 0.0025$ ). Cabe remarcar que los niveles séricos de leptina en ratas OVX obesas fueron marcadamente superior que aquellos detectados en ratas OVX normopeso (122% sobre el control,  $p < 0.001$ ). Los resultados presentados evidencian una nueva acción extraósea del ALN a través de un efecto directo sobre el tejido adiposo reduciendo el estrés oxidativo y la producción de leptina.

### **CL18. Diferencias entre TBS y HR-pQCT en un grupo de pacientes con acromegalia**

Gonzalez Pernas MS, Tubert G, Katz D, Clifton Goldney D, Slavinsky P, Danilowicz K, Jerkovich F, Longobardi V, Sesta M, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

Las guías clínicas sugieren realizar RX y DXA de columna en pacientes acromegálicos debido a la alta prevalencia de fracturas vertebrales (FVx) en esta población. El deterioro de la microarquitectura ósea trabecular

y cortical podría explicar mejor la aparición de estas fracturas. Se diseñó un estudio prospectivo para describir la calidad ósea y muscular en un grupo de pacientes con acromegalia. El objetivo de este análisis transversal fue describir las características basales de las primeras pacientes mujeres incluidas.

Se evaluaron las características clínicas, la DMO y el TBS medidos por DXA (columna y cadera), la microarquitectura ósea por HR-pQCT y RX de columna o VFA. Los resultados de HR-pQCT se compararon con una población control. Un valor normal de IGF-1 sin tratamiento se definió como remisión, enfermedad controlada con valor normal de IGF-1 bajo tratamiento y enfermedad activa con valores elevados de IGF-1.

Las primeras 22 mujeres fueron incluidas para este análisis; la mediana de edad fue 57 años (23-84). Solo 4 pacientes eran premenopáusicas. En cuanto al estado de acromegalia: 5 estaban en remisión, 13 con enfermedad controlada y 4 activas. Ninguna de los pacientes refirió antecedentes de FxV. Se diagnosticaron 4 FxV en 2 pacientes. Los valores medios de DXA estuvieron dentro del rango normal de la siguiente manera: LS  $1.230 \pm 0.197 \text{ g/cm}^2$ , TS  $0.3 \pm 1.6$ , ZS  $1 \pm 1.8$ ; FN  $0.942 \pm 0.157 \text{ g/cm}^2$ , TS  $-0.7 \pm 1.2$ , ZS  $0.4 \pm 1.2$ . Un paciente tenía osteoporosis y 5 pacientes con osteopenia. El valor medio de TBS fue de  $1,398 \pm 0,113$  dentro de la normalidad. Solo 4 pacientes reportaron valores por debajo del rango normal, pero muy cerca del límite de la normalidad (0,8 LSN). En la mayoría de los pacientes se encontró un deterioro importante de los parámetros trabeculares: la DMO total fue superior a la esperada, a expensas de un aumento de la densidad cortical que enmascara la disminución del volumen trabecular y de la densidad ósea, principalmente por disminución del grosor trabecular (tabla 1). Los pacientes con FxV mostraron valores TBS normales (1.365; 1.491) y valores anormales de parámetros trabeculares (Radius Tb.BMD: 79, 111; Tb.BV/TV: 6.6, 9.3 – Tibia Tb.BMD: 99,89; Tb. BV/TV: 8.3, 7.4) en el análisis HR-pQCT.

En este informe preliminar, aunque los valores de DMO y TBS por DXA estaban dentro del rango normal, el impacto en la microarquitectura del hueso trabecular fue mucho más grave de lo esperado. Se encontró compromiso óseo trabecular significativo con indemnidad del compartimiento cortical tanto en el radio como en la tibia. Específicamente en pacientes con FxV, el TBS medido por DXA no identificó compromiso trabecular y si fue evidenciado por HR-pQCT.

**Tabla 1.**

	Radio	% diferencia de VN	Tibia	% diferencia de VN
<b>Dens T (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 330 Post-M: 254	311 ± 162	+19	<b>Dens T (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 318 Post-M: 240	267 ± 65 +6
<b>Dens Cort (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 904 Post-M: 804	880 ± 57	+5	<b>Dens Cort (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 928 Post-M: 806	880 ± 50 +5
<b>Esp Cort (mm)</b> Pre-M: 0.8 Post-M: 0.57	0.8 ± 0.3	+27	<b>Esp Cort (mm)</b> Pre-M: 1.23 Post-M: 0.88	1.2 ± 0.3 +30
<b>Dens Trab (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 160 Post-M: 123	112 ± 31	-15	<b>Dens Trab (mg HA/cm<sup>3</sup>)</b> Pre-M: 169 Post-M: 137	116 ± 34 -23
<b>Vol Óseo Trab (%)</b> Pre-M: 13.4 Post-M: 10.3	9 ± 3	-16	<b>Vol Óseo Trab (%)</b> Pre-M: 14.1 Post-M: 11.4	9.7 ± 3 -23



<b>Nro T (1/mm)</b> Pre-M: 1.71 Post-M: 1.44	1.54 ± 0.40	+2	<b>Nro T (1/mm)</b> Pre-M: 1.60 Post-M: 1.42	1.42 ± 0.45	-2
<b>Grosor T (mm)</b> Pre-M: 0.08 Post-M: 0.07	0.06 ± 0.01	-16	<b>Grosor T (mm)</b> Pre-M: 0.09 Post-M: 0.08	0.07 ± 0.01	-16

Pre-M: pre-menopáusica; post-M: post-menopáusica; VN: valores normales; Dens T: densidad total; Dens Cort: densidad cortical; Esp Cort: espesor cortical; Dens Trab: densidad trabecular; Vol Oseo Trab: volumen óseo trabecular; Nro T: número de trabéculas; Grosor T: grosor trabecular

(\*) Boutroy S. y col. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. JCEM. Dec 2005, 90(12):6508-6515.

### CL19. Experiencia de 12 meses con romosozumab: un estudio descriptivo de la vida real

Lopacsek N, Pingel J, Gonzalez Pernas MS, Garibaldi P, Longobardi V, Conejos L, Slavinsky P, Sosa S, Sarli M, Sesta M, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

Las guías recientes recomiendan romosozumab (ROMO) como terapia para mujeres con un riesgo muy alto de fractura, incluidas aquellas con un puntaje T muy bajo (<-3.0), alta probabilidad de fractura por FRAX o fracturas vertebrales múltiples. ROMO estuvo disponible en Argentina en agosto de 2021. Este estudio tiene como objetivo describir las características iniciales y los resultados a los 12 meses de las primeras 10 mujeres posmenopáusicas que completaron el tratamiento con ROMO.

Metodología: Estudio prospectivo para evaluar características clínicas y densitométricas (columna vertebral, cadera y radio), salud muscular (rendimiento, agarre manual (HG), IMME por DXA), RX de columna, fatiga (FACIT), microarquitectura ósea por HR-pQCT y biomarcadores óseos. Este análisis transversal parcial incluye evaluación clínica, de DMO, de calidad muscular y de fractura vertebral de las primeras 10 mujeres posmenopáusicas que completaron 12 meses de tratamiento con ROMO hasta abril de 2023.

La población de estudio tiene una mediana de edad de 76 años (54-82) y todos tenían antecedentes de fracturas: muñeca (1), cadera (1) y vertebral (9 (17 FxV)). La mitad presentaba dos o más fracturas vertebrales, y todos ellos con riesgo inminente de fractura. El 30% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, mientras que el resto había recibido uno o más fármacos: 70% bisfosfonatos, 20% tratamiento secuencial (teriparatida-denosumab); la duración media del tratamiento fue de 11,2 años. Los valores densitométricos basales (T-Score) reflejaron osteoporosis: LS -3, FN -2.2 y TH -2.3. Después de 12 meses de tratamiento con ROMO, hubo aumentos significativos en la DMO en todos los sitios medidos: 12,9 % LS, 3,6 % FN y 3,4 % TH. La puntuación TS media final fue -2,3 en LS, -2,1 FN y -2 TH (p=0,03, p=0,02). No se reportaron nuevas fracturas en estos pacientes. Los valores basales medios de HG, sit-stand (SS) e IMME fueron: 14 ± 2 kg, 12 ± 2 s y 6,1 ± 0,9 kg/m<sup>2</sup>. Se observó una mejora significativa en las pruebas de fuerza muscular con 12 meses de tratamiento: HG 16,6±3kg (+18,5%), SS 9,8±3s (-18%) (p=0,04).

Más allá de las limitaciones del uso de nuevos tratamientos osteoactivos en la vida real, en este estudio mostramos que los resultados son similares a los reportados en estudios pivotaes. El tratamiento con ROMO puede mejorar eficazmente la DMO en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de muy alto riesgo. También parece tener un efecto positivo sobre la masa muscular, sin embargo se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

## **CL20. Análisis de una población de pacientes con fractura de cadera en Argentina**

Tibaldo MC, Giordano S, González Pernas M, Longobardi V, Zanchetta MB

IDIM, Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas

La fractura de cadera (FC) representa una importante comorbilidad especialmente en pacientes ancianos. El antecedente de osteoporosis es uno de los factores de riesgo más importantes, sin embargo, su definición por densitometría únicamente sería insuficiente para la valoración de este riesgo. Los objetivos del estudio fueron describir las características clínicas y factores de riesgo asociados a FC en una población local.

Metodología: Estudio retrospectivo descriptivo de una población de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FC evaluados en el Instituto de Investigaciones Metabólicas de Buenos Aires, Argentina, durante el período 2012-2022. Se excluyeron FC secundarias a neoplasias, accidentes de tránsito o fractura femoral atípica y embarazadas.

Se incluyeron 80 pacientes con FC, de las cuales 77 (96.3%) fueron en mujeres, la media de edad fue 73.7 años (rango intercuartil 25-75%: 66-80 años). El sitio más frecuente fue el cuello femoral (n=74, 92.5%), y del lado izquierdo (n=44, 55%). Del total de pacientes, 31 (38.8%) tenían antecedente de fractura ósea previa, de ellos 20 (64.5%) más de una. Los sitios de fractura ósea previa más frecuentes fueron vertebral (n=14, 45.2%), muñeca (n=12, 38.7%) y cadera (n=8, 25.8%). Las FC ocurrieron secundario a caída de propia altura en 70 (87.5%) casos, de los cuales 41 (58.6%) fueron en domicilio. La mayoría de las FC ocurrieron en otoño (n=28, 35.4%) seguido de primavera (n=22, 27.8%) y verano (n=19, 24.5%). Se han realizado en el período peri FC densitometría de hueso trabecular 62 pacientes (de los cuales 41.93% eran en rango de osteoporosis y 37.1% osteopenia) y de hueso cortical 54 pacientes (de los cuales 50% eran en rango de osteoporosis y 48.1% osteopenia). Del total de pacientes 44 (55%) habían recibido previamente tratamiento para osteoporosis. Los tratamientos utilizados por estos pacientes fueron en 36 (81.8%) bifosfonatos, 12 (27.3%) con denosumab y 1 (2.3%) teriparatide. Se produjeron 17 FC estando en tratamiento. El tiempo de utilización previa de bifosfonato fue de 44.7 meses (rango intercuartil 25-75% 13.5-60 meses).

La mitad de nuestros pacientes tenían antecedentes de osteoporosis de cadera y cerca de un tercio estaban en tratamiento en el momento de la fractura. El principal mecanismo de FC fue la caída desde su propia altura en casa. Es fundamental estudiar en detalle este grupo de pacientes para detectar aquellas características que nos permitan prevenir este tipo de fracturas en el futuro.

## **CL21. Efecto de la suplementación con calcio durante la preñez sobre las propiedades biomecánicas óseas en ratas Wistar Kyoto**

Villarreal L, Velázquez A, Diaz Baclini P, Tourn NB, Di Loreto VE, Brun LR, Belizan J, Lombarte M.

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

Durante el embarazo y la lactancia el requerimiento de Ca para el crecimiento óseo fetal y del neonato se satisface principalmente mediante aumentos en la absorción de Ca y remodelado óseo materno. Se sabe que el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) materna disminuyen durante la lactancia, particularmente en la columna lumbar y la cadera. Se ha demostrado que los cambios en el CMO y la DMO durante el embarazo y la lactancia son independientes de la ingesta de Ca y que el mineral óseo materno se repone luego de la lactancia. Existen fuertes recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la suplementación con Ca durante el embarazo para prevenir la aparición de los trastornos hipertensivos del embarazo. No obstante, esta recomendación ha experimentado detracciones ya que se han encontrado resultados contradictorios sobre los efectos óseos de esta suplementación con Ca durante el embarazo. Por lo tanto,



el objetivo de este trabajo consistió en estudiar los cambios inducidos por la suplementación con Ca durante la preñez en las propiedades biomecánicas de los huesos de animales adaptados a una dieta hipocálcica. Para cumplir con el mismo se utilizaron ratas Wistar Kyoto, hembras, de 5 semanas de edad que fueron asignados aleatoriamente a los grupos experimentales (n=6 por grupo). A 12 animales se les administró dieta deficiente en Ca (0.3% Ca) durante 4 semanas (período de adaptación al bioterio y a la dieta), luego se procedió con el apareamiento y se dividieron los animales en los siguientes grupos experimentales:

- **Control:** dieta con 0.3 % de Ca durante todo el tiempo que duró el experimento.
- **Suplemento:** luego de recibir dieta con 0.3 % de Ca durante 4 semanas, se les administró dieta con 1.2 % de Ca desde el apareamiento hasta el nacimiento de las crías y finalmente volvieron a recibir dieta con 0.3 % de Ca hasta el final del experimento.

Al nacimiento, el número de crías se homogeneizó entre las madres de un mismo grupo a 6 crías por madre. Luego del destete se practicó la eutanasia y se obtuvieron los fémures y las vértebras lumbares que se conservaron a -80°C para su posterior análisis. Se evaluó la resistencia ósea en el fémur derecho (ensayo de flexión a tres puntos) y en las vértebras (ensayo de compresión) considerando los siguientes parámetros: fuerza de fractura, fuerza máxima soportada, rigidez del hueso, energía absorbida y módulo de Young no hallando diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados (t-Student  $p>0.05$ ), Tabla 1. Por lo tanto, podemos concluir que la suplementación con Ca durante la preñez no modificó las propiedades biomecánicas de los huesos de ratas adaptadas a una ingesta deficiente de Ca.

**Tabla 1.** Parámetros biomecánicos. Se muestran los resultados del ensayo de flexión a 3 puntos y compresión vertebral. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (t-Student,  $p>0.05$ ).

	Variable/Grupo	Control	Suplemento
Flexión a tres puntos	Fuerza de Fractura (N)	85.69±2.08	82.79±5.34
	Fuerza Máxima (N)	91.12±2.76	88.03±4.32
	Rigidez (N/mm)	395.76±26.25	362.35±20.43
	Energía Absorbida (mJ)	48.42±8.79	43.78±4.68
	Módulo de Young (Mpa)	5366.14±480.81	4409.95±200.18
Compresión Vertebral	Fuerza de Fractura (N)	82.94±8.04	74.86±5.95
	Rigidez (N/mm)	202.36±18.99	156.26±10.47
	Energía Absorbida (mJ)	68.97±11.14	64.25±10.17

## CL22. Utilidad de fosfatasa alcalina ósea y PTH intacta como marcadores de remodelado óseo en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT)

Dionisi MP<sup>1</sup>, Porta D<sup>1</sup>, Fernandez P<sup>2</sup>, Douthat W<sup>2</sup>, Rivoira MA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FCM, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Hospital Privado Universitario de Córdoba (HPUC), Córdoba, Argentina.

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) representan el trabajo de osteoblastos y osteoclastos. La producción de osteoide se identifica en la producción de fosfatasa alcalina ósea (FAL ósea), osteocalcina (OC) y N-propéptido del procolágeno I (PINP). La eliminación de la matriz orgánica del hueso después de la digestión enzimática es reflejada por la producción de fragmentos de la degradación de colágeno tipo I (N y C telopéptidos del colágeno tipo I) y por la liberación de la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente tipo 5b (TRACP5b). El FGF23 refleja la actividad de los osteocitos. En la actualidad las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sugieren a la biopsia y la histomorfometría óseas, como los gold standard para el diagnóstico de

la enfermedad ósea en la ERCT. Sin embargo, son técnicas invasivas y de alto costo. Por el contrario, si bien la precisión diagnóstica de los MRO para la identificación de diferentes tipos de osteodistrofia renal es menor que el análisis histomorfométrico de una biopsia ósea, la evidencia todavía es escasa. Los MRO demuestran ventajas en la práctica clínica por ser menos invasivos, pero dado que algunos presentan eliminación renal, todavía no existen recomendaciones con respecto a su uso en los pacientes con ERCT. En efecto, la FAL ósea, PINP y TRACP5b no se excretan por orina, mientras osteocalcina, telopéptidos se ven fuertemente afectados por la reducción del filtrado glomerular. El objetivo de este estudio por lo tanto fue la identificación del MRO con mejor reflejo de la calidad ósea en esta población. Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron 101 pacientes con ERCT del HPUC de mayo del 2019 a diciembre del 2020. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado antes de ingresar al estudio. Se determinaron albúmina, calcio total, fósforo, PTH, 25(OH) vitamina D, FAL ósea, osteocalcina, telopéptidos y FGF23. Se evaluó la DMO mediante densitometría ósea. Para identificar el parámetro de MRO para recambio óseo se realizó una prueba diagnóstica de sensibilidad y especificidad mediante el análisis de curvas ROC (Receiver operating characteristic curve). En la tabla se muestran las características de los pacientes y los parámetros bioquímicos. El T-score de CF fue:  $-1,72 \pm 1,011$  y el de CL:  $-1,20 \pm 1,42$ . El 38% de los pacientes tuvieron valores de 25(OH) vitamina D por debajo de 20 ng/mL. La FAL ósea se correlacionó de manera directamente proporcional con PTH. El análisis de las curvas ROC reveló un AUC de 0,56 cuando se analizó la FAL ósea como detector de menor T-score de CF, y de 0,60 para PTH, sugiriendo que pacientes con valores de FAL ósea superiores a 37 % y de PTH superiores a 474 ng/mL tendrán mayor recambio óseo y peor DMO. Los otros MRO estudiados no revelaron ser buenos indicadores de la calidad del hueso en esta población. El mejor MRO para detectar la calidad ósea en nuestra población fueron FAL ósea y PTH. El incremento del número de pacientes posiblemente pueda mejorar el AUC aumentando así la sensibilidad y especificidad de estos MRO. Encontrar indicadores de la calidad del hueso en estos pacientes con técnicas no invasivas como la determinación bioquímica de los MRO es uno de los desafíos que aportarían una gran utilidad para el seguimiento y la intervención terapéutica para prevenir futuras complicaciones como la fractura osteoporótica.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y parámetros bioquímicos evaluados.

<b>Edad (años)</b>	52,2 ± 15,3
<b>Sexo masculino (%)</b>	59,4
<b>Peso (Kg)</b>	71,2 ± 15,8
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 4,6
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	50,8 ± 44,4
<b>Albúmina (mg/dL)</b>	4,2 ± 0,5
<b>Calcio corregido (mg/dL)</b>	9,02 ± 0,97
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	5,3 ± 1,8
<b>FAL(U/mL)</b>	111,0 [28,0 – 964,0]
<b>25(OH) vitamina D (ng/mL)</b>	25,6 ± 12,2
<b>PTH intacta (pg/mL)</b>	420,0 [24,0 – 3790,0]
<b>FGF 23 (pg/mL)</b>	2647,0 [52,20 - 13917,90]
<b>FAL ósea (%)</b>	51,9 ± 22,9
<b>Osteocalcina (ng/mL)</b>	276,6 [20,0 – 3000]
<b>Telopéptido (ng/mL)</b>	2,60 [0,46– 9,40]

Los resultados se expresan como la media ± E.E. Los valores de PTH, FAL, FGF23, osteocalcina y telopéptido se expresan como la mediana y rango mínimo y máximo.



### CL23. Acción protectora del fitoestrógeno genisteína sobre el tejido óseo en la obesidad

Cepeda SB, Cutini PH, Arriola AM, Valle MI, Campelo AE, Sandoval MJ, Massheimer VL

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), CONICET-UNS, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina

La menopausia es un período en el cual prevalecen enfermedades óseas (osteoporosis), sobrepeso y obesidad, asociados al descenso de los niveles de los estrógenos circulantes que regulan el remodelado óseo y la distribución de grasa corporal. Los fitoestrógenos (FE) son agentes antioxidantes/antiinflamatorios, propuestos como terapia natural para contrarrestar enfermedades asociadas al hipoestrogenismo. Nuestros datos preliminares sugieren que la presencia del tejido adiposo (TA) en cocultivo con osteoblastos (OBL) retarda la diferenciación osteoblástica. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del FE Genisteína (Gen) sobre el estrés óseo inducido por la obesidad en condición de hipoestrogenismo. Para ello, se trabajó con ratas Wistar hembras bilateralmente ovariectomizadas (OVX), alimentadas con una dieta alta en grasa por 10 semanas OVX-Obesa (OVX-Ob). El grupo control OVX-Normopesa (OVX-Np) recibió dieta convencional. El aumento en los niveles sistémicos de Leptina (Lep) y de los marcadores de estrés oxidativo ( $H_2O_2$ ; TBARS) mayores en el grupo OVX-Ob, avalan el modelo de obesidad (tabla). El sistema experimental *in vitro* usado constó de: cultivo primario de OBL; diáfisis de fémures (DF); explantes de TA retroperitoneal; aislados de ratas OVX-Np y OVX-Ob tratados con Gen 1  $\mu M$ . Los ensayos realizados fueron, a) determinación colorimétrica/fluorométrica de marcadores de estrés oxidativo: peroxidación lipídica (TBARS) y  $H_2O_2$ ; b) medición del factor proangiogénico VEGF (ELISA); c) cuantificación de la adiposidad (Lep) (ELISA); d) evaluación de la proliferación celular (ensayo MTT). La co-incubación de cultivos de OBL con TA aislado de ratas OVX-Ob disminuyó en un 64% la mineralización de la matriz extracelular respecto OBL control (tinción rojo de Alizarina,  $p < 0.05$ ). En las DF de animales OVX-Ob el tratamiento con Gen (18 h) redujo significativamente los niveles de  $H_2O_2$  ( $21.6 \pm 0.8$  vs  $16.9 \pm 1.1$  milimol/g DF, Control vs Gen,  $p < 0.0001$ ). A su vez el FE estimuló la síntesis del VEGF respecto grupo obeso no expuesto a Gen ( $12.39 \pm 1.68$  vs  $14.25 \pm 1.58$  pg/mg DF, Control vs Gen,  $p < 0.025$ ). Dado que estos resultados sugieren una acción protectora del FE sobre el hueso de animales obesos, procedimos a evaluar si la Gen ejerce una acción directa sobre el TA. El tratamiento con Gen redujo el estrés oxidativo del TA en ratas OVX-Ob, evidenciado por una disminución significativa en los niveles de  $H_2O_2$  ( $2.7 \pm 0.4$  vs  $1.8 \pm 0.1$  milimol/g TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.001$ ) y de peroxidación lipídica ( $0.455 \pm 0.09$  vs  $0.254 \pm 0.01$   $\mu mol$  MDA/g TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.025$ ). El FE disminuyó también la secreción de Lep en TA de ratas OVX-Ob respecto al grupo control ( $11.1 \pm 1.57$  TA vs  $9.37 \pm 1.48$  pg/mg TA, Control Ob vs Gen,  $p < 0.025$ ). Para evaluar si, en animales obesos, la acción ósea de Gen depende en parte de su efecto antioxidante sobre el TA, se empleó medio condicionado de TA expuesto a Gen (MC-Gen) para el tratamiento de los cultivos de OBL. Se observó que la presencia del MC-Gen estimula el crecimiento celular (18%  $p < 0.005$ ) de los OBL respecto al grupo control. En los animales OVX-Np la Gen exhibió una acción similar. En conclusión, los resultados sugieren que el FE protege al hueso de la acción deletérea inducida por la obesidad, a través de una acción directa sobre el TA reduciendo el estrés oxidativo. Desde un punto de vista fisiológico, estos derivados vegetales podrían contribuir a proteger la masa ósea en mujeres postmenopáusicas con obesidad.

Marcadores séricos de obesidad	OVX-Np	OVX-Ob
Leptina (pg/mL)	508 $\pm$ 71	1126 $\pm$ 160
$H_2O_2$ suero (nM)	680 $\pm$ 23	720 $\pm$ 29* ( $p < 0.05$ )
TBARS suero ( $\mu mol/mg$ prot.)	0.300 $\pm$ 0.03	0.495 $\pm$ 0.025* ( $p < 0.05$ )

**CL24. Impacto del uso de los Bifosfonatos sobre la morbi-mortalidad después de una fractura de cadera, seguimiento a 10 años**

Vera M<sup>1</sup>, Perez B<sup>1</sup>, Diehl M<sup>1</sup>, Perman G<sup>2</sup>, Beratarrechea A<sup>2</sup>, Plantalech L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Osteopatías Metabólicas, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Programas Médicos. Hospital Italiano de BA

Las fracturas de cadera (FC) por osteoporosis constituyen un problema de salud pública y se relacionan con el incremento de la morbimortalidad. La prevención secundaria con bifosfonatos (BFs), luego de la FC disminuye la mortalidad a corto y mediano plazo. El objetivo de la presente investigación es evaluar el impacto a largo plazo de los BFs en una población con FC.

Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron  $\geq 50$  años, pertenecientes a un sistema cerrado de salud, que se internaron por FC por osteoporosis entre el 01-7-2005 y el 31-12-2010. Se realizó un seguimiento mínimo de 10 años evaluando sobrevida y readmisiones como indicador de morbilidad. Se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox y se ajustaron por edad, sexo, clasificación de la fractura, demencia, insuficiencia cardíaca e índice de Charlson. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante pareamiento por puntaje de propensión (propensity score matching, PSM) 1:1 sin reemplazo para ajustar el sesgo de prescripción de bifosfonatos, considerando edad, sexo, fracturas o bifosfonatos previos y comorbilidades; con un ancho de calibre de 0,001. Se estimaron las sobrevidas global y libre de readmisiones mediante las curvas de Kaplan Meier luego del PSM.

Se incluyeron 965 pacientes. Quienes recibieron BFs fueron más jóvenes ( $80 \pm 7$  vs  $83 \pm 8$  años), con mayor proporción de mujeres (90,2% vs 74,7%), y mayor frecuencia de tratamiento previo con BFs (48,2% vs 11,3%). La mortalidad en el 1° año fue 14,9% y a los 10 años 73,2%; siendo mayor en hombres (HR crudo: 1,31; IC95 1,10-1,58;  $p=0,003$ ), al aumentar la edad (HR crudo:1,10; IC95 1,09-1,11;  $p<0,001$ ), y a mayor score de Charlson (HR crudo:1,29; IC95 1,23-1,34;  $p<0,001$ ).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox (tabla) mostró que la prevención secundaria con BFs se asoció en forma independiente a menor riesgo de muerte (HR ajustado:0,68; IC95 0,58-0,80;  $p<0,0001$ ).

Luego del PSM se analizaron 171 casos de personas sin tratamiento con BPs para prevención secundaria y 171 casos tratados, sin diferencias en edad (82 vs 81 años;  $p=0,19$ ), proporción de hombres (13,5 vs 16,4%;  $p=0,45$ ), antecedente de fracturas (33,3% vs 32,7;  $p=0,90$ ). El análisis de riesgos proporcionales de Cox de este subgrupo mostró reducción del riesgo de muerte con el tratamiento con BPs (HR:0,75; IC95 0,59-0,96;  $p=0,02$ ). La mediana de supervivencia global de este grupo fue de 6,7 años; significativamente mayor en los tratados con BFs (7,3 años) que los NO tratados (4,8;  $p=0,02$ ).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox (tabla) mostró que los BFs se asociaron en forma independiente a menor riesgo de readmisiones (HR ajustado:0,72 (0,61-0,86);  $p<0,0001$ ).

La mediana de supervivencia libre de readmisiones evaluada luego del PSM, fue 3,3 años, mayor en tratados con BFs (2,9 años vs 3,8 años;  $p=0,05$ ). El análisis de COX mostró menor riesgo de readmisiones en los tratados con BPs en esta población homogénea (HR:0,78; IC95 0,61-0,99;  $p=0,045$ ).

Se observó una reducción en la incidencia de readmisiones hospitalarias y un aumento en sobrevida de los pacientes tratados, aún luego de utilizar PSM para ajustar el sesgo de prescripción. Estos efectos favorables perduran en el tiempo, lo que resalta la eficacia sostenida de estos medicamentos. Por tanto, es de suma importancia implementar estrategias que promuevan la implementación de este plan terapéutico, enfocándose especialmente en la población con mayor riesgo.

**Tabla 1.** Modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariado para mortalidad y readmisiones.

(HR IC95%)

	Mortalidad	Readmisiones
Edad (por año)	1,08(1,07-1,09) <sup>a</sup>	1,04 (1,03-1,05) <sup>a</sup>
Sexo masculino	1,22(1,01-1,48) <sup>b</sup>	1,12 (0,92-1,37)
Fractura medial	1,46(1,22-1,74) <sup>a</sup>	1,32 (1,10-1,59) <sup>c</sup>
Índice de Charlson (por punto)	1,14(1,08-1,20) <sup>a</sup>	1,17 (1,11-1,23) <sup>a</sup>
Demencia	1,74(1,46-2,07) <sup>a</sup>	1,23 (1,03-1,48) <sup>d</sup>
Insuficiencia Cardíaca	1,68(1,30-2,17) <sup>a</sup>	1,99 (1,50-2,65) <sup>a</sup>
Prevención secundaria con bifosfonatos	0,68 (0,58-0,80) <sup>a</sup>	0,72 (0,61-0,86) <sup>a</sup>

a.  $p < 0,0001$  b.  $p = 0,043$  c.  $p = 0,003$  d.  $p = 0,026$ **CL25. La dieta alta en sal altera la calidad ósea sin modificar la población de los linfocitos Treg/Th17.****Estudio preliminar en un modelo experimental de hipertensión sensible a la sal**Quiroga C<sup>1</sup>, Porta DJ<sup>1</sup>, Boccardo S<sup>2</sup>, Tourn NB<sup>3</sup>, Brun LR<sup>3</sup>, Epele MB<sup>4</sup>, Garcia NH<sup>1</sup>, Acosta Rodriguez E<sup>2</sup>, Rivoira MA<sup>1</sup>.<sup>1</sup>FCM, INICSA (CONICET-UNC), <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas, CIBICI (CONICET-UNC), <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Ósea. FCM. UNR, <sup>4</sup>Y-Tec, CONICET, Berisso, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

El consumo excesivo de sal es la principal causa del desarrollo de hipertensión (HTA). El 40-50% de todos los tipos de HTA son causados por el exceso de sal dietario (HTA salsensible), por ende, es el principal factor del riesgo cardiovascular a nivel mundial. Además, se evidencia que ésta puede afectar el tejido óseo por alterar la homeostasis cálcica e influir en la respuesta inmune modulando la diferenciación de células TCD4<sup>+</sup> que interactuarían con células óseas regulando el remodelado óseo. Sin embargo, poco se conoce del impacto de la dieta alta en sal (DAS) sobre el sistema óseo e inmune. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la DAS sobre la calidad ósea e identificar posibles alteraciones en el balance entre las células Treg y Th17, potenciales reguladoras del remodelado óseo. Se desarrolló un modelo de HTA salsensible en ratones reporteros Foxp3<sup>GFP</sup> uninefrectomizados que 30 días post cirugía fueron divididos en: **G1**: dieta normal en sal (DNS) (NaCl al 0,2%, n=5); y **G2**: dieta alta en sal (DAS) (NaCl al 4%, n=6), administrada por vía oral vehiculizada en la comida por un período total de 45 días. Cada 15 días se registró peso corporal, ingesta alimentaria y presión arterial sistólica (PAS) utilizando *tail-cuff*. Al finalizar el protocolo se evaluó en suero y orina parámetros bioquímicos (Tabla 1). Se analizó por microtomografía computarizada la tibia derecha utilizando un Bruker SkyScan 1173, y, además, en fémur derecho los parámetros biomecánicos a nivel de la diáfisis femoral derecha mediante prueba de flexión de tres puntos, evaluando fuerza máxima, fuerza de fractura, rigidez y energía absorbida. También se realizó un estudio exhaustivo por citometría de flujo del %, N° absoluto y fenotipo de células Tregs y Th17 en suspensiones de bazo, para evaluar respuesta sistémica, y en médula ósea de fémur izquierdo determinando el efecto local. El peso corporal y el consumo de alimento fue similar en ambos grupos. Como era de esperar, la natriuresis fue mayor en el grupo DAS; éste incrementó la PAS a los 30 días efecto mantenido hasta los 45. La urea, creatinina, Ca y P fueron similares en ambos grupos. La fuerza de fractura, la fuerza máxima y la rigidez fueron significativamente menores en la DAS en comparación a la DNS. Además, DAS disminuyó el volumen óseo, el número de trabéculas y aumentó la separación de las mismas (Tabla 1). A nivel inmune y considerando parámetros principales: N° de células totales, % de linfocitos CD4<sup>+</sup>, % de células Treg

y producción de IL-17 en células T, en médula ósea no se encontraron diferencias. En bazo se observó una tendencia, contrario a lo esperado, de un mayor N° de células totales en el grupo DNS ( $p=0,07$ ). En general se considera que la DAS sólo altera la salud cardiovascular sistémica, sin embargo, el hueso, entre otros tejidos, es un órgano blanco notablemente afectado, evidenciado en este trabajo por menor calidad ósea tanto en sus propiedades materiales como microarquitectura a nivel femoral. Desde el punto de vista inflamatorio, la población inmune sistémica y local no manifestó cambios, tal vez porque se requiera además de un análisis en un periodo de tiempo más corto para identificarlos. Dilucidar los mecanismos por los cuales la DAS afecta al tejido óseo, podría facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para proteger la salud ósea en condiciones de prolongada ingesta de sal, disminución de la masa renal e hipertensión.

**Tabla 1.** Variables fisiológicas, bioquímicas, biomecánicas ósea e histomorfométricas en los grupos experimentales

	DAS	DNS
<b>Peso (g)</b>	29,5 ± 3,0	29,0 ± 1,0
<b>PAS (mmHg)</b>	142 ± 12*	111 ± 12
<b>Creatinina(mg/dL)</b>	0,54 ± 0,07	0,50 ± 0,10
<b>Urea (mg/dL)</b>	69,0 ± 4,71	74,8 ± 4,69
<b>Calcio (mg/dL)</b>	9,8 ± 0,4	9,7 ± 0,2
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	5,8 ± 2,1	5,0 ± 1,1
<b>Sodio urinario (meq/L)</b>	400 ± 25*	163 ± 18
<b>Fuerza de fractura (N)</b>	9,81 ± 2,64*	12,58 ± 1,57
<b>Fuerza máxima (N)</b>	10,72 ± 2,26*	13,68 ± 1,72
<b>Energía absorbida (mJ)</b>	2,56±2,26	2,61 ± 1,23
<b>Rigidez (N/mm)</b>	59,9±12,6*	71,5 ± 9,88
<b>BV/TV (%)</b>	7,7 ± 0,8*	10,2 ± 1,8
<b>Tb. N (1/mm)</b>	0,84 ± 0,09*	1,14 ± 0,10
<b>Tb. Sp (µm)</b>	0,78 ± 0,10*	1,01 ± 0,03

DAS (dieta alta en sal 4% de NaCl, n=6), DNS (dieta normal en sal, 0,2% de NaCl, n=5). Los valores representan las medias ± E.E. \* $p<0,05$  DAS vs DNS.

#### **CL26. La evidencia a largo plazo sobre el efecto del tratamiento con bifosfonatos (Bff) para prevenir la pérdida ósea que ocurre al suspender denosumab (Dmab) es limitada**

Farias VS, Jerkovich F, Morejon Barragan A, Pereyra A, Gonzalez Pernas M, Abdala R, Longobardi V, Zanchetta MB

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM) - Cátedra de Osteología Universidad del Salvador (USAL)

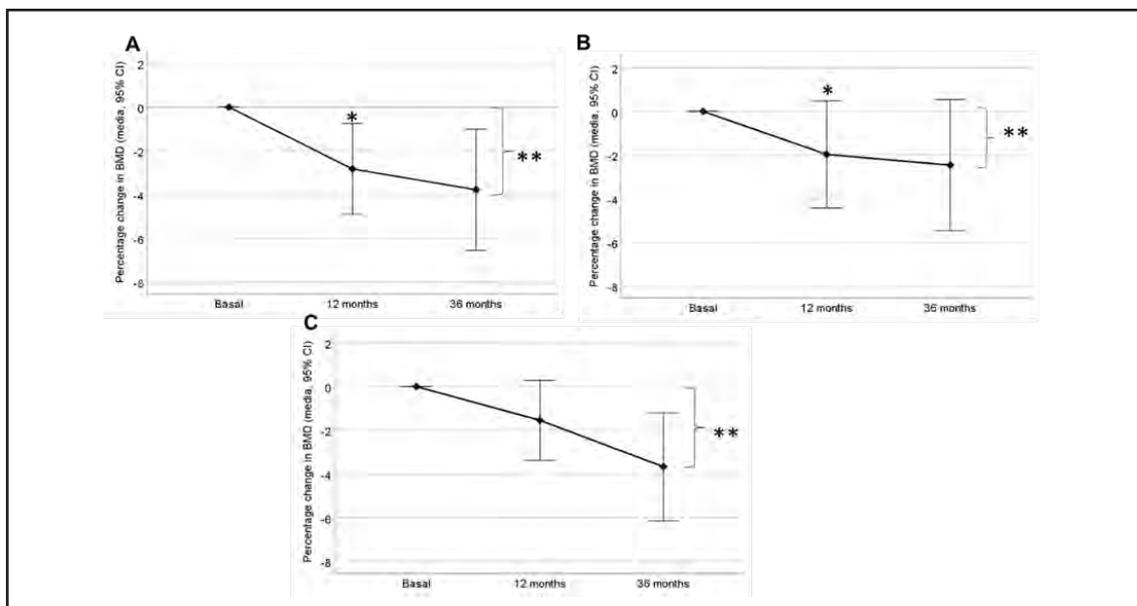
Nuestro principal objetivo fue evaluar los cambios a largo plazo (12 a 36 meses) en la densidad mineral ósea (DMO) y marcadores de remodelado óseo (MRO) en un grupo de mujeres posmenopáusicas quienes fueron tratados con Dmab y luego de la discontinuación recibieron tratamiento con Bff. Nuestros objetivos secundarios fueron evaluar los factores pronósticos de pérdida de masa ósea posterior a la suspensión, comparar los pacientes que recibieron Bff orales o endovenosos, y analizar la frecuencia de las fracturas vertebrales ocurridas luego de la discontinuación. Diseñamos un estudio analítico retrospectivo



y observacional (enero 2012 a junio 2021). Se incluyeron pacientes postmenopáusicas que hayan recibido tratamiento con Dmab 60 mg SC cada 6 meses durante al menos 1 año (2dosis), iniciado tratamiento con Bff entre los 0 a 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, y hayan tenido al menos una visita de control con DXA entre los 12-36 meses después de suspender Dmab.

Se seleccionaron 108 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad, de las cuales fueron analizadas 54 pacientes que contaban con datos de seguimiento a 12 meses y 26 a 36 meses. De los pacientes con seguimiento a 36 meses, la variación densitométrica fue: 2.8%, 1.9%, and 1.9% a 12 meses y 3.7%, 2.5%, y 3.6% a 36 meses, en columna lumbar, (CL), cuello femoral (CF), y cadera total (CT), respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa entre basal y 12 meses, pero no entre 12 y 36 meses. Los valores de c-telopéptidos séricos (CTX) se incrementaron significativamente durante los primeros 12 meses de seguimiento y decrecieron notablemente hacia los 36 meses. Del análisis del total de la cohorte, la pérdida ósea fue mayor en el grupo que recibieron tratamiento con Dmab más largos ( $\geq 30$  meses). Esta diferencia fue solo estadísticamente significativa en CF (CL: -0.3% vs -3.3%,  $p=0.252$ , CF: 0.3% vs -3.3%,  $p=0.033$  y CT: 0.9 vs -2.1%,  $p=0.091$ ). No hubo diferencias en los cambios DMO a 12 y 36 meses entre los pacientes que recibieron tratamientos orales o endovenosos (ev). 7 pacientes tuvieron fracturas vertebrales, de las cuales 3 fueron múltiples, sin embargo, ninguna de estas pacientes había recibido un adecuado tratamiento posterior a la suspensión de Dmab debido a la falta de adherencia al tratamiento indicado y recomendaciones médicas.

Nuestros datos sugieren que los Bff pueden ayudar a mantener la DMO a largo plazo en pacientes que suspenden Dmab. La mayor pérdida DMO ocurre en los primeros 12 meses después de la suspensión y se estabiliza posteriormente. Los tratamientos largos parecen estar asociados a mayor pérdida ósea posterior a la suspensión. Asimismo, tanto los Bff orales como los ev podrían ser una opción válida luego de suspender Dmab. Estudios a largo plazo prospectivos son necesarios para validar estos hallazgos.



**Figura 1.** Cambios en DMO a los 12 y 36 después de suspender Dmab, (A) CL, (B) CF, y (C) CT. (A) CL, basal y 12 meses:  $p=0.021$ , 12 y 36 meses:  $p=0.838$ , y basal vs 36 meses:  $p=0.028$ . CF: basal vs 12 meses:  $p<0.001$ , 12 vs 36 meses:  $p=0.290$ , y basal vs 36 meses:  $p=0.013$ . CT, basal vs 12 meses:  $p=0.248$ , 12 vs 36 meses 0.140, y basal vs 36 meses:  $p=0.011$ . \*Estadísticamente significativo entre basal y 12 meses. \*\*Estadísticamente significativo entre basal and 36 meses.

**CL27. Generación centennial y millennial. ¿Cuáles son sus conocimientos sobre salud ósea?**

Zeni Coronel EM<sup>1,2</sup>, Bonanno M<sup>1,3</sup>, Seijo M<sup>1</sup>, Brito, G<sup>4</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Lab Osteopatías Metabólicas. INIGEM/UBA-CONICET. <sup>2</sup>Cát Bioestadística, FVET-UBA. <sup>3</sup>Cát Histología y Embriología, FOUBA. <sup>4</sup>Departamento de Nutrición. UNLaM.

La salud ósea (SO) es primordial para el bienestar en la etapa adulta tardía. Durante los años universitarios, los jóvenes experimentan una fase de transición y desarrollo personal adoptando responsabilidades y estilos de vida independientes. Esta generación anhela conocimientos y se encuentra limitada por la falta de comprensión y oportunidades para expresarse y alzar su voz. Comprender sus actitudes y prácticas relacionadas con la SO es crucial para promover medidas preventivas. Objetivo: explorar conocimiento, actitudes y barreras percibidas de estos jóvenes, en relación a la SO dividida en 5 secciones: general, SO, actitudes, fuentes de información y nutrición. Metodología: Encuesta autoadministrada digital, abordando temas relacionados a la SO. Sujetos: estudiantes de ambos sexos entre 18 y 35 años que acepten previamente el consentimiento informado digital. Resultados pilotos: La mayoría de los participantes (44%) tenían entre 18 a 25 años y estudiaban carreras de Ciencias de la Salud (78%) siendo el 78% mujeres. Solo el 22% había recibido información previa sobre SO, principalmente en la universidad (55%). Más del 90% de los encuestados nunca había consultado sobre la salud de sus huesos y el 93% había escuchado hablar de osteoporosis (OP), siendo percibida como una enfermedad que afecta en todas las etapas de la vida (54%), aunque la edad avanzada fue considerada como el principal factor de riesgo (20%), seguido por sedentarismo (17%). El 48% desconocía el fin de una densitometría ósea. El 75% creía que una alimentación rica en Calcio (Ca), vitamina D (VD), ejercicio regular y hábitos saludables podría prevenir la OP. El Ca fue identificado como el nutriente más importante para la SO (43%), seguido por hierro (22%) y VD (22%). El 75% consideraba que el ejercicio regular fortalecía los huesos y prevenía su pérdida, mientras que el 66% creía que fumar era perjudicial para la SO. Menos del 20% buscó información sobre el cuidado de los huesos, principalmente en internet (50%) y redes sociales (26%), siendo sus principales intereses hábitos alimentarios (25%) y rutinas de ejercicios recomendados para fortalecer los huesos (22%). Los obstáculos para mantener huesos saludables incluían falta de tiempo para realizar ejercicios regularmente (30%), falta de comprensión de los riesgos de una mala SO (22%) y dificultades económicas para acceder a alimentos altos en Ca y VD (16%), aun así, el 46% estaría dispuesto a participar en programas de promoción de la SO dirigidos a jóvenes. El 43% consume alimentos ricos en Ca varias veces por semana, principalmente productos lácteos de origen animal (55%), aunque el 50% desconocía la cantidad diaria recomendada. El 85% se consideraban omnívoros y solo el 26% tomaba suplementos, de los cuales el 55% fue indicado por profesionales de la salud, siendo el hierro el más consumido (36%). El 34% creía que la sola exposición al sol era suficiente para obtener VD. Existe un relativo conocimiento sobre el cuidado de la salud en forma general, no así de la ósea en particular, sin embargo declaran interés para informarse sobre ello. Comprender el nivel de conocimiento, las actitudes y barreras percibidas por este grupo etario permitirá diseñar y desarrollar programas de salud adaptados a las necesidades de esta generación, que incluyan comprender los riesgos que conlleva una mala SO y promover medidas adecuada para lograr una buena salud a lo largo de los años.

**CL28. El tumor inductor de osteomalacia (TIO) es una patología rara, caracterizada por hipofosfate-mia e hiperfosfaturia secundarias a la secreción paraneoplásica de factores fosfatúricos**

Ramos N<sup>1</sup>, Di Carlo M<sup>1</sup>, Prietto D<sup>1</sup>, Zanchetta MB<sup>2</sup>, Bastianello MJ<sup>3</sup>, Fux Otta C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dpto Endocrinología. HUMN. Córdoba. <sup>2</sup>IDIM. CABA. <sup>3</sup>Sección de Imágenes Moleculares y Terapias Metabólicas CEMIC.CABA



### Caso clínico

Mujer de 43 años, referida para evaluación de dolores óseos severos y generalizados que le impiden la deambulaci3n. Hace 2 a~os- en su 3ltimo embarazo- comienza con dolores en columna lumbar y regi3n costal que empeoraron en el postparto, sin respuesta a analg3sicos y con descenso de 15 cm en su talla. Presenta fragilidad emocional secundaria a su dolencia.

Antecedentes: osteoporosis, gastritis por f3rmacos (calcio, vitamina D, ibandronato, omeprazol, diclofenac, paracetamol, tramadol).

Examen f3sico (limitado por cors3, no se retir3 por dolor): peso 50 kg, talla: 1.37 m, TA: 130/90 mmHg. Cifosis dorsal severa. Atrofia muscular MMII.

Laboratorio: fosfatemia 0,6 mg/dl (2.7- 4.5), calcemia 9 mg/dl (8.5-10.5), vitamina D 30.4 mg/ml, PTH 211 pg/ml (10-65), TSH 1,17 uUI/ml, creatinina 0,57 mg/dl (0.6-,1.20), FAL 450 U/l (46-116); Mg 2.2 mg/dl, RTP 38% (85-100%).

Radiogr3ficamente: desmineralizaci3n 3sea generalizada, lesiones en sal y pimienta craneales, m3ltiples fracturas en metacarpos y 3reas radiol3cidas en rama isquiopubiana derecha. Se indic3 tratamiento con calcio, calcitriol y f3sforo.

En la segunda consulta se retir3 el cors3 y se detect3 n3dulo superficial, p3treo, m3vil e indoloro en regi3n subcostal izquierda; ultrasonogr3ficamente heterog3neo e hipervascularizado. La anatom3a patol3gica de la ex3resis tumoral revel3 lesi3n de 3 cm de partes blandas constituida por proliferaci3n fusocelular mesenquimal con formaci3n de sustancia osteoide, trab3culas 3seas y c3lulas tipo osteoclasticas, inmunomarcaci3n positiva para Factor de Crecimiento Fibrobl3stico 23 (FGF-23): tumor mesenquim3tico fosfat3rico.

Se constat3 normalizaci3n de fosfatemia (3.3 mg/dl) y del metabolismo 3seo en el postoperatorio.

En regi3n cervical se palp3 n3dulo p3treo e indoloro, cuya resecci3n inform3 fragmento de 3 mm de tejido 3seo, inmunomarcaci3n negativa para FGF-23: pilomatrixoma.

Al mes de la cirug3a present3 franca mejor3a an3mica y cl3nica, sin dificultad en la marcha y se recuper3 con kinesioterapia. Normaliz3 el metabolismo 3seo y se indic3 continuar con calcio y vitamina D.

Luego de 5 a~os regres3 con dolores 3seos en parrilla costal izquierda y dificultad en la marcha de un a~o de evoluci3n. Presentaba atrofia de MMII, reducci3n de talla de 4 cm y n3dulo (indoloro, p3treo, 1.5 cm) en regi3n cicatrizal de flanco izquierdo. Se realiz3 PET/CT Ga 68-DOTATATE confirmando lesi3n multilobulada, metab3licamente activa, con aumento de densidad de receptores SST2, de 26 x 12 mm en partes blandas de tejido subcut3neo, en contacto con aponeurosis. Laboratorio relevante prequir3rgico: fosfatemia 1 mg/dl, FAL 303U/l y RTP 69 %. Se confirm3 la recidiva tumoral en el informe patol3gico con normalizaci3n del f3sforo postquir3rgico (3,3 mg/dl). Luego de tres meses de rehabilitaci3n kin3sica, deambula sin dificultad y sin dolores osteomioarticulares.

Existe escasa informaci3n de los TIO asociados al embarazo, as3 como del protocolo de seguimiento luego de la resecci3n tumoral. El presente caso plantea dos interrogantes: la gestaci3n podr3a favorecer el desarrollo y progresi3n tumoral? Fue resecci3n incompleta o recidiva tumoral? La imagen molecular de la segunda intervenci3n defini3 la profundidad de la lesi3n, permitiendo la resoluci3n de la osteopat3a metab3lica.

### **CL29. 25OH Vitamina D en mujeres con suplementaci3n de 100.000 UI/mes se correlaciona mejor con peso corporal que con IMC**

Mansur JL<sup>1</sup> Castro MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Endocrinolog3a y Osteoporosis La Plata; <sup>2</sup>Fac de Farmacia y Bioq, Depto de F3sicomatem3tica, UBA

La suplementaci3n con Vitamina D puede realizarse de distintas maneras y con distintas dosis. El valor alcanzado en respuesta al tratamiento depende de varios factores: nivel basal, peso corporal y po-

limorfismos genéticos (1). Otros dos factores, latitud y estación del año, son determinantes del valor de 25OHD basal, pero no de la respuesta ante la suplementación. Se ha publicado que en embarazadas la coexistencia de obesidad y toma de muestra en invierno son factores de déficit severo (2). El objetivo del trabajo es determinar los valores de 25OHD en mujeres suplementadas con una dosis mensual de 100.000 UI y relacionarlo con edad, peso, IMC y estación del año. Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de 195 mujeres que reciben 100.000 UI/mes desde hace por lo menos 3 meses. Las variables registradas fueron peso, altura, BMI, 25OHD y estación del año. Los datos son presentados como media  $\pm$  DS y porcentaje. Coeficiente de Spearman, Test de Student para muestras independientes (con y sin corrección de Satterthwaite), ANOVA con test post hoc de Tukey y Test Chi cuadrado de Pearson. Nivel de significación: 0,05. Software utilizado Infostat (UNC. URL <http://www.infostat.com.ar>).

Resultados: Edad: 63.4  $\pm$  11.3 años. BMI: 25.55  $\pm$  5.25. Peso: 63.4  $\pm$  13 Kg. 25OHD: 44.19  $\pm$  10.1 ng/ml. 1) Edad: 25OHD correlaciona con edad ( $p=0.0089$ ). Las jóvenes tienen menos. Divididas en grupos: <50: 41.04  $\pm$  9; 50-65: 42.97  $\pm$  9; >65: 46.11  $\pm$  11 ( $p=0.03$ )

2) Estación: invierno: 43.52  $\pm$  10; primavera: 45.45  $\pm$  9; verano: 46.12  $\pm$  9; otoño: 42.43  $\pm$  13 (no significativa (ns))

3) IMC:  $p=0.0832$  (no s) Grupos: <20: 45.53  $\pm$  11; 20-25: 44.8  $\pm$  10; 25-30: 44.51  $\pm$  11; >30: 41.28  $\pm$  10 ( $p=0.4396$ )

4) Peso: correlaciona  $p=0.0004$

El rango de 25OHD fue de 24.3 a 81.6. Tuvieron un valor < de 30 ng/ml 12 pacientes (6,1%), y > de 70 ng/ml 3 pacientes (1,5%).

En este estudio retrospectivo en el que no se analiza nivel basal ni genética, el peso corporal se confirma como el determinante de la respuesta a la suplementación.

Por qué se correlaciona mejor con peso que con IMC? Para esto, lo importante es la cantidad de grasa corporal y no su porcentaje o la relación entre peso y altura. Esto fue sugerido en 2012 (3). Con igual IMC hay distinta cantidad de grasa si se tiene diferente altura. La correlación por edad (menor valor en suplementadas de menor edad) fue un hallazgo inesperado.

La suplementación con 100.000 IU/d: 1) no mostró diferencia según distintas edades ni estaciones del año, pero sí ante peso corporal. Esto ha sido señalado en 2023 en un análisis del estudio Vital (2000 IU vs placebo), donde se observó que los sujetos con sobrepeso y obesidad no sólo tenían menor 25OHD basal, sino que aumentaron menos con la suplementación (4). 2) No presentó riesgo de hipervitaminosis D ni de hipercalcemia.

Bibliografía: 1) Didriksen A, Eur J Endocrinol. 169:559-67, 2013. 2) Mansur JL, RAEM 56 (4) 2019. 3) Drincic A, Obesity (Silver Spring) 20:1444-8, 2012. 4) Tobias DK. JAMA Netw Open. 6:e2250681

### **CL30. Riesgo de Fractura en una cohorte de niños con diagnósticos de distrofia Muscular de Duchenne**

Abdala R, Maury MK, Della Pia B, Colombres JM, Rapelius S, Piamonte S, Brunetto O

<sup>1</sup>IDIM <sup>2-3</sup>Hospital Pediátrico Pedro Elizalde

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por distrofia muscular progresiva. Si bien, hay pocos trabajos en la literatura, el riesgo de fractura en esta población podría ser consecuencia de su inmovilización, IMC elevado y el uso de glucocorticoides. Resulta importante conocer mayores aspectos sobre el riesgo y la fisiopatogenia de las fracturas en esta población, para poder buscar medidas preventivas.

Objetivo: Describir la incidencia de fracturas en esta población, así como los factores que contribuyen a la primera fractura en niños con DMD.



**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva, ingresaron al estudio niños menores de 18 años con DX de DMD que se atendieron en un centro de referencia en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Todas las evaluaciones se realizaron siguiendo los principios éticos propuestos en la declaración de Helsinki. El reclutamiento comenzó en el año 2010, un total de 27 pacientes con DMD fueron derivados a nuestro servicio de endocrinología para su evaluación correspondiente. Las variables antropométricas fueron medidas al inicio del estudio y durante su seguimiento. Además, se realizó RX de columna vertebral anualmente y recogieron datos sobre el antecedente de fracturas en huesos largos vertebrales. Por otro lado, se registraron mediante cuestionarios el consumo de calcio diario y variables relacionadas a la movilidad. Las variables son expresadas como media y DS o mediana y RIQ de acuerdo a su distribución.

La edad media de diagnóstico fue de  $6.52 \pm 2.83$  años, y el tiempo medio de seguimiento fue de  $7.77 \pm 4.57$  años. La edad de inicio de GC fue  $8.12 \pm 2.45$  años con una dosis promedio de  $0.6 \pm 0.12$  mg/k/d. Durante este período, se observaron nuevas fracturas en 7 niños, la mediana de tiempo hasta la FX fue de 5.07 años (RIQ 3-6.66), con una incidencia acumulada de 0.26 o 26 %. Al caracterizar aquellos niños con fracturas, observamos un retraso en la edad del diagnóstico 8 vs 5.5 años y un mayor IMC  $p=0.001$ . No se observaron diferencias entre los fracturados vs no fracturados en los parámetros bioquímicos (Vitamina D, PTH calcio).

Observamos una incidencia elevada de fracturas en esta población, lo que resume la importancia de un enfoque multidisciplinario buscando estrategias para prevenirlas y mejorar la calidad de vida. La caracterización de esta población contribuye a crear estrategias de prevención primaria en estos pacientes.

### **CL31. Efectos de la vitamina D, función renal y edad sobre los niveles de hormona paratiroidea: establecimiento de intervalos locales de referencia**

Ramírez Stieben LA<sup>1,2</sup>, Feldman RN<sup>1</sup>, Bolzán D<sup>1</sup>, Pustilnik E<sup>1</sup>, Belardinelli MV<sup>1</sup>, Brun LR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tiroides y Paratiroides del Grupo Gamma (Rosario). <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs. Médicas (UNR)

Una función fisiológica conocida de la 25(OH)D es inhibir la hormona paratiroides (PTH). Sin embargo, aún hay controversia respecto al umbral de 25(OH)D que define los niveles suficientes. Nuestro objetivo fue estimar la 25(OH)D y tasa de filtrado glomerular (TFG) que modifican la concentración de PTH y reportar el intervalo de referencia (IR) de la PTH para las personas con niveles suficientes de 25(OH)D.

Estudio retrospectivo de una base de datos electrónica de un centro de tercer nivel donde analizamos las determinaciones simultáneas de PTH, 25(OH)D, calcemia, fosfatemia y creatinemia, desde enero de 2019 hasta julio de 2022. Se registró sexo, estado de menopausia, edad y fecha de medición. Se incluyeron personas  $\geq 18$  años y excluimos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en terapia de reemplazo renal, hiperparatiroidismo primario, calcemia  $>10.5$  o  $\leq 8.4$  mg/dl y PTH  $\geq 190$  pg/ml. La TFG se calculó mediante la ecuación CKD-EPI. Se utilizó un gráfico de dispersión suavizado por regresión ponderada localmente (LOESS) para estimar la relación entre PTH~25(OH)D y PTH~TFG. Los valores exactos de los puntos de corte de 25(OH)D y TFG fueron determinados mediante regresión segmentada (RS). Se realizó una regresión lineal multivariada para evaluar las asociaciones entre la concentración de PTH y las variables explicativas. El IR de PTH se calculó a partir de los percentiles 2.5 y 97.5 de las concentraciones de PTH.

Se incluyeron 1258 personas (82.2% mujeres), con una mediana de edad de 61 años. Las características de la población y las concentraciones de PTH se describen en la Tabla 1. La 25(OH)D fue 34.4 ng/ml (26.6-44). Se observó una correlación negativa no lineal entre 25(OH)D y PTH, por lo que se adoptó el mé-

todo LOESS para ajustar la curva, que sugirió la presencia de un solo punto de inflexión en los niveles de 25(OH)D. Mediante una RS, se observó que la PTH aumentó a partir de un valor de 15.5 ng/ml de 25(OH)D. Se realizó una regresión lineal para las personas con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 ng/ml, siendo las variables predictivas el estado de menopausia, edad, TFG, 25(OH)D y estaciones del año. El modelo final solo incluyó a la edad, TFG y 25(OH)D ( $R^2=0.064$ ). Teniendo en cuenta la diferencia de PTH según los rangos etarios (Tabla 1) y la elevada correlación de la edad con la TFG ( $\rho=0.592$ ), se realizó un análisis de covarianza (PTH-rangos etarios) incluyendo como covariable a la TGF, constatándose una asociación significativa entre la covariable y la variable dependiente ( $p=0.0003$ ). Tanto los valores de PTH obtenidos según los estadios de ERC, como la gráfica PTH-TFG obtenida mediante LOESS, sugirieron un punto de inflexión a partir del cual la PTH se eleva. Mediante RS se obtuvo un punto de corte de 52.27 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Establecimos el IR de la PTH en pacientes con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 y TFG  $>$  52.27 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, el cual fue de 19 a 83 pg/ml.

A partir de umbral inferior de 25(OH)D de  $<$  15.5 ng/ml, la PTH comienza a aumentar. En el análisis multivariado, encontramos que la edad, la TFG y la 25(OH)D se asociaron de forma independiente con las concentraciones de PTH, observando un aumento en los niveles de PTH por debajo de un valor de TFG de 52.27 ml/min/m<sup>2</sup>. En personas con 25(OH)D  $\geq$ 15.5 ng/ml y TFG  $\geq$ 52.27 ml/min/m<sup>2</sup>, el IR de PTH fue de 19 a 83 pg/ml, un 12.8% mayor respecto a las instrucciones del fabricante. Este hallazgo resulta trascendental para no arribar a diagnósticos erróneos.

Tabla 1.

Total	n (%) 1258 (100)	PTH (pg/ml) 45 (36-59)	p
Sexo			
Hombres	211 (16.77)	43 (32-57)	ns
Mujeres	1047 (83.23)	45 (36-59)	
Estado menopausia			
Pre-menopausia	215 (20.53)	41 (32-54)	<0.0001
Postmenopausia	832 (79.47)	37 (46-61)	
Edad			
18-39	130 (10.33)	39.5 (27-49)	<0.0001
40-59	472 (37.52)	44 (35-57)	
60-79	584 (46.42)	47 (37-61)	
>80	72 (5.72)	50.5 (33-80.5)	
Estación			
Verano	367 (29.17)	44 (34-58)	0.01
Otoño	389 (30.92)	44 (33-59)	
Invierno	255 (20.27)	48 (37-62)	
Primavera	247 (19.63)	46 (37-58)	
Estado 25(OH)D			
Deficiencia (<10 ng/ml)	14 (1.11)	76 (63-106.25)	<0.0001
Deficiencia (10-20 ng/ml)	120 (9.54)	47.5 (39-63.25)	
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	309 (24.56)	47 (36-61)	
Óptimo (>30 ng/ml)	815 (64.79)	44 (34-56)	
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
1 (>90)	373 (38.02)	43 (33-54)	<0.0001
2 (60-89)	505 (51.48)	46 (37-58)	
3a (45-59)	72 (7.34)	49 (36.5-73)	
3b (30-44)	21 (2.14)	62 (39-94)	
4+5 (<30)	10 (1.02)	116 (90-126.5)	



### CL32. Enfoque de captura-recaptura para estimar la precisión de los sistemas de identificación de pacientes hospitalizados con fractura de cadera

Pérez BM, Mateo O, Adra E, Huespe IA, Carabelli G, Albani Forneris A, Slullitel P, Terrasa S, González MV, Diehl M. Hospital Italiano de Buenos Aires

El primer paso de cualquier programa de prevención secundaria o registro de fracturas implica identificar a los pacientes que han experimentado fracturas por fragilidad. Asegurar una sensibilidad adecuada es crucial pero desafiante. El método de captura-recaptura incluye técnicas de muestreo y análisis estadístico que permiten inferir incidencias de eventos que solo pueden ser parcialmente detectados.

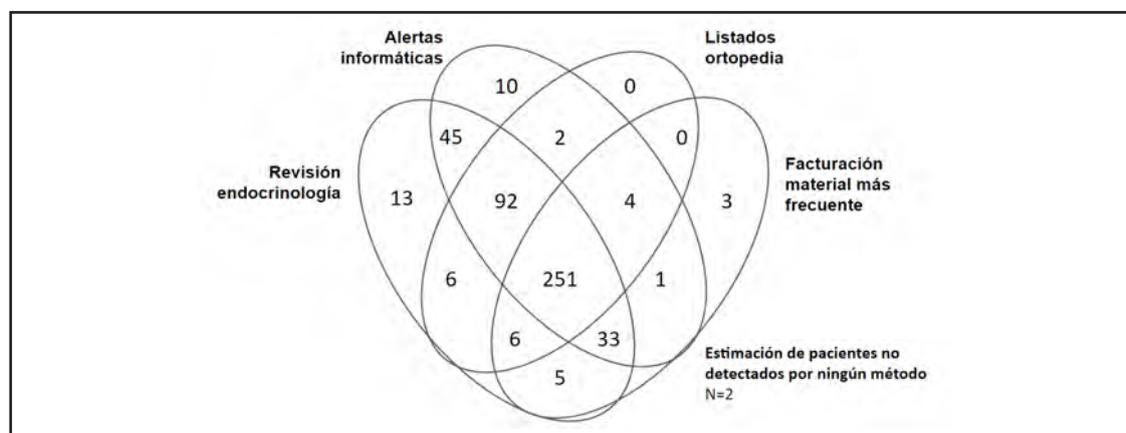
El objetivo principal de este estudio fue estimar la sensibilidad de la estrategia utilizada para la identificación de pacientes con fractura de cadera durante la hospitalización en un centro de atención terciaria.

Identificamos a los pacientes con fractura de cadera internados durante 2022, utilizando un sistema de alerta informático que detecta términos relacionados con la fractura de cadera en la “lista de problemas” de los registros electrónicos de pacientes hospitalizados mayores de 65 años. Posteriormente, comparamos la lista anterior con las listas de 1) pacientes identificados a través de la revisión de los datos de admisión realizada por endocrinólogos, 2) listados de cirugías de fractura de cadera de la División de Ortopedia y 3) facturación del material protésico más frecuentemente utilizado en la cirugía de fracturas de cadera. Realizamos regresiones de Poisson para estimar los pacientes no identificados por ninguno de los 4 métodos descritos y se seleccionó el modelo con el mejor ajuste mediante el criterio de información de Akaike.

Se registraron en total 471 fracturas de cadera con alguno de los 4 métodos (Figura 1): 251 fueron identificados por todos ellos, 135 fueron identificados por 3 métodos, 59 por 2 métodos y 26 sólo por 1. La regresión de Poisson estimó que 0,4% (IC95% 0,05-1,5%) de los fracturados de cadera no fueron identificados por ninguno de los cuatro métodos.

La sensibilidad estimada fue: sistema de alerta 92,6% (IC95% 89,9-94,8), revisión por endocrinólogos 95,3% (IC95 93,0-97,1%), registros del departamento de traumatología 76,3% (IC95 72,2-80,0%) y listas de facturación 64,1% (IC95% 59,5-68,4%). Las fracturas periprotésicas representaron el 67,6% de las fracturas no identificadas por el sistema de alerta.

El sistema de alerta mostró una alta sensibilidad para la identificación de fracturas de cadera. Las fortalezas de las otras estrategias de identificación pueden ayudar a mejorar nuestro sistema de alerta. Dada la falta de un “Gold standard” para la detección de fracturas, la estrategia captura-recaptura fue una herramienta valiosa para estimar la sensibilidad de diferentes herramientas de identificación de casos.



**Figura.** Diagrama de Venn de la distribución de las personas con fractura de cadera identificados durante la internación por cada método.

### **CL33. Influencia del peso sobre los trastornos metabólicos en individuos con diagnóstico de litiasis renal**

Abdala R<sup>1</sup>, Quinchuela J<sup>2</sup>, Zanchetta MB<sup>1</sup>, Spivacow R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IDIM (Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas), <sup>2</sup>Fresenius Medical Care, Quito-Ecuador

La litiasis renal (LR) es una enfermedad multisistémica en la que pueden estar implicados factores intrínsecos como la genética, raza, edad y el sexo; y factores extrínsecos como geográficos, climáticos, alimentarios y los relacionados con actividad laboral. El peso corporal está inversamente relacionado con el pH urinario, y la obesidad suele ir acompañada de condiciones como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico que pueden afectar el equilibrio entre sustancias promotoras e inhibitorias de cálculos renales. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto del peso corporal sobre los diferentes trastornos metabólicos encontrados en pacientes con litiasis renal confirmada.

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron un total de 1311 individuos mayores de 18 años con diagnóstico de LR que consultaron a nuestra institución para su estudio metabólico. Todas las evaluaciones se realizaron siguiendo los principios de la declaración de Helsinki. Los datos antropométricos, peso y talla fueron obtenidos mediante una balanza mecánica con tallímetro incorporado (CAM, Arg). El IMC fue calculado utilizando el índice de quetelét (kg/t<sup>2</sup>). El estudio metabólico se realizó con un protocolo propio, que fue validado y publicado previamente. Se obtuvieron datos de metabolitos y pH en orina: ácido úrico (AU), Ca, P, Mg, oxalato (Ox), Na, K, citrato (Cit). En sangre: Ca, PTH, vit D, Cr, AU, urea. Para el análisis, se dividió a la muestra en hombres (H) y mujeres (H) y se analizaron los datos entre: normopeso (NP), sobrepeso (SP) y obesidad (OB) con el test de ANOVA. Se consideró una significancia estadística a un  $p < 0.05$ .

Se consideraron para el análisis 616 H y 695 M. La edad media fue de  $49.72 \pm 13.53$  en H y  $49.06 \pm 14.17$  en M. El 15 % de las M tenía un IMC  $> 29.9$  (OB). Las M con OB presentaron mayores niveles séricos de AU mg/dL en comparación con SP y NP (5.1 vs 4.5 vs 4.1;  $p < 0.001$ ) y menores niveles en VD ng/ml (27.2 vs 30 vs 31.6;  $p = 0.03$ ). En orina: las M con OB mostraron mayores niveles de Cr, P, AU, Na, todas estas diferencias con una  $p < 0.0001$ ; además de observarse un pH más ácido ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, en H con OB (23%) en comparación con SP y NP, se observaron mayores niveles de AU mg/dL (6.3 vs 5.9, vs 5.4;  $p < 0.0001$ ) y menores de VD ng/ml (22.9 vs 26.6, vs 26.7;  $p < 0.05$ ). En orina, encontramos que los H con OB tenían valores más elevados de Cr, Ca, P, AU, Na ( $p < 0.0001$ ) y Ox ( $p < 0.05$ ). Además, los H con LR presentaron una orina más ácida  $p < 0.0001$ . La prevalencia trastornos metabólicos múltiples (2 o más trastornos) fue mayor entre los OB vs NO OB 76% vs 57%;  $p < 0.05$ .

Estos datos muestran el impacto de la obesidad sobre los diferentes metabolitos que condicionan un ambiente propicio para el desarrollo de la litiasis renal. Es importante destacar que observamos trastornos metabólicos múltiples en esta población, con una mayor excreción de promotores de cálculos renales.

### **CL34. Fragilidad y fracturas óseas en una población de adultos mayores**

Rengifo B, Selvaggio L, Gutiérrez N, Ramos M, Mendieta M, Faingold MC, Mingote E, Sedlinsky C  
Unidad Asistencial Dr. César Milstein

La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por una disminución en la reserva fisiológica y función en múltiples órganos, que aumenta el riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y muerte asociada con la edad.<sup>1</sup> Una de las características principales de la fragilidad es la sarcopenia. El Grupo Europeo de trabajo sobre Sarcopenia en Adultos Mayores (EWGSOP2) recomienda el cuestionario SARC-F para identificarla. Recientemente se propuso que un valor  $\geq 2$  obtenido en el



cuestionario SARC-F es eficaz para detectar fragilidad con una alta sensibilidad y especificidad.<sup>2</sup> El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de fragilidad a través del cuestionario SARC-F en pacientes con una o más fracturas óseas.

Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes  $\geq 65$  años con fractura osteoporótica (FO), que fueron evaluados en el servicio de endocrinología de nuestra institución en el periodo 2018-2023.

Se evaluaron historias clínicas para la obtención de antecedentes de FO. Se utilizó el cuestionario SARC-F, los datos fueron cargados a una base de datos de Excel.

Se excluyeron pacientes con fracturas secundarias a traumatismos y metástasis y con datos faltantes en la historia clínica.

Para el análisis estadístico, se describen variables cuantitativas como media y desviación estándar; las cualitativas se expresaron con porcentajes. Para comparar grupos se utilizó la prueba de chi<sup>2</sup> y se consideró un resultado significativo si  $p < 0,05$ .

Se incluyeron 109 pacientes con FO, el 92 % ( $n= 102$ ) eran mujeres, con una edad media de  $77.5 \pm 13.4$  años.

Del total de pacientes el 73 % ( $n=79$ ) presentó una FO y el 27 % ( $n=30$ ) más de una fractura.

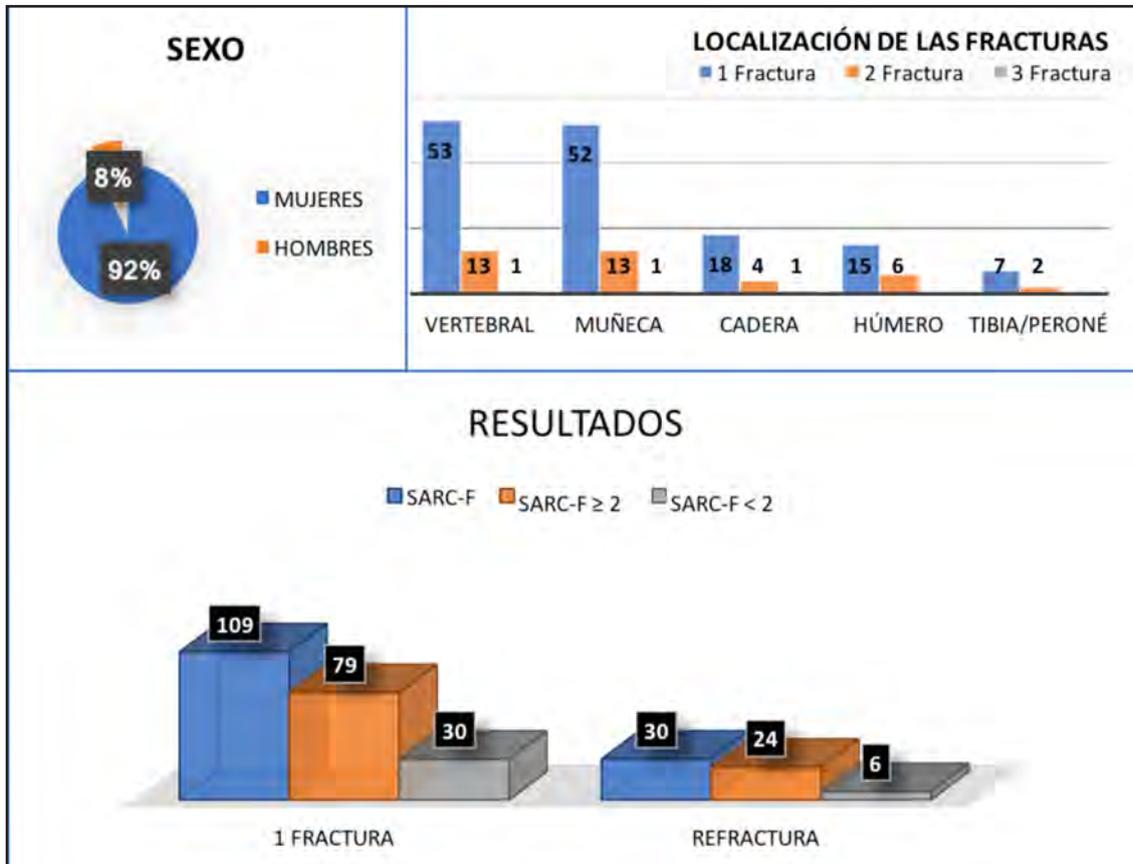
El 68 % ( $n=54$ ) de los pacientes con una FO y el 80 % de los pacientes con refractura ( $n=24$ ) presentaron un puntaje de SARC-F  $\geq 2$  ( $p= 0,00004$  y  $p=0,006$ , respectivamente).

Los sitios de fractura más frecuentemente observados fueron a nivel vertebral 32 % ( $n=53$ ), muñeca 31 % ( $n=52$ ), y cadera 10 % ( $n=18$ ) [Figura 1].

El fenotipo de la fragilidad, descrito por Fried y col, muestra muchos puntos de coincidencia con el de la sarcopenia. Diferentes estudios han observado una prevalencia de fragilidad en la población general que varía entre 9 y 13,6% usando diferentes métodos para determinarla.<sup>3</sup> En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con una FO y con refractura presentaron un puntaje de SARC-F  $\geq 2$ , punto de corte que permite observar la gran vulnerabilidad de estos pacientes fracturados y más aun de aquellos que presentan más de una fractura. Dado que los adultos mayores frágiles son más propensos a sufrir severas complicaciones de su salud incluyendo caídas, fracturas, institucionalización y muerte, la posibilidad de evaluar fragilidad por métodos simples podría ayudar a implementar estrategias terapéuticas globales adecuadas para esta población.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos destacar su carácter retrospectivo y su muestra pequeña.

Figura 1.



1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001;56A:M146–M156
2. Bahat G, Ozkok S, Kilic C, Karan MA. SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(4):448-453.
3. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-1492.

**CL35. Efectividad del tratamiento con ácido zoledrónico dentro de los 14 días posteriores a la cirugía de fractura de cadera**

Pérez BM, Kitaigrodsky A, Aliquo Maciel N, Ullmann T, Coli L, Greco R, Huespe I, Buttazzoni M, Diehl M Hospital Italiano de Buenos Aires

El tratamiento con ácido zoledrónico (ZA) dentro de los 90 días posteriores a la reparación quirúrgica de una fractura de cadera reduce la aparición de fracturas clínicas y la mortalidad. Sin embargo, hay datos limitados disponibles sobre la efectividad de usar ZA dentro de las primeras dos semanas. Debido a que el seguimiento se limitó durante la pandemia de Covid-19, se comenzó a indicar ZA durante la hospitalización, con una adecuada suplementación de calcio y vitamina D.

Objetivo: Evaluar la efectividad de administrar ZA dentro de los 14 días posteriores a la resolución quirúrgica de una fractura de cadera.

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes ≥65 años de un sistema de salud cerrado internados



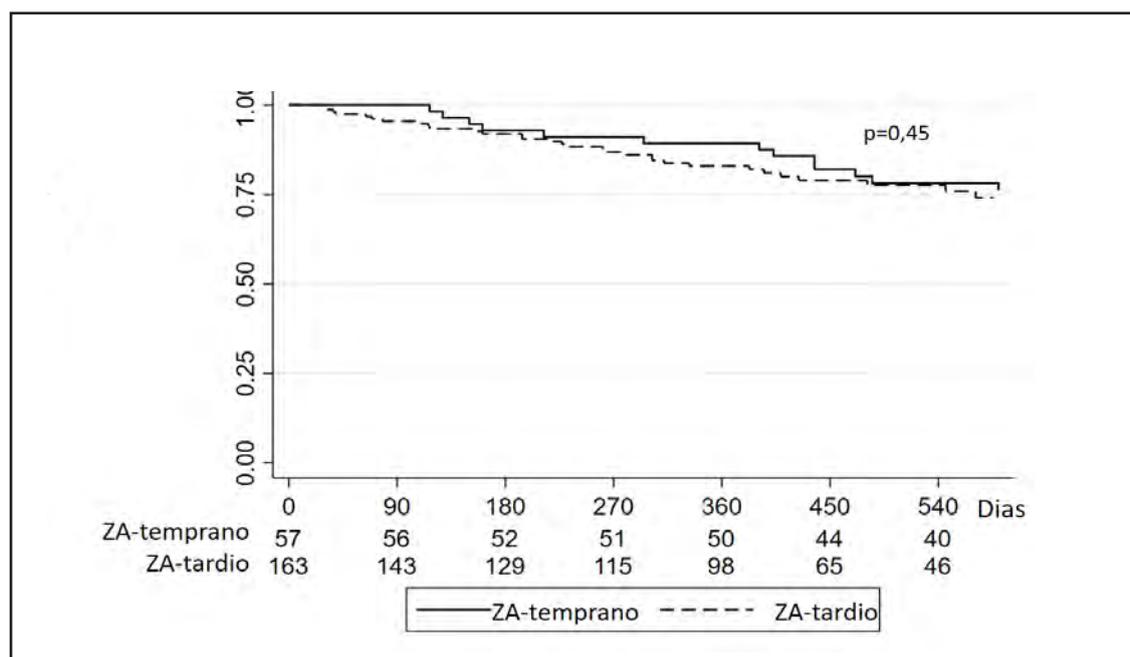
en un hospital de alta complejidad por una fractura de cadera por fragilidad entre 04/2018 y 04/2022. Se compararon pacientes que recibieron ZA dentro de los 14 días posteriores a la cirugía con aquellos tratados entre los días 15 y 90 después de la cirugía. El resultado principal evaluado fue el tiempo al evento combinado de muerte o refractura clínica, evaluado un máximo de 3 años luego de la administración del tratamiento.

El análisis se realizó con  $\chi^2$  o Fisher para variables cualitativas y Wilcoxon para variables cuantitativas. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresiones de Cox. Se ajustó el análisis de regresión considerando la edad, el índice de Charlson y la duración de la estadía hospitalaria inicial como posibles factores de confusión.

De los 848 pacientes con fractura de cadera, 220 recibieron ZA dentro de los 90 días: 163 (74%) dentro de los 14 días siguientes a la cirugía (ZA temprano) y 57 (26%) entre los días 15 y 90 (ZA tardío). La edad media de ZA temprano fue de 88 años (RIC 81-92) y ZA tardío fue de 85 años (RIC 80-88;  $p=0,054$ ); 14% hombres sin diferencias entre los grupos (15,3% vs 10,5%,  $p=0,36$ ). El índice de comorbilidad de Charlson medio fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron ZA temprano (mediana 5 RIC 4-5; vs ZA tardío 0 RIC 0-1;  $p < 0,0001$ ). La hospitalización media por fractura de cadera fue de 7 días (RIC 5-9) para ambos grupos ( $p=0,76$ ). Durante una mediana de seguimiento de 502 días, 35 pacientes murieron (16%) y 22 tuvieron nuevas fracturas (10%). En relación al resultado combinado (muerte o refractura), no se observaron diferencias significativas (Figura 1), con un HR crudo de 1,251 (IC del 95% 0,696-2,249) y un HR ajustado de 0,902 (IC95% 0,403-2,018).

La administración de ZA durante la estadía hospitalaria mejora el acceso al tratamiento para prevención secundaria de fracturas. No observamos diferencias en el resultado combinado de refractura o mortalidad entre el uso temprano y tardío de ácido zoledrónico después de una fractura de cadera en este estudio preliminar. Después de ajustar por variables de confusión, el HR cambió sustancialmente, lo que sugiere una mayor carga de comorbilidades en los pacientes tratados en las primeras 2 semanas. El uso de ZA en la internación favoreció el acceso al tratamiento oportuno incluso en pacientes con limitaciones para el seguimiento y comorbilidades.

**Figura.** Muerte o refractura: ácido zoledrónico (ZA) luego de una fractura de cadera: primeros 14 o 15-90 días.



**CL36. Análisis tomográfico de metacarpianos de entrenados en artes marciales como evidencia inédita de efectos del ejercicio sobre el diseño óseo, independientes de la rigidez del tejido cortical**

Bazán J, Pisani L, Cointry G, Lüscher S, Ferretti J, Capozza R

UDEBOM, Universidad del Gran Rosario; CEMFOC, Facultad de Medicina, UNR

Este estudio procuró recoger evidencia original en apoyo de la hipótesis general de que la actividad física mejora el diseño antes que la rigidez del tejido óseo cortical en huesos largos humanos, y que lo hace con una participación primordial del mecanostato óseo. Su objetivo específico fue evaluar el comportamiento de indicadores tomográficos por pQCT de la masa, la rigidez, y la eficiencia de distribución del tejido cortical de los metacarpianos 2 y 3 (de posición relativamente fija en la mano) y 4 y 5 (más libres de pivotar sobre el carpo) en 15 varones practicantes de artes marciales y en otros 15 no-entrenados.

Se efectuaron 10 cortes tomográficos por pQCT en los metacarpianos 2 a 5 de cada individuo. En cada sección cortical se determinaron: densidad volumétrica (vCtD, mg/cc, expresión de la rigidez intrínseca del tejido), área ósea cortical (CtA, mm<sup>2</sup>), contenido óseo cortical (CtC, g/cm), y momentos de inercia para flexión A-P (eje x, xMI) y lateral (eje y, yMI), mm<sup>4</sup>.

Se evaluaron, entre cortes y entre grupos, las diferencias de los indicadores por ANOVA y las de las correlaciones, indicadores de la aptitud del mecanostato para optimizar el diseño seccional MIs vs la rigidez tisular, por ANCOVA

1) El CtA y el CtC resultaron mayores en AM que en Ctrl en todos los cortes de los metacarpianos 2-5 (ANOVA,  $p < 0.05$ )

2) No se encontraron diferencias en la vCtD en ninguna instancia comparativa.

3) Se observaron mayores valores de ambos MIs en los cortes centro-proximales de AM respecto del Ctrl en los metacarpianos 4 y 5 ( $p < 0.05$ ), pero no en los 2 y 3 (ANOVA, p n.s.) en contraste con lo observado para la masa (CtA, CtC) que aumentó en todos los cortes.

3) Las curvas 'd/r' de las regiones proximales no difirieron para los metacarpianos 2 y 3; pero sus ordenadas fueron más altas en AM que en Ctrl (mayores MIs para una misma vCtD) para los metacarpianos 4 y 5 (ANCOVA,  $p < 0.05$ ).

Conclusiones: 1) Los AM desarrollaron mayor área y masa cortical que los controles sin predominio regional, seguramente por estímulo formativo en respuesta al stress inducido por la práctica.

2) La similitud de la vCtD entre grupos sugiere que la rigidez del material óseo no interfirió en los resultados.

3) Los mayores valores de MIs en las regiones proximales de los metacarpianos 4 y 5 verificada sólo en AM indica que la práctica mejoró la resistencia a la flexión A-P y lateral específicamente en esos sitios.

4) Las diferencias observadas en las curvas (d/r) entre los huesos 4 y 5 sugieren que la distribución del tejido óseo en estas regiones se alinea con la biomecánica específica del golpe de puño, independientemente de la rigidez intrínseca del tejido. En particular, los metacarpianos 2-3, que están más alineados con la dirección de la fuerza durante un golpe de puño, mostraron un comportamiento distinto a los metacarpianos 4-5, lo que implica que estos últimos pueden responder más al estrés de flexión que a la compresión. Esta diferencia sugiere que el mecanostato distribuye el material de manera más homogénea en los huesos 2-3 para resistir la compresión, mientras que en los huesos 4-5 lo hace distribuyendo el diseño seccional para resistir la flexión. Esta evidencia respalda la hipótesis de que la práctica de artes marciales mejora la eficiencia del mecanostato para adaptar el diseño del hueso a las exigencias del estrés físico.



**CL37. Caracterización de una cohorte de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana para la implementación de un programa de prevención primaria y secundaria**

Schwartz NC, Cacciari V, Acosta C, Grecco R, Choque M, Frigeri A

Centros de Especialidades Médicas Ambulatorias de Referencia 1 (CEMAR 1), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)

En Argentina son más de 140 mil las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (PcVIH)<sup>1</sup>. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral (TARV) la sobrevida ha cambiado de manera radical, evidenciándose en la actualidad un aumento del riesgo de padecer comorbilidades como la osteoporosis (OPO)<sup>2</sup>. El VIH tiene efectos caracterizados por anomalías en la formación y mineralización óseas y un aumento de la resorción ósea con el inicio de la TARV, especialmente con Tenofovir fumarato (TDF). En PcVIH el riesgo de fractura (Fx) por fragilidad es un 35 a 68% mayor<sup>3</sup>. Objetivo: Caracterizar una cohorte de PcVIH y analizar la presencia de factores de riesgo (FR) tradicionales para OPO y la derivación a especialistas para la evaluación del metabolismo mineral y óseo (MMyO). Estudio observacional analítico de corte transversal de una serie de PcVIH en un centro de segundo nivel de atención de la CABA, durante el periodo 2019, momento a partir del cual se instauró la historia clínica electrónica (HCE), a 2023. Criterios de inclusión: mayores de 18 años con VIH en seguimiento por infectología. Se registraron variables: 1) Sociodemográficas: edad, género. 2) Relacionadas con VIH: Años de diagnóstico, carga viral (CV), linfocitos CD4 (cel/mm<sup>3</sup>), TARV, coinfecciones con Hepatitis B y/o C. 3) Relacionadas con la masa ósea: estudio densitométrico (DMO), Vitamina D (25OHVD), presencia de Fx por fragilidad, última menstruación a una edad menor de 45 años (FUM <45), índice de masa corporal menor de 20, tratamiento con glucocorticoides, malabsorción, consumo problemático de alcohol y drogas, tabaquismo, antecedente familiar de Fx de cadera, actividad física insuficiente, ingesta de calcio escasa, hipogonadismo. Se realizaron estadísticas descriptivas, para las variables numéricas se describen medianas (Mdna) con RIC (rango intercuartílico), para las categóricas porcentajes. Se incluyeron 104 adultos, edad 39.6 años (30-50,3), varones cis 77% (n=80), mujeres cis 20% (n=21) y mujeres trans 3% (n=3). Años de VIH 7.9 (4.3-15), CD4 648 /mm<sup>3</sup> (501-908), CV indetectable en el 82% (n=86), bajo TARV el 100% de los cuales el 82% (n=85) con TDF con una duración del mismo de 3 años (2-4), el 1.9% presentaba coinfección con Hepatitis B (n=2). En relación a FR tradicionales para OPO se halló especificado en la HCE el antecedente de Fx por fragilidad en dos casos (vertebral, vertebrales múltiples y tobillo) e hipogonadismo también en dos. No se hallaron otros FR explicitados en la HCE. Respecto de la FUM se obtuvo el dato en el 100% de las mujeres cis de las cuales el 19% (n=4) presentó FUM<45 años. El 9,6% (n=10) contaba con una evaluación del MMyO por parte de especialistas, de estos 7 contaban con DMO (según OMS: normal: n=3; osteopenia: n=3; OPO: n=1). El 37,5% (n=39) contó con una determinación de 25OHVD, Mdna=23 ng/ml (17.5-32.5) y un valor menor de 30 ng/ml el 56,4% (n=22). La mayor expectativa de vida de las PcVIH los expone a comorbilidades como la OPO. Este estudio evidencia la necesidad de elaborar criterios específicos de derivación en relación a una serie de FR para ser evaluados en la anamnesis y de este modo implementar un circuito adecuado en el marco de un programa de salud tanto para pesquisar aquellas PcVIH con mayor riesgo de presentar OPO así como la realización de estudios complementarios y tratamientos adecuados con el objetivo de disminuir la morbimortalidad.

**Bibliografía**

- Ministerio de Salud de la Nación. Edición 2022 del Boletín sobre el VIH y las ITS.
- Ramirez Labonia MG, Balonga MC, Giacoia E. VIH y salud ósea. Actual. Osteol 2021; 17(3): 71-84.
- Biver. Calcified Tissue International (2022) 110:624-640

### **CL38. Efectos del hipertiroidismo sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral**

Cantó AC, Authier Cipolla EC, Cicarone MM, Schiró LM, Balonga MC, Mocchegiani MA, Moratto E, Giacoia E

Hospital Nacional Prof. A. Posadas

El exceso de hormonas tiroideas (HT) que sucede en el hipertiroidismo produce un aumento del remodelado óseo, cambios bioquímicos y disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

#### Objetivos

Primario: evaluar la DMO en pacientes con hipertiroidismo.

Secundario: analizar los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo-mineral y la presencia o ausencia de fracturas.

Método: Estudio observacional transversal. Se analizaron: Edad, género, TSH, T4L, T3, anticuerpo anti receptor de TSH (TRAB), anticuerpo antiperoxidasa (ATPO), Cross laps (CTX), fosfatasa alcalina ósea (FAO), calcemia, fosfatemia, magnesio, parathormona (PTH) y 25(OH) Vitamina D (25OHD). Definimos hipercalcemia >10.5 mg/dl, hiperfosfatemia > 4.5 mg/dl e hipomagnesemia <1.6 mg/dl. Respecto a 25OHD interpretamos deficiencia <20 ng/ml, insuficiencia 20- 29 ng/ml, valores óptimos  $\geq$  30 ng/ml. Se realizó densitometría de columna lumbar y cadera izquierda por equipo Lunar Prodigy Advance versión 15. Utilizamos la clasificación de la OMS: osteoporosis si T-score  $\leq$  - 2.5, osteopenia si T entre -1 y -2.4 y baja masa ósea en hombres menores de 50 años y premenopáusicas con Z-score. Screening de fractura vertebral con Vertebral Fracture Assessment (VFA), así como presencia o ausencia de fracturas por interrogatorio.

Se seleccionaron pacientes con hipertiroidismo, mayores de 18 años, con T4L y/o T3 elevadas y TSH inhibida. Se excluyeron pacientes con comorbilidades asociadas a pérdida de DMO, corticoterapia mayor a 5 mg de prednisona al día, embarazo, o falta de datos.

Se analizó la correlación entre las HT y las variables DMO, CTX y FAO con Test de Spearman.

De un total de 81 pacientes, fueron incluidos 46, 36 mujeres y 10 hombres, con una media de 36.43 años. 5 mujeres eran posmenopáusicas, mientras que todos los hombres eran menores de 50 años. 6/46 (13%) presentaron DMO alterada: 4 mujeres (2 con osteopenia, 1 baja masa ósea y 1 con osteoporosis) y 2 varones (baja masa ósea). No se registraron fracturas clínicas ni por VFA (36 pacientes analizados). Tres (3) pacientes presentaron hipercalcemia (7.3%), 4 hiperfosfatemia (9.75%) y 1 hipomagnesemia (2.43%); 36/39 (92.3%) pacientes presentaron alto remodelado óseo: 30/37 FAO elevada (81%) y 29/35 CTX elevados (83%). Respecto a 25OHD 22/34 (64.7%) tenían valores menores a 30 ng/ml: 10 deficiencia (30.3%) y 12 insuficiencia (36.3%). (Tabla 1).

Solo se pudo comprobar relación directa estadísticamente significativa entre T4L y Crosslaps.

En nuestra población analizada encontramos que un 13% presentaron alteraciones de la DMO, si bien no se registraron antecedentes de fracturas ni tampoco se hallaron por clínica o técnica VFA.

Siendo un n pequeño, hubo repercusiones en el metabolismo mineral óseo, donde detectamos pacientes con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipomagnesemia. En concordancia con la literatura, el alto remodelado óseo (también reflejado en este trabajo) explicaría los valores bioquímicos encontrados.

El 64.7% presentó niveles de 25OHD menores a 30 ng/ml.

Creemos necesaria la evaluación densitométrica y del metabolismo mineral de los pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, y esperamos en trabajos futuros poder evaluar el efecto del tratamiento antitiroideo en el metabolismo óseo.



Parámetro	Valor de referencia	N	Promedio	Mujeres	Hombres
TSH	0,49 - 4 (uUI/mL)	46	<0,01	<0,01	<0,01
T4L	0,65 - 2 (ng/dL)	46	3,39	3,44	3,20
T3	87 - 178 (ng/dL)	46	375,49	383,91	340,75
PTH	12 - 88 (pg/mL)	38	55,42	55,90	53,63
25OHD	30 - 60 (ng/mL)	34	26,33	25,68	29,57
CTX	0,14 - 0,69 (ng/mL)	35	1,308	1,187	1,714
FAO	8,6 - 20,1 (U/L)	37	51	48,97	58,34
Ca	8,6 -10,2 (mg/dL)	41	9,67	9,56	10,01
P	2,5 - 4,5 (mg/dL)	41	3,87	3,89	3,8
Mg	1,6 - 2,6 (mg/dL)	39	1,95	1,93	2
Albúmina	3,9 - 5,1 (g/dL)	41	4,43	4,37	4,61

### CL39. Recuperación diferencial del hueso alveolar por administración local de PTH 1-34 a bajas dosis en un modelo experimental de periodontitis

Bonanno MS<sup>1,2</sup>, Zeni Coronel EM<sup>1</sup>, Pellegrini G<sup>1</sup>, Davison MR<sup>3</sup>, Zeni SN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab. Osteopatías Metabólicas, INIGEM. HC. UBA-CONICET; <sup>2</sup>Cát. Histología y Embriología, FOUBA; <sup>3</sup>Carrera Odontología, FNRN

Previamente, reportamos que PTH 1-34 administrada intermitentemente y a bajas dosis disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin efectos sistémicos. Sin embargo, luego de 3 semanas no se logró la recuperación completa. Los objetivos de este estudio fueron: 1) extender una semana el tratamiento y comparar la recuperación en los dos tiempos experimentales; 2) comparar la recuperación del volumen óseo perdido del hueso alveolar interradicular (HAI) superior e inferior.

Se indujo la periodontitis experimental mediante ligadura en 36 ratas Wistar hembras adultas que se dividieron en 6 grupos tratados con: G1 y G2 solución salina (SS); G3 y G4 0,2 PTH/Kg; G5 y G6 0,4 µg PTH/Kg. El tratamiento de G1, G3 y G5 fue de 21 días y el de G2, G4 y G6 fue de 28 días. Paralelamente, se ensayaron 2 controles (n=6 c/u), sin ligadura e inyectados con SS, a 21 días (C1) y 28 días (C2).

Al finalizar el estudio se extrajo suero para determinar PTH (ELISA). *Postmortem* se extrajeron tibias y hemimandíbulas (HM) para analizar por histomorfometría el volumen óseo porcentual total (BV/TV%) en tibia (T) y en el HAI y la altura del espacio periodontal (H.ep). Asimismo, se analizó BV/TV% en la parte superior e inferior de HAI. Resultados (media±DE, letras diferentes indican p<0,05, expresados en el siguiente orden: C1 G1 G3 G5 C2 G2 G4 G6):

PTH (pg/mL): 17,7±0,5 C1; 16,7±1,2 G1; 13,5±3,9 G3; 13,7±3,5 G5; 14,9±2,6 C2; 12,8±2,7 G2; 14,0±3,5 G4; 13,8±1,0 G6

Tibias: BV/TV% total 45,7±5,4 C1; 41,2±3,9 G1; 43,1±6,3 G3; 44,7±3,0 G5; 44,3±4,9 C2; 43,7±5,1 G2; 42,2±7,9 G4; 42,7±6,0 G6.

Hueso alveolar interradicular: BV/TV% total: 50,2±4,1<sup>c</sup> C1; 37,2±5,1<sup>a</sup> G1; 43,8±1,7<sup>b</sup> G3; 46,9±5,4<sup>c</sup> G5; 48,4±3,4<sup>c</sup> C2; 40,4±4,6<sup>a</sup> G2; 51,8±3,4<sup>c</sup> G4; 47,5±4,7<sup>c</sup> G6.

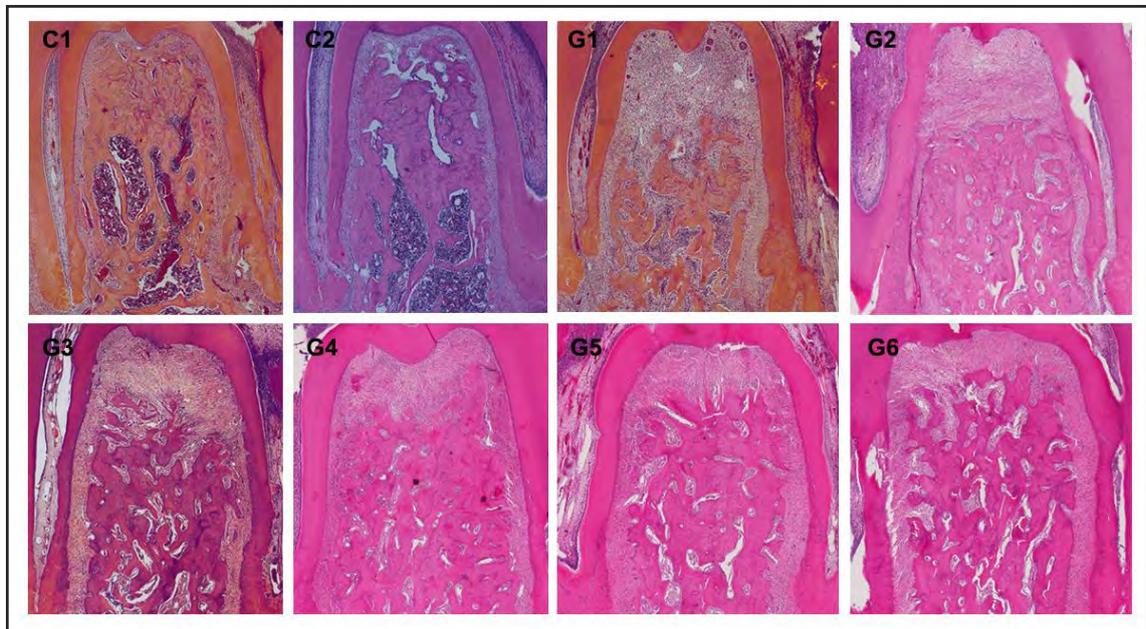
BV/TV% superior: 59,2±5,4<sup>c</sup> C1; 24,7±6,9<sup>a</sup> G1; 28,1±3,0<sup>a</sup> G3; 41,9±4,6<sup>b</sup> G5; 56,4±6,6<sup>c</sup> C2; 28,1±5,7<sup>a</sup> G2; 42,4±3,5<sup>b</sup> G4; 43,5±1,1<sup>b</sup> G6.

BV/TV% inferior: 48,8±1,9<sup>a</sup> C1; 48,0±3,2<sup>a</sup> G1; 57,1±2,1<sup>b</sup> G3; 53,6±4,4<sup>b</sup> G5; 47,8±4,6<sup>a</sup> C2; 53,1±3,4<sup>b</sup> G2; 54,0±6,7<sup>b</sup> G4; 54,1±7,1<sup>b</sup> G6.

H.ep ( $\mu\text{m}$ ): 209,3 $\pm$ 64,4<sup>a</sup> C1; 642,0 $\pm$ 183,0<sup>c</sup> G1; 686,6 $\pm$ 235,0<sup>c</sup> G3; 379,4 $\pm$ 642,2<sup>b</sup> G5; 216,4 $\pm$ 49,5<sup>a</sup> C2; 659,3 $\pm$ 178,5<sup>c</sup> G2; 410,2 $\pm$ 133,4<sup>b</sup> G4; 435,5 $\pm$ 194,1<sup>b</sup> G6.

PTH no se modificó por la periodontitis o el tratamiento farmacológico que, junto a la falta de cambios en BV/TV% T, descarta efectos sistémicos. Al día 21, 0,4  $\mu\text{g}$  PTH logró recuperar significativamente la H.ep, aunque sin alcanzar el valor del control; al día 28 la recuperación fue similar al día 21. La dosis de 0,2  $\mu\text{g}$  PTH no logró recuperación al día 21, pero al día 28 fue similar a la dosis mayor. Este patrón de cambios se repitió en el BV/TV% superior. Sorprendentemente, el BV/TV% inferior a las 2 dosis ensayadas fue mayor que C1 y C2.

El tiempo de recuperación fue dosis dependiente. Es importante investigar el porqué del mayor BV/TV% inferior del HAI. Especulamos que podría deberse a un mecanismo compensatorio a la pérdida vertical de HAI.



Microfotografías del área interradicular del primer molar inferior izquierdo en corte mesiodistal de los distintos grupos experimentales (HyE, 20X).

#### CL40. Prevalencia de deficiencia de vitamina d en pacientes infectados por COVID-19

Komornicki M, Buttazzoni M, Plantalech LC, Perez BM, Kozak A, Jiménez GB, Diehl M

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

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 implicó múltiples desafíos para la humanidad, entre ellos, encontrar factores predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas. Numerosos trabajos describieron el efecto protector de la vitamina D en las infecciones respiratorias. Estudios observacionales han demostrado una asociación independiente entre niveles bajos de 25(OH)D y la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas. La literatura es controvertida sobre el uso beneficioso de vitamina D (VD) en la evolución del COVID-19.

Objetivos: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D (DVD) en pacientes  $\geq 50$  años internados por COVID-19, y evaluar el nivel de VD como factor pronóstico en la evolución de estos pacientes.



**Metodología:** Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron 250 pacientes con edad  $\geq 50$  años de ambos sexos con diagnóstico de COVID-19, internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el período entre 01/09/2020 al 31/06/2021. Se midieron los niveles de 25(OH)D (ng/ml) a todos los participantes al ingreso hospitalario. Se evaluaron las comorbilidades e índice de Charlson, la gravedad de la enfermedad a través de la escala del Centers for Disease Control and Prevention, los parámetros bioquímicos de inflamación (PCR, leucocitos y dímero D), saturación de oxígeno, requerimiento de oxígeno suplementario, asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria e ingreso a unidad crítica.

Se definió DVD a un valor  $< 20$  ng/ml. Las variables categóricas se describieron acorde a la distribución. La prevalencia de DVD se reportó con porcentaje e IC 95%. Se evaluaron la asociación entre el valor de VD y muerte con un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno y deterioro del sensorio.

Se consideró estadísticamente significativo un p valor  $\leq 0.05$ . Se utilizó el software stata versión 13. Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del hospital.

La media de edad de la población fue de  $73,36 \pm 11$  años, y el 63,6% eran mayores de 70 años. El 49,2% eran hombres y la media de IMC era de  $29,04$  kg/m<sup>2</sup>. La mediana de VD fue  $20,2$  ng/mL (RIC 13-28). Los pacientes que recibían suplemento con colecalciferol (31%) tenían niveles mayores de 25(OH) D ( $33,3$  vs  $15,9$  ng/mL;  $p < 0,001$ ). La prevalencia de DVD fue de 49,2% (n 123; IC95 43-55,4%). La hipovitaminosis D ( $< 30$  ng/mL) se observó en el 77,2% de la población. El 90,8% presentaba al menos una comorbilidad, los pacientes con DVD presentaban un mayor índice de Charlson  $\geq 4$  ( $p = 0,02$ ).

No hubo asociación entre los niveles de VD con los parámetros bioquímicos de inflamación ni con la saturación de oxígeno al ingreso y durante la evolución de la enfermedad.

En relación a los eventos relacionados con la gravedad de COVID-19, no hubo diferencias significativas en pacientes con DVD (tabla).

En el análisis de regresión logística de mortalidad los niveles de VD no resultaron ser un factor pronóstico (OR ajustado 0,98 IC 0,95-1;  $p > 0,1$ ). No hubo factores vinculados con el COVID-19 asociados a deficiencia de vitamina D.

La prevalencia de DVD en nuestra población fue de 49,2%. No observamos que el nivel de VD sea un factor pronóstico de mortalidad. En nuestro trabajo, acorde con otros trabajos de la literatura, no advertimos la asociación entre los niveles de VD y los eventos relacionados a la gravedad de COVID-19.

**Tabla.** Parámetros de gravedad y mortalidad según estado nutricional de vitamina D en una población con COVID-19 (n = 250).

Eventos	Global	Sin Deficiencia	Deficiencia	p
		(25(OH)D $\geq 20$ ng/mL) n=127	(25(OH)D $\leq 19$ ng/mL) n=123	
Oxigenoterapia % (n)	78,8 (197)	80,3 (102)	77,2 (95)	0,55
ARM % (n)	21,6 (54)	19,7 (25)	23,6 (29)	0,45
Estadía hospitalaria total, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	9 (7-15)	11 (7-18)	0,25
Ingreso a UCI % (n)	28 (70)	26,8 (34)	29,2 (36)	0,66
Estadía en UCI, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	12,5 (6,75-28)	17 (10-24)	0,17
Días de ARM, días (mediana, RIC)	15,5 (9-28)	14 (8-30)	17 (10,5-27)	0,27
Días de O <sub>2</sub> , días (mediana, RIC)	7 (1-13)	7 (1-3)	7 (1-15)	0,92
Mortalidad intrahospitalaria % (n)	28 (70)	24,4 (31)	31,7 (39)	0,24

**CL41. El citrato de sildenafil incrementa la formación ósea y la neovascularización en un defecto de calota de rata: análisis histológico y molecular**

Brenna E<sup>\*1</sup>; Olmedo D<sup>2</sup>, Renou, S<sup>2</sup>, Rodríguez V<sup>3</sup>, Rizzi M<sup>3</sup>, Centeno V<sup>1</sup>, Fontanetti P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Bucal, FO-UNC. <sup>2</sup>Cátedra de Anatomía Patológica, FO-UBA. <sup>3</sup>Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM-UNC.

El objetivo de la regeneración ósea guiada (ROG) es promover la neoformación ósea, mediante la utilización de una membrana que limita el tejido blando circundante creando un microambiente apto para la regeneración tisular. Los mecanismos moleculares y celulares durante la formación ósea están íntimamente ligados con la angiogénesis que ocurre durante el crecimiento, la regeneración y el remodelado óseo. Diferentes factores como el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros, intervienen en el acoplamiento de tales procesos. El citrato de sildenafil (CS) es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 y por su acción vasodilatadora, demostró beneficios en la cicatrización en distintos modelos experimentales. En trabajos previos experimentales, demostramos que el CS estimuló la regeneración ósea en defectos óseos a los 28 días post-cirugía. El objetivo del trabajo fue evaluar en calota de rata la respuesta histológica y molecular ante la administración del CS durante una fase temprana del proceso reparativo (14 días) utilizando la técnica de ROG. Se utilizaron ratas Wistar macho (n=10) de 30 días de edad a las que se les practicó en calota un defecto óseo no crítico (5mm) cubierto con una membrana de colágeno (Tissum®). El día posterior a la cirugía los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Grupo Control (GC/n=5) al cual se administró solución fisiológica y Grupo Experimental (GCS/n=5) al que se le administró CS (10mg/kg de peso corporal), ambos por vía orogástrica durante 14 días. Previo a la eutanasia, se tomaron muestras de sangre para medir transaminasas hepáticas (GOT y GPT), fosfatemia y calcemia. Posteriormente se resecaron las calotas para el procesamiento histológico y molecular de la zona del defecto. Para los estudios histológicos se realizaron cortes seriados frontales de 6 $\mu$ m de espesor a nivel de la zona media del defecto que fueron coloreados con H&E y evaluados mediante microscopía óptica; asimismo se realizó el recuento de neocapilares, el número de osteoblastos [N.Ob/mm<sup>2</sup>] y el volumen óseo [BV/TV(%)] mediante el programa Image ProPlus. Los niveles de expresión génica de los biomarcadores óseos, RANKL, OPG y de pro-angiogénesis, HIF-1, se detectaron mediante RT-qPCR. Los resultados se analizaron estadísticamente usando el test *t* de Student, fijando un valor  $p < 0,05$  para diferencias significativas. No se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de GOT, GPT, fosfatemia y calcemia entre los grupos estudiados ( $p > 0,05$ ) sugiriendo que el tratamiento con CS no produjo alteraciones hepáticas ni del metabolismo mineral. A nivel histológico, los resultados revelaron que la administración crónica de CS incrementó el volumen de tejido óseo-BV/TV%(GCS:16,10 $\pm$ 7,03/GC:13,00 $\pm$ 5,21; $p < 0,0418$ ) y el N.Ob/mm<sup>2</sup> (GCS:356,6 $\pm$ 23,18/GC:232,8 $\pm$ 21,12; $p < 0,0003$ ). Asimismo, el recuento de neocapilares/mm<sup>2</sup> en la zona regenerada fue mayor en el GSC respecto del GC (GSC:18 $\pm$ 0,5/GC:14,60 $\pm$ 2,3; $p < 0,0009$ ). A nivel molecular, se evidenció una disminución en la relación RANKL/OPG ( $p < 0,05$ ) y un incremento de la expresión del factor HIF-1(GSC:1.759 $\pm$ 0,158/GC:1.001 $\pm$ 0.069; $p < 0,05$ ). Estos datos sugieren que la administración crónica de CS promovió la neovascularización y la neoformación ósea durante la fase temprana de reparación del defecto óseo.



## ÍNDICE DE AUTORES

### Organizado por número de Comunicaciones Libres (CL)

Abdala R.	CL06, CL30, CL33, CL37	Clifton Goldney D.	CL18
Acosta Rodriguez E.	CL25	Cointry G.	CL36
Adra E.	CL32	Colareda G.A.	CL04, CL07
Albani Forneris A.	CL32	Coli L.	CL35
Aliquo Maciel N.	CL35	Colombres J.M.	CL30
Aravena A.	CL13	Conejos L.	CL19
Arriola A.M.	CL16, CL23	Cutini P.H.	CL16, CL23
Authier Cipolla E.C.	CL38	Danilowicz K.	CL18
Bagur A.	CL03	Davison M.R.	CL39
Balonga M.C.	CL38	De Sogos A.	CL13
Bastianello M.J.	CL27	Della Pia B.	CL30
Bazán J.	CL36	Di Carlo M.	CL27
Bedini I.	CL12	Di Loreto V.E.	CL10, CL21
Belardinelli M.V.	CL31	Díaz Baclini P.	CL21
Belizan J.	CL21	Díaz R.G.	CL07
Beratarrechea A.	CL24	Diehl M.	CL24, CL32, CL35, CL40
Blanco N.O.	CL02	Dionisi M.P.	CL22
Boccardo S.	CL25	Douthat W.	CL22
Boffa S.	CL09	Durante C.	CL03
Bolzán D.	CL12, CL31	Epele M.B.	CL25
Bonanno M.S.	CL27, CL39	Escudero D.S.	CL07
Brance M.L.	CL08, CL12	Esparza Ramírez M.	CL06
Brenna E.	CL41	Faingold M.C.	CL34
Brito G.	CL27	Farías V.S.	CL26
Brun L.R.	CL01, CL08, CL10, CL12, CL13, CL21, CL25, CL31	Feldman R.N.	CL31
Brunetto O.	CL30	Fernández J.M.	CL04, CL07
Buiatti F.	CL10	Fernandez P.	CL22
Buttazzoni M.	CL35, CL40	Ferretti J.	CL36
Cacciari V.	CL37	Fontanetti P.	CL41
Campelo A.E.	CL23	Frattini N.	CL02
Cantó A.C.	CL38	Frigeri A.	CL37
Capotondo M.M.	CL11	Fux Otta C.	CL27
Capozza R.	CL36	Gainotti R.	CL03
Carabelli G.	CL32	García M.L.	CL15
Carballo M.F.	CL06	García N.H.	CL25
Castro M.J.	CL29	Garibaldi P.	CL19
Centeno V.	CL41	Ghezzi L.M.	CL11
Cepeda S.B.	CL16, CL23	Giacoia E.	CL38
Choque M.	CL37	Gili V.	CL02
Cicarone M.M.	CL38	Giordano S.	CL20
Claus-Hermberg H.	CL09	González D.	CL03
		González M.V.	CL32

González Pernas M.S.	CL06, CL20, CL26, CL18, CL19	Perman G.	CL24
Gorris R.	CL06	Piamonte S.	CL30
Grecco R.	CL37	Picotto G.	CL01
Greco R.	CL35	Pineda S.I.	CL06
Gutiérrez N.	CL34	Pingel J.	CL19
Huespe I.A.	CL35, CL32	Pisani L.	CL36
Jerkovich F.	CL06, CL18, CL26	Pistarelli M.B.	CL08
Jiménez G.B.	CL40	Plantalech L.C.	CL24, CL11, CL40
Katz D.	CL18	Plotkin L.I.	CL10
Kitaigrodsky A.	CL35	Porta D.J.	CL22, CL25
Komornicki M.	CL40	Pozzo M.J.	CL09
Kozak A.	CL40	Prietto D.	CL27
Larreta de Santi P.	CL03	Pronsato L.	CL02
Lasalvia S.	CL05	Pulido A.	CL02
Lombarte M.	CL21	Pustilnik E.	CL31
Longobardi V.	CL06, CL18, CL19, CL20, CL26	Quinchuela J.	CL33
Lopacsek N.	CL19	Quiroga C.	CL25
Lozano M.P.	CL09	Ramírez Stieben L.A.	CL12, CL31
Lûscher S.	CL36	Ramos M.	CL34
Mandalunis P.M.	CL13	Ramos N.	CL27
Mansur J.L.	CL29	Rapelius S.	CL30
Massheimer V.L.	CL16, CL23	Re C.	CL08
Mastaglia S.	CL03	Rengifo B.	CL34
Mateo O.	CL32	Renou, S.	CL41
Maury M.K.	CL30	Rivoira M.A.	CL22, CL25
McCarthy A.D.	CL05	Rizzi M.A.	CL01, CL41
Mendieta M.	CL34	Robins I.	CL08
Milanesi L.	CL02	Rodríguez L.	CL08
Mingote E.	CL34	Rodríguez V.A.	CL01, CL41
Mocchegiani M.A.	CL38	Rosa J.	CL08
Moratto E.	CL38	Sandoval M.J.	CL16, CL23
Morejon Barragan A.	CL26	Sandoval W.	CL06
Mumbach A.G.	CL15	Santagada J.	CL15
Olmedo D.	CL41	Santillán G.	CL02
Otero M.J.	CL15	Sanz N.	CL10, CL13
Padre N.E.	CL06	Sarli M.	CL19
Panfili R.	CL08	Sarnacki E.	CL03
Paredes M.S.	CL15	Schiró L.M.	CL38
Pascual N.	CL12	Schreck C.M.	CL11
Pellegrini G.	CL39	Schurman L.	CL05
Percudani J.	CL08	Schwartz N.C.	CL37
Pereyra A.	CL26	Sedlinsky C.	CL05, CL34
Perez B.	CL24	Segarra A.E.	CL15
Pérez B.M.	CL32, CL35, CL40	Seijo M.	CL27
		Selvaggio L.	CL34
		Sesta M.	CL18, CL19



Sigal D.	CL03	Tubert G.	CL18
Slavinsky P.	CL18, CL19	Ullmann T.	CL35
Slullitel P.	CL32	Valle M.I.	CL23
Sosa S.	CL19	Vasconsuelo A.	CL02
Speroni R.	CL15	Velázquez A.	CL10, CL21
Spivacow R.	CL33	Vera M.	CL24
Streckwall L.P.	CL07	Villarreal L.	CL10, CL13, CL21
Teixeira G.	CL01	Wanionok N.E.	CL04, CL05
Terrasa S.	CL32	Zanchetta M.B.	CL06, CL18, CL19, CL20, CL26, CL27, CL33
Tibaldo M.C.	CL20		
Tolosa de Talamoni N.	CL01	Zele L.B.	CL09
Tomat M.F.	CL08	Zeni Coronel E.M.	CL27, CL39
Tourn N.B.	CL21, CL25	Zeni S.N.	CL27, CL39

## 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](mailto:actualizaciones@osteologia.org.ar). Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.

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

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

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

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

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

## AUTHOR GUIDELINES

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

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript **-in Spanish or in English-** should be submitted by email to [actualizaciones@osteologia.org.ar](mailto: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 mentioned 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 período no mayor de 30 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

#### **POLÍTICAS EDITORIALES**

**Actualizaciones en Osteología** es una revista de Acceso Abierto.

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

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

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

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

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

#### **EDITORIAL POLICIES**

**Actualizaciones en Osteología** is an Open Access Journal.

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

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

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

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